

CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №9, 2018

VOL. 20, №9, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

РЕВМАТОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЯ RHEUMATOLOGY NEUROLOGY

Стратегии ранней диагностики и терапии
болезни мелких сосудов головного мозга

Реабилитационные мероприятия у пациентов
в остром периоде ишемического инсульта

Алгоритм назначения антидепрессантов
в реальной клинической практике

Хронические цереброваскулярные
заболевания

Дефицит витамина D: скелетные
и внескелетные нарушения и их коррекция

Тремор: классификация,
клиническая характеристика

Тактика логопедической работы
для пациента после перенесенного инсульта

Клинический разбор:

- церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией
- доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение
- транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №9
2018, VOL. 20, NO. 9

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief:
Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

Главный редактор номера:

Л.В. Стаховская – д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief of the issue:
Ludmila V. Stakhovskaya – MD, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Reg. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

**«Объединённая редакция»
“Ob’edinyonnaya redaktsia”**

Адрес: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1

Телефон/факс:

+7 (495) 098-03-59

www.hpmp.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



объединённая
редакция

Адрес типографии:

107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 21

ММА «МедиаМедика»**ММА “MediaMedica”**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: con-med.ru

Советник по управлению

и развитию: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Свиштушкин Валерий Михайлович, профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Гёппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарини А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Результаты пилотного исследования микроРНК у больных с ишемическим инсультом О.В.Лянг, А.Г.Кочетов, Р.Р.Гимадиев, А.А.Абрамов, Н.А.Шамалов, Л.В.Стаховская	8
Возможности оптимизации программы реабилитационных мероприятий у пациентов в остром периоде ишемического инсульта С.В.Котов, Е.В.Исакова, В.И.Шерегешев	12
Тактика логопедической работы и выбор клинического питания для пациента с нарушением глотания после перенесенного инсульта (клинический случай) С.Н.Норвилс, А.В.Петрова	17
Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга М.В.Путилина	22
Применение препарата ботулинического токсина типа А (incobotulotoxin А) у пациента с постинсультной спастичностью верхней конечности. Описание клинического случая В.Н.Луцки, С.В.Котов, В.К.Мисиков	30
Клинический случай: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией Е.В.Блохина, К.А.Козлова, Е.В.Искандер, Э.Ю.Соловьева	35
Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных А.В.Сергеев	39
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современное представление о клинике, диагностике, лечении О.В.Зайцева	47
Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита): дополненные данные А.Е.Каратеев, Л.И.Алексеева, А.М.Лиля, С.А.Макаров, Н.В.Чичасова, Е.В.Зонова, Е.И.Шмидт, Е.А.Таскина, Н.Г.Кашеварова, Е.П.Шарапова, С.Г.Аникин, Е.А.Стребкова, В.В.Азаровская	51
Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск А.П.Смирнов, А.В.Сердюк, Е.А.Ковражкина	58
Оценка эффективности препарата Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани С.Н.Лунева, Н.В.Сазонова, Л.В.Мальцева, Е.Л.Матвеева	63
Декскетопрофен: возможности применения в неврологии А.А.Пилипович	71
Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом при суточном мониторинге Т.А.Аксенова, Н.Ф.Иващенко, В.В.Горбунов, С.Ю.Царенок, К.О.Аксенов	76
Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом И.С.Дыдыкина, П.С.Коваленко, А.А.Коваленко	82
Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности А.Е.Каратеев	88
Тремор: классификация, клиническая характеристика Т.Г.Говорова, А.А.Таппахов, Т.Е.Попова, У.Д.Антипина	95
Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике М.В.Путилина	101
Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями А.А.Тяжельников, З.Х.Осмаева, П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов	108
Новые методы фармакотерапии хронической боли	113

Contents

JOURNAL ARTICLE

Results of a pilot study of microRNA in patients with ischemic stroke

O.V.Lyang, A.G.Kochetov, R.R.Gimadiev, A.A.Abramov, N.A.Shamalov, L.V.Stakhovskaya 8

JOURNAL ARTICLE

Possibilities for rehabilitation program for patients in acute period of ischemic stroke optimization

S.V.Kotov, E.V.Isakova, V.I.Sheregeshev 12

CASE REPORTS

Tactics of the speech therapist's work and the choice of clinical nutrition for the patient with swallowing disorders after the stroke (clinical case)

S.N.Norvils, A.V.Petrova 17

REVIEW

Strategies of cerebral small vessel disease early diagnostics and therapy

M.V.Putilina 22

CASE REPORTS

Botulinum toxin type A (incobotulinotoxin A) use in a patient with post-stroke upper limb spasticity: clinical case report

V.N.Lutsik, S.V.Kotov, V.K.Misikov 30

CASE REPORTS

Clinical case: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

E.V.Blokhina, K.A.Kozlova, E.V.Iskander, E.Yu.Soloveva 35

REVIEW

Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review

A.V.Sergeev 39

CASE REPORTS

Benign paroxysmal positional vertigo: modern approach to clinical presentation, diagnostics and treatment

O.V.Zaytseva 47

JOURNAL ARTICLE

Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data

A.E.Karateev, L.I.Alekseeva, A.M.Lila, S.A.Makarov, N.V.Chichasova, E.V.Zonova, E.I.Shmidt, E.A.Taskina, N.G.Kashevarova, E.P.Sharapova, S.G.Anikin, E.A.Strebkova, V.V.Azarovskaya 51

CASE REPORTS

The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search

A.P.Smirnov, A.V.Serdyuk, E.A.Kovrazhkina 58

JOURNAL ARTICLE

Effectiveness of Theraflex® evaluation in early stages of osteoarthritis treatment and its influence on articular cartilage structure and metabolism

S.N.Luneva, N.V.Sazonova, L.V.Malceva, E.L.Matveeva 63

REVIEW

Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology

A.A.Pilipovich 71

JOURNAL ARTICLE

Pulse wave velocity and other indicators of arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis during the daily monitoring procedure

T.A.Aksenova, N.F.Ivashchenko, V.V.Gorbunov, S.Yu.Tsarenok, K.O.Aksenov 76

REVIEW

Vitamin D deficiency: skeletal and non-skeletal disorders and its treatment with alfacalcidol

I.S.Dydykina, P.S.Kovalenko, A.A.Kovalenko 82

REVIEW

Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in clinical practice: new opportunities

A.E.Karateev 88

REVIEW

Tremor: classification, clinical characteristic

T.G.Govorova, A.A.Tappakhov, T.E.Popova, U.D.Antipina 95

REVIEW

Algorithm of antidepressants use in clinical practice

M.V.Putilina 101

REVIEW

Neurometabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders

A.A.Tyazhelnikov, Z.Kh.Osmayeva, P.R.Kamchatnov, A.V.Chugunov 108

CLINICAL CONFERENCE

New methods of chronic pain pharmacotherapy

113

Результаты пилотного исследования микроРНК у больных с ишемическим инсультом

О.В.Лянг^{✉1,2}, А.Г.Кочетов¹⁻³, Р.Р.Гимадиев⁴, А.А.Абрамов², Н.А.Шамалов¹, Л.В.Стаховская¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

⁴АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». 125315, Россия, Москва, Ленинградский пр-т, д. 80Г, пом. XI

✉ov_lyang@dpo-ilm.ru

Актуальность. Высокая медико-социальная значимость ишемического инсульта (ИИ) обуславливает поиск новых диагностических и прогностических биомаркеров, которыми могут стать микроРНК – некодирующие РНК малой длины, супрессирующие экспрессию белок-кодирующих генов. До настоящего момента исследований уровней и роли микроРНК у больных с ИИ в России не проводилось.

Цель – определение уровней микроРНК-21, 125, 126, 145 в плазме и буккальном соскобе у больных с ИИ.

Материалы и методы. В исследование были включены 36 пациентов в острейшем периоде ИИ. Биоматериал для исследования микроРНК-21, 125, 126, 145 в ЭДТА-плазме и буккальном соскобе забирали на 1 и 4-е сутки от начала развития заболевания. Определение уровня микроРНК включало этапы выделения, обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013.

Результаты. Статистически значимая динамика к 4-м суткам наблюдения у больных с ИИ была выявлена по уровням микроРНК-125 в плазме, микроРНК-126 в соскобе и микроРНК-145 в соскобе. Также были выявлены статистически значимые различия по уровню в соскобе и плазме микроРНК-126 на 1 и 4-е сутки, а также микроРНК-125 на 4-е сутки наблюдения. По развитию летального исхода были выявлены статистически значимые различия по уровню микроРНК-125 в буккальном соскобе на 1-е сутки, микроРНК-145 в буккальном соскобе на 1-е сутки и микроРНК-21 в плазме на 1-е сутки наблюдения. Также были выявлены различия по таким осложнениям, как пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, пиелонефрит. Статистически значимых различий в уровнях микроРНК по типам ИИ, а также по наличию и типу геморрагической трансформации зафиксировано не было.

Выводы. МикроРНК-21, 125, 145 на 1-е сутки наблюдения от развития ИИ могут иметь значимость в прогнозе летального исхода, микроРНК-21, 125 на 1-е сутки – в прогнозе развития пневмонии, микроРНК-125 на 1-е сутки – тромбоэмболии легочной артерии, микроРНК-126 на 4-е сутки – пиелонефрита. Выявленное отсутствие различий в уровнях микроРНК-21 и 125 в соскобе и плазме представляет собой возможную основу для применения неинвазивного метода взятия биоматериала с целью исследования микроРНК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, микроРНК, биомаркеры.

Для цитирования: Лянг О.В., Кочетов А.Г., Гимадиев Р.Р. и др. Результаты пилотного исследования микроРНК у больных с ишемическим инсультом. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.8-11

Journal Article

Results of a pilot study of microRNA in patients with ischemic stroke

O.V.Lyang^{✉1,2}, A.G.Kochetov¹⁻³, R.R.Gimadiev⁴, A.A.Abramov², N.A.Shamalov¹, L.V.Stakhovskaya¹

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

³National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15A;

⁴Institute of Laboratory Medicine. 125315, Russian Federation, Moscow, Leningradskiy pr-t, d. 80G, pom. XI

✉ov_lyang@dpo-ilm.ru

Abstract

Actuality. The high medical and social significance of ischemic stroke determines the search for new diagnostic and prognostic biomarkers, which can be microRNAs – non-coding RNAs of small length, which suppress the expression of protein-coding genes. Until now, no studies of the levels and role of microRNAs in patients with ischemic stroke have been conducted in Russia.

The aim was to determine the levels of microRNA-21, 125, 126, 145 in plasma and buccal scraping in patients with ischemic stroke.

Materials and methods. The study included 36 patients with acute ischemic stroke. A biomaterial for the study of microRNA-21, 125, 126, 145 in EDTA-plasma and buccal scrapings were taken on the 1st and 4th day from the beginning of the development of the disease. Determination of the level of microRNA included the stages of isolation, reverse transcription and real-time PCR. Statistical processing of the study data was carried out using software SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013.

Results. Statistically significant dynamics by 4 days of observation in patients with AI was revealed by levels of microRNA-125 in plasma, microRNA-126 in scraping and microRNA-145 in scraping. There were also statistically significant differences in the level of microRNA-126 in 1 and 4 days, and microRNA-125 in 4 days of observation. The development of the lethal outcome revealed statistically significant differences in the level of miRNA-125 in buccal scraping on 1 day, miRNA-145 in buccal scraping on 1 day and microRNA-21 in plasma on 1 day of observation. Also, the differences in such complications as pneumonia, pulmonary embolism, pyelonephritis. There were no statistically significant differences in the levels of miRNAs by type of AI, as well as by the presence and type of hemorrhagic transformation.

Conclusion. MicroRNA-21, 125, 145 for 1 day of observation from the development of AI may have significance in the prognosis of fatal outcome, microRNA-21, 125 for 1 day in the forecast for the development of pneumonia, microRNA-125 for 1 day – the forecast PE, microRNA-126 on the 4th day – in the prediction of pyelonephritis. The revealed absence of differences in levels of microRNA-21 and 125 in scraping and plasma is a possible basis for the application of a non-invasive method of taking biomaterial for the study of microRNA.

Key words: ischemic stroke, microRNA, biomarkers.

For citation: Lyang O.V., Kochetov A.G., Gimadiev R.R. et al. Results of a pilot study of microRNA in patients with ischemic stroke. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.8-11

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) в настоящее время продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой, несмотря на высокие темпы развития здравоохранения, диагностических, терапевтических и реабилитационных технологий [1]. Высокие цифры смертности, летальности и инвалидизации пациентов после ИИ обуславливают поиск новых диагностических и прогностических биомаркеров, которые позволят снизить частоту осложнений, нередко приводящих к неблагоприятному исходу.

Таковыми биомаркерами могут стать микроРНК – новый класс молекул, показавший значимость в различных отраслях клинической медицины.

МикроРНК являются некодирующими РНК малой длины – 20–25 нуклеотидов. Они супрессируют экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционной стадии с помощью механизмов, ингибирующих процесс трансляции или деградации матричной РНК (мРНК), либо их комбинацией [2].

МикроРНК способны локализоваться в клетках различных тканей, а также циркулировать в кровотоке, о чем впервые было сообщено в 2008 г. [3]. Появление микроРНК в кровотоке до конца не изучено и может являться результатом как гибели клеток и их последующего лизиса [4], так и активной секреции микроРНК клетками в ответ на различные стимулы [5]. Известно, что микроРНК сохраняют высокую стабильность (более 24 ч) в клетках и плазме крови [6, 7]. В плазме крови циркулирующие микроРНК транспортируются микровезикулами в комплексе с РНК-связывающими белками или липопротеинами во внеклеточной жидкости.

На основе анализа литературных данных мы отобрали 4 микроРНК, которые могут играть роль в патогенезе ИИ и развитии осложнений. Обобщенные данные по ним представлены в табл. 1.

Несмотря на большое количество научных работ и публикаций по изучению микроРНК, исследований уровня и роли микроРНК у больных с ИИ до настоящего момента в России не проводилось. В базе данных РИНЦ присутствуют две работы обзорного характера, посвященные роли микроРНК в патогенезе ИИ [18, 19].

Тяжесть состояния больных обуславливает также поиск простых и неинвазивных методов взятия биоматериала для исследования, одним из которых может быть буккальный соскоб (эпителий ротовой полости), часто используемый как образец для генетических исследований.

Таким образом, целью нашей работы явилось определение уровней микроРНК-21, 125, 126, 145 в плазме и буккальном соскобе у больных с ИИ.

Материалы и методы

В исследование были включены 36 пациентов, поступивших в нейрореанимационное отделение ГКБ №31 г. Москвы. Критериями включения были острый ИИ, подтвержденный методами нейровизуализации, поступление в течение 24 ч от начала развития заболевания, отсутствие острых и хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации. Возраст пациентов по медиане составил 74 (65; 80) года. Среди больных преобладали женщины – 21 (61%). По патогенетическому варианту инсульта пациенты распределились следующим образом: атеротромботический вариант – 14 (40%), кардиоэмболический 11 (30%), неуточненной этиологии – 11 (30%). Объем очага составил 4 (0; 40) см³. У 33 пациентов очаг поражения был локализован в полушариях, 3 – в стволе головного мозга. Летальный исход на госпитальном этапе наблюдался в 9 (25%) случаях. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь – у всех пациентов (100%) и хроническая сердечная недостаточность – 24 (67%). У 4 (11%) больных развилась симптомная геморрагическая трансформация очага поражения, у 4 (11%) – асимптомная. Осложнения (пиелонефрит, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА) регистрировались у 20 (56%) человек.

Всем больным проводилась базисная терапия в соответствии с порядком оказания помощи и клиническими рекомендациями, по показаниям 30 (83%) пациентам была проведена патогенетическая (тромболитическая) терапия препаратом rt-PA по стандартной схеме.

Биоматериал для исследования забирали на 1 и 4-е сутки наблюдения от начала развития заболевания. Для исследования уровня циркулирующих микроРНК использовалась ЭДТА-плазма, которую получали путем центрифугирования в течение 10 мин при 3000 г цельной крови, взятой в пробирку с K2 ЭДТА, и последующего аликвотирования. До исследования образцы плазмы хранились в морозильной камере при -70°C. Буккальный соскоб брали утром натощак, вводя ватный зонд в ротовую полость пациента и аккуратно потерев зондом с внутренней стороны одной из щек 20 раз, при этом медленно поворачивая его для сбора буккальных клеток.

Процедура определения уровня микроРНК включала следующие этапы: выделение, обратную транскрипцию,

Таблица 1. Биологическая роль микроРНК-21, 125, 126, 145

МикроРНК	Биологическая роль
МикроРНК-21	Профибротический эффект [8]
	Антиапоптотический эффект [9]
	Противовоспалительный эффект [10]
МикроРНК-125	Пролиферация и дифференцировка клеток [11, 12]
	Участие в обмене липидов, регуляция захвата липидов макрофагами [13]
МикроРНК-126	Эндотелий-специфическая микроРНК
	Прогностический биомаркер макро- и микрососудистых повреждений и эндотелиальной дисфункции [14]
	Снижается при гипоперфузии [15]
МикроРНК-145	Провоспалительный эффект [16]
	Повышенный уровень – предиктор сердечной смерти [17]

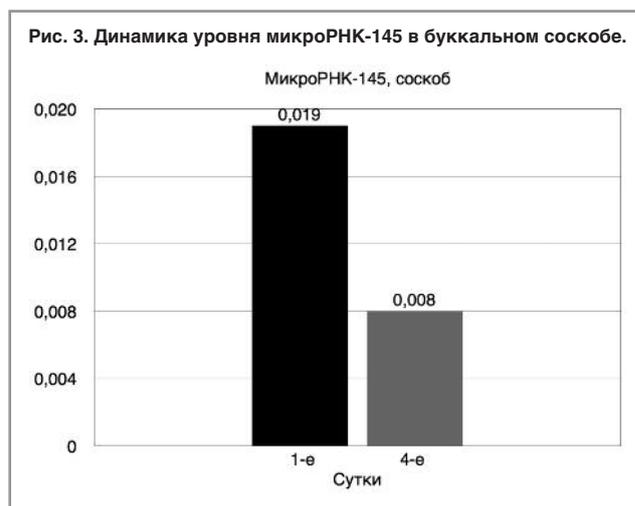
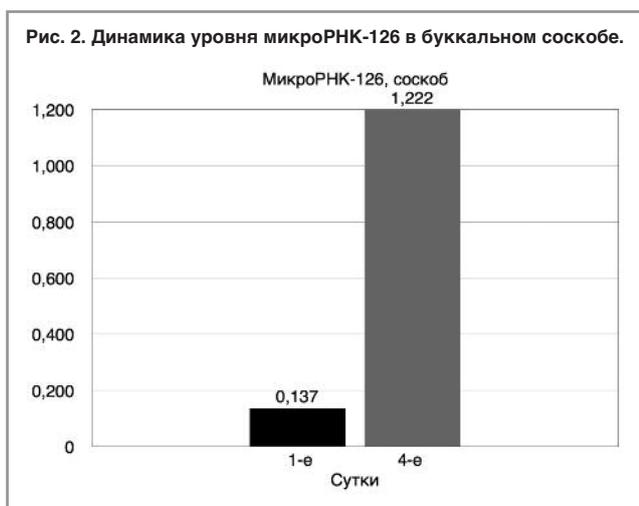
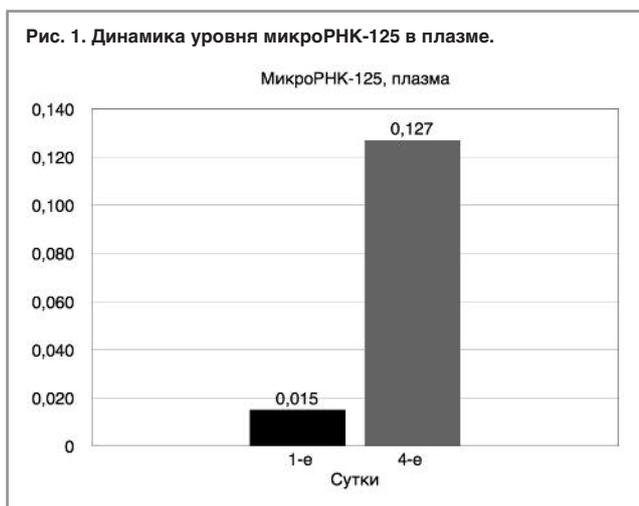


Таблица 2. Различия уровней микроРНК-126 и 145 в соскобе и плазме

МикроРНК/сут	Уровень в соскобе, у.е.	Уровень в плазме, у.е.	<i>p</i>
126/1	0,137	0,011	<i>p</i> <0,1
126/4	0	1,222	
145/4	0,019	0,006	

горова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием дисперсионного анализа ANOVA, t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Значение вероятности (*p*) менее 0,1 (двухсторонняя проверка) с учетом того, что исследование является пилотным, демонстрировало статистическую значимость.

Результаты и обсуждение

Статистически значимая динамика к 4-м суткам наблюдения у больных с ИИ была выявлена по уровням микроРНК-125 в плазме, микроРНК-126 в соскобе и микроРНК-145 в соскобе (рис. 1–3).

Также были выявлены статистически значимые различия по уровню в соскобе и плазме микроРНК-126 на 1 и 4-е сутки и микроРНК-125 на 4-е сутки наблюдения (табл. 2).

По развитию летального исхода были выявлены статистически значимые различия по уровню микроРНК-125 в буккальном соскобе на 1-е сутки – у выживших пациентов уровень был ниже в 5 раз (0,03 и 0,156 у.е. соответственно), также у выживших был ниже уровень микроРНК-145 в буккальном соскобе на 1-е сутки (0,001 у.е. у выживших, 0,029 у.е. при развитии летального исхода) и микроРНК-21 в плазме на 1-е сутки наблюдения (1,283 у.е. у выживших, 0,361 у.е. при развитии летального исхода).

По таким осложнениям, как пневмония, ТЭЛА, пиелонефрит, тоже были выявлены значимые различия. Уровень микроРНК-125 в соскобе на 1-е сутки наблюдения был выше у больных с развившейся затем пневмонией (0,93 и 0,029 у.е. соответственно) и ТЭЛА (0,155 и 0,03 у.е. соответственно). Уровень микроРНК-126 в плазме на 4-е сутки наблюдения у пациентов с развившимся пиелонефритом был ниже в 11 раз (0,002 и 0,023 у.е. соответственно). Уровень микроРНК-21 в плазме на 1-е сутки наблюдения был ниже у пациентов с пневмонией (0,356 и 1,27 у.е. соответственно).

Статистически значимых различий в уровнях микроРНК по типам ИИ, а также по наличию и типу геморрагической трансформации выявлено не было.

полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени.

Выделение микроРНК проводили по протоколам коммерческого набора miRCURYTM RNA Isolation Kit – Biofluids (Exiqon, Дания). Обратная транскрипция микроРНК осуществлялась по протоколам коммерческого набора Universal cDNA Synthesis Kit II (Exiqon, Дания). Определение уровня микроРНК делали по технологии SYBR Green с помощью микроРНК специфичных праймеров microRNA LNATM PCR primer sets по протоколам коммерческого набора ExiLent SYBR® Green master mix на приборе Applied Biosystems 7900 HT (Applied Biosystems, США). Данные по уровню микроРНК нормализовали на исходный объем цельной крови. Для этого на этапах синтеза кДНК и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовали набор синтетических РНК-транскриптов UniSp6. За условную единицу (у.е.) была принята концентрация, эквивалентная 10^3 копий/мкл UniSp6. Затем, согласно рекомендациям ряда исследователей, проводилась нормализация количества микроРНК по уровню микроРНК-16, концентрация которой относительно стабильна [20, 21].

Статистическая обработка данных исследования проведена с применением программного обеспечения SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (*M*) и 95% доверительного интервала (2,5–97,5%) при нормальном распределении, в виде медианы (*Md*) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (*Q* 25–75%) при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмо-

Заключение

Результаты проведенного пилотного исследования уровня микроРНК у больных с ИИ показали возможную прогностическую значимость микроРНК. МикроРНК-125, 21, 145 на 1-е сутки наблюдения от развития ИИ могут иметь значимость в прогнозе летального исхода, микроРНК-125, 21 на 1-е сутки наблюдения от развития ИИ – в прогнозе развития пневмонии, микроРНК 125 на 1-е сутки наблюдения от развития ИИ – в прогнозе ТЭЛА, микроРНК-126 на 4-е сутки наблюдения от развития ИИ – в прогнозе пиелонефрита.

Выявленное отсутствие различий в уровнях микроРНК-21 и 125 в соскобе и плазме являет собой возможную основу для применения неинвазивного метода взятия биоматериала с целью исследования микроРНК.

Не все полученные результаты можно объяснить биологическими эффектами микроРНК, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований на более крупных выборках, а также экспериментальных исследований с целью уточнения роли данных микроРНК в патогенезе ИИ и его осложнений.

Литература/References

- Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Монография. Под ред. Л.В.Стаховской. М., 2017. / Alferova V.V., Belkin A.A., Vozniuk I.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami. Monografiia. Pod red. L.V.Stakhovskoi. M., 2017. [in Russian]
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116 (2): 281–97.
- Chen X, Ba Y, Ma L et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997–1006.
- Pritchard CC, Kroh E, Wood B et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 492–7.
- Wang K, Zhang S, Weber J et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 7248–59.
- Rainen L, Oelmueller U, Jurgensen S et al. Stabilization of mRNA expression in whole blood samples. *Clin Chem* 2002; 48: 1883–90.
- Ai J, Zhang R, Li Y et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 73–7.
- Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980–4.
- Dong S, Ma W, Hao B et al. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (2): 565–74.
- Sheedy F, Falsson-McDermott E, Hennessy E et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat Immunol* 2010; 11: 141–7.
- Wojtowicz EE, Walasek MA, Broekhuis MJ et al. MicroRNA-125 family members exert a similar role in the regulation of murine hematopoiesis. *Exp Hematol* 2014; 42 (10): 909–18.
- Le MT, Shyh-Chang N, Khaw SL et al. Conserved regulation of p53 network dosage by microRNA-125b occurs through evolving miRNA-target gene pairs. *PLoS Genet* 2011; 7 (9): e1002242.
- Rink C, Khanna S. MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology. *Physiol Genomics* 2011; 43 (10): 521–8.
- Ishizaki T, Tamiya T, Taniguchi K et al. miR126 positively regulates mast cell proliferation and cytokine production through suppressing Spred1. *Genes Cells* 2011; 16: 803–14.
- Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res* 2010; 107 (5): 677–84.
- Jia L, Hao F, Wang W, Qu Y. Circulating miR-145 is associated with plasma high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients. *Cell Biochem Funct* 2015; 33 (5): 314–9.
- Dong YM, Liu XX, Wei GQ et al. Prediction of long-term outcome after acute myocardial infarction using circulating miR-145. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; 75 (1): 85–91.
- Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (обзор литературы. Часть 2). *Вестн. РАМН*. 2012; 7: 20–9. / Shliakhto E.V., Barantsevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molekuliarnye mekhanizmy formirovaniia ishemicheskoi tolerantnosti golovnogo mozga (obzor literatury. Chast' 2). *Vestn. RAMN*. 2012; 7: 20–9. [in Russian]
- Новикова Л.Б., Минибаева Г.М. Роль микроРНК в патогенезе ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 118 (2–3): 43–7. / Novikova L.B., Minibaeva G.M. Rol' mikroRNK v patogeneze ishemicheskogo insulta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 118 (2–3): 43–7. [in Russian]
- Schwarzenbach H, da Silva AM, Calin G, Pantel K. Data Normalization Strategies for MicroRNA Quantification. *Clin Chem* 2015; 61 (11): 1333–42.
- Schwarzenbach H, da Silva AM, Calin G, Pantel K. Which is the accurate data normalization strategy for microRNA quantification? *Clin Chem* 2015; 61 (11): 1333–42.
- Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I et al. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res* 2012; 93 (4): 555–62.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лянг Ольга Викторовна – канд. биол. наук, доц., науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАУ ВО РУДН. E-mail: ov_lyang@fro-ilm.ru

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, доц., зав. отд. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», проф. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАУ ВО РУДН, зам. ген. дир. ФГБУ «НИИЦ кардиологии»

Гимадиев Ринат Рашитович – преподаватель АНО ДПО ИЛМ

Абрамов Александр Андреевич – ассистент каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАУ ВО РУДН

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Возможности оптимизации программы реабилитационных мероприятий у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

С.В.Котов[✉], Е.В.Исакова, В.И.Шерегешев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
[✉]kotovsv@yandex.ru

Оптимизированная программа реабилитации пациентов в остром периоде ишемического инсульта, включающая раннюю активизацию, механотерапию и когнитивную стимуляцию с использованием планшетных технологий с компьютерными программами для развития памяти, внимания, восприятия, счета, способствовала статистически значимому улучшению показателей функциональной активности больных согласно оценке по модифицированной шкале Рэнкина и индексу повседневной активности Бартел к концу программы занятий в период госпитализации. В дальнейшем была прослежена положительная динамика через 3 и 6 мес наблюдения. В результате исследования было выявлено статистически значимое изменение показателей нейропсихологического тестирования по Монреальской шкале и субтесту Digit Span шкалы Векслера. Предложенная программа оптимизации реабилитации после инсульта, включающая механотерапию и когнитивную стимуляцию с применением планшетных технологий, является эффективной, доступной, простой в использовании и осуществляется при минимальном участии медицинского персонала в начале обучения, затем пациент занимается самостоятельно. Нежелательных явлений в ходе лечения зарегистрировано не было.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, когнитивные нарушения, механотерапия, когнитивная стимуляция, планшетные технологии.

Для цитирования: Котов С.В., Исакова Е.В., Шерегешев В.И. Возможности оптимизации программы реабилитационных мероприятий у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 12–16. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.12-16

Journal Article

Possibilities for rehabilitation program for patients in acute period of ischemic stroke optimization

S.V.Kotov[✉], E.V.Isakova, V.I.Sheregeshev

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2
[✉]kotovsv@yandex.ru

Abstract

An optimized rehabilitation program for patients in acute period of ischemic stroke that includes early activation, mechanotherapy and cognitive stimulation with the use of tablet technologies and computer programs for memory, attention, perception, and count improvement resulted in statistically significant improvement of patients' functional activity according to modified Rankin scale and Barthel index of activities of daily living at the end of training program performed during the hospital stay. Improvement was observed after 3 and 6 months of follow up. A statistically significant change in neuropsychological test results according to Montreal cognitive assessment scale and DigitSpan subtest of Wechsler scale was reported. The proposed program for stroke rehabilitation optimization that includes mechanotherapy and cognitive stimulation with the use of tablet technologies is effective, accessible and easy to use and is performed with minimal participation of healthcare staff at the beginning of the course. Later patients can practice independently. No adverse effects were observed during the study period.

Key words: stroke, rehabilitation, cognitive impairment, mechanotherapy, cognitive stimulation, tablet technology.

For citation: Kotov S.V., Isakova E.V., Sheregeshev V.I. Possibilities for rehabilitation program for patients in acute period of ischemic stroke optimization. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 12–16. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.12-16

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности пациентов в мире. Нарушение дееспособности связано в основном с выраженными нарушениями функции движения и когнитивным дефицитом, последний особенно неблагоприятно влияет на качество повседневной жизни, значительно ухудшая прогноз восстановления и возможность возвращения к труду [1]. Функциональное восстановление у пациентов с инсультом начинается уже в остром периоде, и, несмотря на продолжающиеся многочисленные клинические исследования, целью которых является уточнение самого благоприятного времени и условий для начала физической реабилитации после инсульта, раннее начало деятельности рекомендуется многими руководствами. Текущие рекомендации по ведению пациентов с инсультом предписывают начинать реабилитацию рано, чтобы восстановить такие функции, как способность говорить и ходить, а также с целью уменьшения риска развития тяжелых осложнений [2].

На сегодняшний день позиция раннего начала реабилитационных мероприятий у пациентов с инсультом пред-

ставляется обоснованной, что подтверждается данными завершенных клинических исследований, опубликованных в 2018 г., где показано, что функциональное восстановление у пациентов происходило по крайней мере до 24 нед, но основное функциональное улучшение, как правило, было достигнуто в течение первых 12 нед. При этом когнитивные нарушения регрессировали раньше и наиболее существенные перемены происходили в течение первых 3 нед [3]. Лучшие результаты восстановления функциональной активности, снижение смертности и возможности развития осложнений у больных с острым инсультом при проведении именно ранней физической реабилитации были также продемонстрированы и в одном из недавних крупных сравнительных обзоров, включавших метаанализ 3751 статьи, 5 рандомизированных контролируемых и 38 когортных исследований [4].

Несмотря на понимание несомненной важности и обоснованности ранней активизации больных при инсульте, наблюдательные исследования, оценивающие поведение

пациентов, госпитализированных в остром периоде в инсультные отделения, показывают, что в реальной клинической практике больные, находясь в них, не только не включены в программу ранней реабилитации, но зачастую большую часть дня просто одиноки и неактивны [5].

Одно из недавних достаточно крупных исследований, завершённых в Норвегии, в котором впервые было охвачено 11 центров в период с 2011 по 2013 г., оказывающих помощь пациентам в остром периоде инсульта, продемонстрировало, что, несмотря на имеющиеся различия структуры и организации в этих лечебных учреждениях, большую часть дня пациенты проводили, находясь в постели (оцененный период от 8 до 17 ч), при этом тяжесть инсульта и его характер не были главным аргументом ограничения активности. В задачу исследования входила оценка таких показателей, как отношения медсестра-пациент; число пациентов с инсультом, проходивших лечение в год; подача питания в общественных местах или в палату; работа специалистов физической терапии; участие членов семьи. Исследование показало, что пациенты провели 44,1% дня в постели, 43,2% – сидели в постели и только небольшую часть оставшегося времени находились в более высокой двигательной активности. Эта «суммарная высокая двигательная активность» была связана с занятием со специалистом физической терапии, обследованиями и питанием вне палаты. Как показали результаты данного исследования, врачи физической терапии уделяли недостаточное время пациентам для их восстановления. При этом проведенный статистический анализ и интерпретация результатов выявили, что увеличение времени, затрачиваемого на физическую терапию, было пропорционально эффективной активизации пациента, его вертикализации (каждые 5 мин занятий увеличивали шансы восстановления на 5%). В то же время, как показало данное исследование и что было неожиданным, излишний медсестринский уход оказывал отрицательное влияние на восстановление и активизацию больного. Положительным фактором явился прием пищи не в палате, а в столовой, что было сопряжено с положительным влиянием на активизацию больного и его восстановление, определяемым временем, которое пациент проводил в вертикальном положении, его социализацией, контактами в течение периода госпитализации. Хотя семья проводила более 11% дневного времени с пациентами, это не повлияло на уровень активности [6].

Исследование, проведенное в Швеции, среди пациентов с острым инсультом сроком более 7 дней от момента начала заболевания, находящихся в стационаре, оценило активность с использованием поведенческого картографирования и показало, что «сидячее поведение» (определялось как «лежа или сидя») отмечалось в среднем у 74%. Среди наиболее активных участников физическая активность наблюдалась только между 9:00 и 12:30. Авторы сделали выводы, что при ведении пациентов с инсультом в стационаре не используются в полной мере все имеющиеся возможности для восстановления и что вмешательства по содействию сокращению так называемого «сидячего времени» могут помочь улучшить лечебные результаты [7]. Похожие данные были получены и в ранее проведенном исследовании, где пациенты в остром периоде инсульта наблюдались каждые 10 мин с 8:00 до 17:00. Было показано, что в общей сложности пациенты проводили 30% времени лежа в постели, 46,4% – в положении сидя на постели и 19,9% – были активны, находясь в положении стоя, занимаясь ходьбой или поднимаясь по лестнице [8].

Таким образом, проведенные исследования наглядно отражают, каким образом в основном проходит день у пациентов в остром периоде инсульта, большая часть времени которого проводится без активной физической нагрузки и в бездействии. Если пациенты и занимаются лечебной физ-

культурой со специалистом физической медицины или без него, времени на нее явно недостаточно, еще меньше активности в выходные дни. Перечисленные факторы не могут не оказывать негативного влияния, снижая эффективность проводимого дорогостоящего стационарного лечения, ухудшая реабилитационный потенциал, приводя к развитию осложнений и определяя худший прогноз восстановления. Проспективное когортное исследование, проведенное в больнице Университета Тронхейма, показало, что время, проведенное в бездействии при соблюдении строгого постельного режима в остром периоде инсульта, было связано с плохим функциональным исходом через 3 мес по модифицированной шкале Рэнкина [9]. Бесценный период времени от момента развития инсульта в течение острого периода, когда происходит становление процессов реорганизации и адаптации, определяющих способности структур центральной нервной системы к переменам к возникающим новым функциональным потребностям, должно быть максимально использовано на благо больного. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о пластичности мозга после очагового повреждения, при этом огромное влияние на перестройку неповрежденных зон коры оказывает поведенческая активность, и перестройка коры напрямую зависит от интенсивности занятий [10].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности оптимизированного комплекса реабилитационных мероприятий, включающего использование механотерапии и когнитивной стимуляции с применением планшетных технологий, у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

Были проведены обследование и лечение 100 пациентов с ишемическим инсультом, поступивших в отделение для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения лечебно-профилактического учреждения Московской области в остром периоде. Диагноз инсульта был установлен на основе оценки анамнеза заболевания, неврологического статуса, проведения нейровизуализационного исследования (рентгеновская компьютерная томография головного мозга, SOMATOM Definition AS, 64 slices с шагом сканирования 5–10 мм).

В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Пациентам основной группы (50 больных) проводилась комплексная программа, направленная на оптимизацию реабилитационных мероприятий, включающая раннюю активизацию, начиная с 2–3-х суток под контролем субъективного состояния, показателей системной гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений), сатурации. С 5-х суток ежедневно проводилась роботизированная механотерапия с применением прикроватного тренажера MOTomed в режиме «пассивная тренировка» и «активная тренировка» для ног со сменой направления вперед–назад через каждые 5 мин. Продолжительность роботизированной механотерапии в первое занятие составляла не более 7 мин с постепенным увеличением времени занятий до 30–40 мин 3 раза в день.

В оптимизированной реабилитационной программе для когнитивной стимуляции были использованы планшетные технологии, включающие компьютерные программы в игровой форме для самостоятельных занятий пациента для развития памяти, восприятия, реакции, счета (для занятий были использованы планшеты с сенсорным экраном, управляемым прикосновением руки; приложения в смартфоне); см. рисунок. Первые занятия проводились с врачом или медсестрой, затем пациенты занимались самостоятельно в палате, по одному или в группе, в течение дня по 20–30 мин – 4–6 раз в день в течение всего периода гос-

Игровые стимуляционные программы на планшете/смартфоне.



питализации. В дальнейшем при выписке из стационара пациенты продолжали занятия самостоятельно дома. Пациенты контрольной группы (50 больных) получали стандартную терапию.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании результатов оценочных клинических шкал в динамике: на 5-е сутки, на 21-е сутки, через 3 мес, через 6 мес после лечения. Оценка функционального состояния проводилась с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (modified Rankin Scale – mRS) и индекса активности повседневной жизни Бартел. Оценка когнитивного статуса проводилась с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), теста Digit Span – повторение цифр в прямом и обратном порядке из шкалы памяти Векслера (Wechsler Memory Scale – WMS). Скрининг на наличие деменции до инсульта перед включением в исследование проводился по опроснику родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly – IQCODE). Статистический анализ проводился с применением программы Biostat. Для оценки статистической сопоставимости двух групп использовали критерий Манна-Уитни ($p > 0,05$). Определение статистической значимости различий до и после лечения проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$).

Результаты

В результате проведенного лечения было отмечено статистически значимое улучшение при анализе показателя функциональной активности по mRS к концу периода госпитализации за период 5-е сутки – 21-е сутки у пациентов в обеих группах: основной и контрольной ($p = 0,0001$; $p = 0,028$ соответственно). При этом у пациентов в основной группе при сравнительной оценке значения Δ (Δ – разницы до и после лечения) отмечалось статистически значимо большее снижение показателя по сравнению с группой контроля, составляя соответственно $1,24 \pm 0,09$ и $0,4 \pm 0,11$ балла ($p = 0,0001$). Улучшение функционального состояния у пациентов в основной группе продолжалось и после выписки из стационара в период наблюдения до 6 мес, что отражало статистически значимое снижение показателя по mRS в периоде 5-е сутки – 6 мес ($p = 0,0001$). Наблюдалось прогрессивное улучшение функционального состояния, которое наблюдалось от визита к визиту: через 3 мес (период 21-е сутки – 3 мес) этот показатель имел статистически значимую разницу ($p = 0,002$) по сравнению с 21-ми сутками наблюдения; через 6 мес (период 3–6 мес) – по сравнению с 3-м месяцем ($p = 0,0001$).

У пациентов в группе контроля в период наблюдения 5-е сутки – 6 мес также было выявлена статистически значимая положительная динамика ($p = 0,0021$). Однако обращало на себя внимание, что в этой группе основная динамика в функциональном состоянии больных после инсульта, оцененная по mRS, была прослежена только в период госпитализации – 5-е сутки – 21-е сутки к его окончанию ($p = 0,0028$). В периоды последующего наблюдения через 3 и 6 мес у пациентов группы контроля не было выявлено статистически значимого изменения показателя по mRS. Показатель по mRS через 3 мес за период 21-е сутки – 3 мес не изменился, составляя $3,06 \pm 0,1$ ($p = 1,0$), и через 6 мес за период 3–6 мес не было прослежено статистически значимой разницы ($p = 0,56$).

Таким образом, в основной группе у больных было отмечено улучшение функционального состояния по mRS в конце периода госпитализации, и в дальнейшем до 6 мес наблюдения у них отмечалось прогрессивное улучшение функционального состояния по сравнению с пациентами группы контроля, у которых была меньшая по сравнению с основной группой положительная динамика при выписке после госпитализации к заканчивающемуся острому периоду и в дальнейшем и через 3 и 6 мес не было прослежено статистически значимой динамики (табл. 1).

Полученные результаты коррелировали с данными при оценке активности повседневной жизни (индекса Бартел). И в основной группе, и в группе контроля по окончании периода 5-е сутки – 21-е сутки отмечалось статистически значимое повышение значения показателя ($p = 0,0001$). Разница показателя результатов лечения (Δ) в период 5-е сутки – 21-е сутки была статистически значимо больше у больных в основной группе ($p = 0,0001$) по сравнению с группой контроля. В дальнейшем при наблюдении по периодам 3 мес и 6 мес значение индекса Бартел статистически значимо прогрессивно повышалось у пациентов в основной группе ($p = 0,0001$) и оставалось неизменным у пациентов в группе контроля ($p = 0,5326$; $p = 0,1011$). Было отмечено, что, равно как и при оценке показателя по mRS, статистически значимая разница в период 5-е сутки – 6 мес при оценке индекса Бартел у пациентов группы контроля определялась динамикой показателя только к окончанию госпитализации 5-е сутки – 21-е сутки, т.е. к окончанию острого периода заболевания, и на этом завершалась, в отличие от больных в основной группе (табл. 2).

Изменение функционального состояния пациентов после проведенного лечения коррелировало с данными оценки нейропсихологического статуса. Проведение оптимизированного комплексного реабилитационного лечения выявило статистически значимое изменение по данным оценки нейропсихологического тестирования с использованием

Основная группа (n=50)				Контрольная группа (n=50)			
I	II	III	IV	I	II	III	IV
5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес	5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес
3,44±0,09	2,2±0,06	1,96±0,06	1,5±0,08	3,46±0,1	3,06±0,1	3,06±0,1	3,0±0,12
$p=0,0001$ (I–IV)	$p=0,0001$ (I–II)	$p=0,0022$ (II–III)	$p=0,0001$ (III–IV)	$p=0,0021$ (I–IV)	$p=0,0028$ (I–II)	$p=1,0$ (II–III)	$p=0,56$ (III–IV)
Δ (I–IV)=1,94±0,11				Δ (I–IV)=0,5±0,12*			
Δ (I–II)=1,24±0,09				Δ (I–II)=0,4±0,11*			
Δ (II–III)=0,24±0,06				Δ (II–III)=0**			
Δ (III–IV)=0,46±0,07				Δ (III–IV)=0,06±0,09***			

Разница значения Δ по периодам при сравнении в основной и контрольной группах: * $p=0,0001$; ** $p=0,051$; *** $p=0,0058$.

Основная группа (n=50)				Контрольная группа (n=50)			
I	II	III	IV	I	II	III	IV
5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес	5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес
22,4±0,36	70,8±1,25	79,6±1,17	82,5±0,98	23,8±1,29	59,9±1,8	60,4±1,94	58,3±1,95
$p=0,0001$ (I–IV)	$p=0,0001$ (I–II)	$p=0,0001$ (II–III)	$p=0,0001$ (III–IV)	$p=0,0001$ (I–IV)	$p=0,0001$ (I–II)	$p=0,5326$ (II–III)	$p=0,1011$ (III–IV)
Δ (I–IV)=60,1±0,08				Δ (I–IV)=34,5±2,12*			

* $p=0,0001$.

Основная группа (n=50)				Контрольная группа (n=50)			
I	II	III	IV	I	II	III	IV
5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес	5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес
21,0±0,31	25,74±0,25	26,84±0,19	27,1±0,17	21,18±0,40	22,3±0,5	22,5±0,46	21,38±0,48
$p=0,0001$ (I–IV)	$p=0,0001$ (I–II)	$p=0,051$ (II–III)	$p=0,0001$ (III–IV)	$p=0,7222$ (I–IV)	$p=0,1329$ (I–II)	$p=0,5871$ (II–III)	$p=0,0009$ (III–IV)
Δ (I–IV)=6,1±0,33				Δ (I–IV)=0,2±0,59*			

* $p=0,0001$.

Основная группа (n=50)				Контрольная группа (n=50)			
I	II	III	IV	I	II	III	IV
5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес	5-е сутки	21-е сутки	Через 3 мес	Через 6 мес
7,74±0,18	10,9±0,17	11,42±0,16	11,8±0,14	7,32±0,20	7,4±0,21	7,7±0,22	7,36±0,20
$p=0,0001$ (I–IV)	$p=0,0001$ (I–II)	$p=0,0062$ (I–III)	$p=0,0018$ (III–IV)	$p=0,8825$ (I–IV)	$p=0,7349$ (I–II)	$p=0,2852$ (II–III)	$p=0,0713$ (III–IV)

шкалы MoCA. Отмечались статистически значимое повышение показателя у пациентов в основной группе к концу периода госпитализации 5-е сутки – 21-е сутки ($p=0,0001$) и отсутствие динамики у пациентов в группе контроля ($p=0,1329$). В основной группе после выписки больных в последующем при наблюдении в сроки 3 мес и 6 мес также было отмечено повышение показателя, что, вероятно, обусловлено продолжающимся эффектом от проведенных занятий в стационаре и регулярными занятиями с планшетом (смартфоном) дома. За период 5-е сутки – 6 мес оценка по MoCA повысилась до 27,1±0,17 ($p=0,0001$) балла, достигая нормативных значений. В группе контроля изменения показателя через 3 мес не было выявлено ($p=0,5871$), через 6 мес наблюдалось статистически значимое его снижение ($p=0,0009$), что свидетельствовало об отчетливой отрицательной динамике в состоянии больных при оценке когнитивного статуса, развитии деменции (табл. 3).

Подобные результаты были выявлены и при анализе субтеста Digit Span – воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке шкалы WMS, где было прослежено статистически значимое повышение показателя у паци-

ентов основной группы на протяжении всего периода наблюдения: 5-е сутки – 21-е сутки – 3 мес – 6 мес ($p=0,0001$). При этом в группе контроля не было выявлено статистически значимой разницы значений показателя ($p=0,8825$); табл. 4

Заключение

Таким образом, оптимизированная программа реабилитации, включающая раннюю активизацию, механотерапию и когнитивную стимуляцию с использованием планшетных технологий, проводимая в остром периоде ишемического инсульта, показала эффективность. Наблюдалось положительное изменение не только функциональной активности, но и когнитивного статуса больных, которое отмечалось к концу курса занятий в период госпитализации и сохранялось у пациентов основной группы, как показало дальнейшее наблюдение, через 3 и 6 мес, при этом была прослежена дальнейшая положительная динамика, в отличие от группы контроля, где четко отмечались изменения, закономерные для текущего процесса, характеризующегося развитием сосудистой деменции. Каких-ли-

бо нежелательных явлений в ходе лечения у пациентов в основной группе не было зарегистрировано.

Проведенное исследование подтвердило, что комбинация ранней физической активности при занятии механотерапией (в ряде случаев начиная с режима «пассивных тренировок») с задачами для когнитивных функций, сенсорной стимуляцией и социальным взаимодействием в среде (совместные занятия нескольких пациентов с планшетом) может способствовать хорошему функциональному восстановлению после инсульта.

В представленной оптимизированной программе был сделан акцент на имеющей особое значение самостоятельности пациентов, когда они в течение дня неоднократно тренировались на циклическом механотренажере и вместо «бесцельного созерцания вида за окном» активно занимались, используя компьютерные приложения в планшете. Технология перспективных планшетных технологий современного образовательного процесса была нами использована в реабилитационных мероприятиях и заимствована из системы образования ряда стран, в частности США, где на сегодняшний день широко реализуется программа обеспечения школьников планшетными компьютерами, и первые апробации технологии педагогами дали хорошие отзывы об учебных результатах [11]. Применяя данный подход в реабилитации больных с инсультом, мы использовали механизм восстановления утраченных функций путем адресации к сохранным аналитическим системам (зрительной, тактильной), через которые, в свою очередь, идет адресация к разным уровням организации психической деятельности и тем самым стимулируется пластичность головного мозга. Немаловажно, что использование данного инструмента реабилитации происходило при минимальном участии медицинского персонала в начале обучения, а затем, после освоения процесса, не требовало участия медперсонала совсем.

Особый настрой больного, мотивация к самостоятельности, его максимальная занятость в течение дня, изменение факторов окружающей среды, направленных на активизацию в условиях стационара, способствовали положительной динамике в состоянии. Как показали результаты одного из недавних исследований, проведенных в Японии (M.Sawabe и соавт., 2018), где был представлен анализ работы высокоэффективных центров в лечении пациентов с острым инсультом, данные лечебные учреждения характеризуются меньшим сроком пребывания больных в условиях стационарного режима, большим объемом физической и речевой терапии, в них больше специалистов сертифицированы как врачи физической терапии и социальные работники. Пациенты в них более участвуют в самостоятельных занятиях, упражнениях «на выходные» и упражнениях, проводимых непосредственно в палатах [12]. Похожие тенденции отмечены и в работе D.Simpson и соавт. (2018 г.), название которой можно дословно перевести «Идите домой, сидите меньше...», посвященной мониторингу активности в течение 7 дней последней недели в стационаре и первой недели дома у пациентов в остром периоде инсульта. Было отмечено, что изменение условий окружающей среды от больницы к дому было связано с сокращением времени «сидения» и увеличением времени активности больных [13].

Как известно, одно из необходимых и давно изученных условий для реализации механизмов нейропластичности имеет основу многократных повторяющихся тренировок и упражнений, благодаря которым активируются нейронные связи, происходит адаптация к изменившимся

функциональным условиям [14]. При этом в организации помощи больным с инсультом, и не только в нашей стране, все еще сохраняется подход, характеризующийся длительным периодом неактивности и бездействия пациентов в остром периоде [15]. Безусловно, физическая нагрузка должна быть разумной и безопасной, а реабилитационные мероприятия должны быть разными, учитывая особенности неврологического статуса пациента и тяжесть состояния, но на сегодняшний день появляется все больше данных, свидетельствующих о важности программ ранней активации больных, включающих многообразные подходы, оказывающие благоприятное воздействие на восстановлении функциональной активности после инсульта.

Литература/References

- Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1288–94.
- Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M et al; ESO Stroke Unit Certification Committee. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke* 2013; 44 (3): 828–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.670430
- Branco JP, Oliveira S, Sargento-Freitas J et al. Assessing functional recovery in the first 6 months after acute ischaemic stroke: a prospective, observational study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018. DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05161-4
- Lynch E, Hillier S, Cadilhac D. When should physical rehabilitation commence after stroke: a systematic review. *Int J Stroke* 2014; 9 (4): 468–78. DOI: 10.1111/ijss.12262
- Wang C, Redgrave J, Shafizadeh M et al. Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018. pii: bjsports-2017-098903. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098903
- Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J et al. Hospital differences in motor activity early after stroke: a comparison of 11 Norwegian stroke units. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24 (6): 1333–40. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.009
- Sjöholm A, Skarin M, Churilov L et al. Sedentary behaviour and physical activity of people with stroke in rehabilitation hospitals. *Stroke Res Treat* 2014; 2014: 591897. DOI: 10.1155/2014/591897
- Askim T, Bernhardt J, Løge AD, Indredavik B. Stroke patients do not need to be inactive in the first two-weeks after stroke: results from a stroke unit focused on early rehabilitation. *Int J Stroke* 2012; 7 (1): 25–31. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00697.x
- Askim T, Bernhardt J, Salvesen O, Indredavik B. Physical activity early after stroke and its association to functional outcome 3 months later. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23 (5): e305–12. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.011
- Мерхольц Я. Ранняя реабилитация после инсульта. Под ред. Г.Е.Ивановой. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / Merkholt's Ia. Ranniaia reabilitatsiia posle insul'ta. Pod red. G.E.Ivanovoi. M.: MEDpress-inform, 2014. [in Russian]
- Kumi-Yeboah A, Campbell KS. Emerging use of tablets in K-12 environments: issues and implications in K-12 schools. In: An H, Alon S, Fuentes D editors. *Tablets in K-12 education: integrated experiences and implications*. IGI Global, 2014; p. 46–63. DOI: 10.4018/978-1-4666-6300-8.ch004
- Sawabe M, Momosaki R, Hasebe K et al. Rehabilitation Characteristics in High-Performance Hospitals after Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018. pii: S1052-3057(18)30215-5. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.037
- Simpson DB, Breslin M, Cumming T et al. Go home, sit less: The impact of home versus hospital rehabilitation environment on activity levels of stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2018. pii: S0003-9993(18)30285-5. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.04.012
- Шерегешев В.И., Плясова Ю.В., Котов С.В. и др. Оптимизация реабилитационного процесса у пациента в остром периоде инсульта на основе механотерапии и когнитивной стимуляции. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44 (3): 369–75. / Sheregeshev V.I., Pliasova Yu.V., Kotov S.V. i dr. Optimizatsiia reabilitatsionnogo protsessa u patsienta v ostrom periode insul'ta na osnove mekhanoterapii i kognitivnoi stimulatsii. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2016; 44 (3): 369–75. [in Russian]
- Котов С.В., Исакова Е.В. Клинико-экономический анализ ведения больных инсультом в стационарах Московской области. *Неврол. журн.* 2008; 13 (4): 51–3. / Kotov S.V., Isakova E.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz vedeniia bol'nykh insul'tom v statsionarakh Moskovskoi oblasti. *Nevrol. zhurn.* 2008; 13 (4): 51–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. неврологическим отделением по разделу «Наука», зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru
Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»
Шерегешев Вадим Иосифович – аспирант каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: apacha03@gmail.com

Тактика логопедической работы и выбор клинического питания для пациента с нарушением глотания после перенесенного инсульта (клинический случай)

С.Н.Норвилс✉, А.В.Петрова

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С.Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115446, Россия, Москва, Коломенский пр., д. 4
✉ nordika-sv@mail.ru

Цель этой статьи – показать дисфагию как широко распространенную проблему в неврологической практике, значимость восстановительных методов логопедического воздействия, дать качественную оценку применяемого клинического питания при дисфагии.

Ключевые слова: нейрогенная дисфагия, специалист по глотанию (логопед), аспирационная пневмония, нутритивный статус, нутритивная поддержка, клиническое пероральное питание, реабилитация.

Для цитирования: Норвилс С.Н., Петрова А.В. Тактика логопедической работы и выбор клинического питания для пациента с нарушением глотания после перенесенного инсульта (клинический случай). Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 17–21. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.17-21

Case Reports

Tactics of the speech therapist's work and the choice of clinical nutrition for the patient with swallowing disorders after the stroke (clinical case)

S.N.Norvils✉, A.V.Petrova

S.S.Yudin City clinical hospital of the Department of Health of Moscow. 115446, Russian Federation, Moscow, Kolomenskii pr., d. 4
✉ nordika-sv@mail.ru

Abstract

The purpose of this article to show a dysphagia as a widespread problem in neurological practice; importance of recovery methods of speech therapy; functional techniques of neurogenic dysphagia rehabilitation; to give quality standard of the applied clinical oral food at a dysphagia.

Key words: neurogenic dysphagia, specialist in swallowing (speech therapist), aspiration pneumonia, nutritional status, nutritive support, clinical nutrition, rehabilitation.

For citation: Norvils S.N., Petrova A.V. Tactics of the speech therapist's work and the choice of clinical nutrition for the patient with swallowing disorders after the stroke (clinical case). Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 17–21. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.17-21

Последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта) характеризуются нарушениями различных функций, в том числе речи, памяти, чувствительности, движений и пр. Также инсульт может вызвать нарушение такой жизненно важной для человека функции, как глотание. Ощущение дискомфорта или любое затруднение продвижения пищи или жидкости изо рта в желудок принято обозначать термином «дисфагия» (греч. dys + phagein – есть, глотать). Нарушение функции глотания, выявленное в результате острой цереброваскулярной недостаточности, в клинической практике определяется как нейрогенная дисфагия.

Нейрогенная дисфагия представляет собой достаточно сложную проблему не только для врачей-клиницистов, но и для специалистов в области патологии речи (логопедов), которые не только занимаются восстановлением речевых функций, но и за последнее время закрепили за собой статус «специалиста по глотанию». Качество оказываемой специализированной логопедической помощи зависит от многих факторов, но первостепенное значение имеют правильное диагностическое суждение о выявленном нарушении, выбор наилучшего метода для его коррекции или устранения и адекватная нутритивная поддержка.

При клинической оценке, выполненной специалистом по глотанию, нейрогенную дисфагию можно выявить у 51–55% пациентов, а при помощи инструментального видеорентгеноскопического метода исследования – у 64–78% больных, перенесших инсульт [1]. Если нарушения диагностированы, превентивно лучше отказаться от приема

пищи и жидкости внутрь до тех пор, пока не будет подтверждена безопасность глотания.

Наличие у пациента постинсультной нейрогенной дисфагии повышает риск развития неблагоприятных событий и исходов [2]. Поскольку угроза аспирации болюсов пищи, жидкости или слюны в дыхательные пути у таких больных присутствует всегда, логопед не только проводит тщательную оценку функции глотания, но и в целях профилактики возможных соматических осложнений уделяет внимание вопросам подбора определенного типа питания с модифицированной консистенцией пищи и жидкости, обучает пациента и его родственников, средний медицинский и немедицинский персонал, осуществляющий уход, навыкам и приемам преодоления данного расстройства.

При нейрогенной дисфагии нарушения могут возникать на разных уровнях и этапах акта глотания: на уровне ротовой полости, глотки или пищевода. Но все-таки преимущественно при острых нарушениях мозгового кровообращения больше страдает орофарингеальная (ротоглоточная) фаза. Больной может испытывать затруднения в формировании пищевого комка и дальнейшего его проглатывания. В одном случае еда надолго остается в ротовой полости, зачастую без наличия попыток больного совершить глоток (оральная фаза). В другом случае при возможном трансфере изо рта в глотку и пищевод пища не может быть проглочена в результате, например, наличия крикофарингеального синдрома или каких-либо иных дисфункций и нарушений (фарингеальная фаза). Ухудшение глотания пищи и жидкости приводит к истощению, дегидратации,

изменению трофологического статуса, что, в свою очередь, усугубляет функциональный прогноз.

В реабилитационных практиках важно учитывать две основные характеристики глотания:

1. *Эффективность* – способность пациента нормально питаться для удовлетворения потребности в пищевых веществах и энергии.
2. *Безопасность* – способность пациента принимать пищу и жидкость без развития респираторных осложнений.

Питание является жизненно важной потребностью организма. У пациентов с инсультом 30–50% потери массы тела происходит в течение госпитализации [3]. Вследствие длительного недоедания, обеднения организма белками, электролитами и обезвоживания возникает резкое истощение. Современное понятие нутритивной поддержки включает в себя основную и принципиальную позицию: питание, назначаемое больному, должно быть адаптировано по химическому составу, энергетической ценности, технологии приготовления, исходя из клинко-патогенетических особенностей болезни. В результате внедрения нутритивной поддержки в практическое здравоохранение интенсивное развитие получили новые технологии. Готовые питательные смеси с повышенной степенью вязкости, такие как Фрезубин Крем 2 ккал (4-й уровень вязкости с консистенцией пудинга или густой сметаны), Фрезубин Йогурт (3-й уровень вязкости с консистенцией йогурта), Фрезубин Стуженный ступень II (2-й уровень вязкости с консистенцией меда или жидкого заварного крема), Фрезубин Стуженный ступень I (1-й уровень вязкости с консистенцией сиропа), подходят для полного или дополнительного питания, поскольку содержат высокое количество белка и энергии в небольшом объеме. Это представляется важным, поскольку недостаточность питания приводит к истощению мышечной массы, снижает эффективность от реабилитационных мероприятий, а также способствует увеличению затрат на лечение пациента, а именно повышение расхода лекарственных препаратов и материалов на лечение инфекционных и трофических осложнений (пролежней) [4].

Препараты с модифицированной консистенцией компании «Фрезениус Каби» (Fresenius Kabi) успешно применяются в качестве диагностического материала при оценке логопедом степени тяжести дисфагии, в том числе при эндоскопических исследованиях, и в качестве эффективного субстрата для тренировочного «разглатывания» пациентов с нарушением глотания. Консистенция питательных смесей не требует подготовки, а просто варьируется в зависимости от индивидуальных возможностей и потребностей больного, соответственно тяжести дисфагии. Использование стандартизованных препаратов способствует снижению риска аспирации, упрощает их назначение и облегчает пациентом соблюдение режима питания.

Важно отслеживать эффективность и безопасность объема и консистенции принимаемых пищевых болюсов [5] и не допускать свободного употребления воды до проведения оценки наличия дисфагии. В рамках ведения пациента с орофарингеальной дисфагией умеренной степени тяжести самым действенным методом определен диетический, подразумевающий подбор пищи, легко проглатываемой пациентом, и жидкостей различной вязкости [6, 7]. Параллельно необходимо проводить работу по стимуляции мышц, участвующих в акте глотания.

Пациентам, с недостаточностью питания или с риском ее развития, необходимо назначать индивидуальную нутритивную терапию. Процесс оказания специализированной логопедической помощи вместе с качественной нутритивной поддержкой, безусловно, способствует более благоприятным исходам у пациентов с острой цереброваскулярной недостаточностью.

Предупреждение серьезных соматических осложнений (аспирания, трахеобронхит, ателектаз, пневмония и др.),

нормализация нутриционного статуса, ликвидация психологического барьера – фагофобии, улучшение качества жизни, результатом которого будет социализация, – все это является адекватным подходом к решению серьезной проблемы в борьбе с дисфагией.

Клинический случай

Больная Ш., 71 год (1947 г. рождения), была доставлена бригадой скорой медицинской помощи 25.07.2018 в 22:10 в ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина». Жалобы не предъявляла в связи с речевыми нарушениями. Со слов дочери, заболела остро 25.07.2018 в 19:30–19:40, когда внезапно нарушилась речь, ослабли левые конечности, пыталась встать и упала. Ударилась головой, сознание не теряла, судорог не было. Из анамнеза известно, что страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом, пароксизмальной формой мерцательной аритмии, перенесла ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейнах левой задней мозговой артерии (ЛЗМА), левой средней мозговой артерии (ЛСМА) в 2016 г. с неполным восстановлением (сохранялись вестибуло-атактические проявления, пирамидный дефицит справа).

Пациентка напрямую была направлена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ-4). При поступлении больной были выполнены:

- компьютерная томография (КТ) головного мозга: определяется неоднородное обызвествление подкорковых ядер. Дифференцировка серого и белого вещества снижена справа в теменной доле М1, М2, М3 (3 балла). В базальных ядрах и перивентрикулярном белом веществе гиподенсные очажки сосудистого характера. Боковые желудочки симметричны; несколько расширены, с признаками лейкоареоза. Средние структуры не смещены. Желудочки и субарахноидальные пространства заполнены содержимым ликворной плотности. Сглажены субарахноидальные пространства полушарий правой теменной доли. Базальные цистернальные пространства не деформированы. Краниовертебральный переход без особенностей. Костных травматических, деструктивных изменений не выявлено. Заключение: КТ острейшего ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА), ASPECT 7.
- КТ-ангиография интракраниальных сосудов: тромбоз М2/М3 сегмента ПСМА.

В отделении была осмотрена дежурным анестезиологом-реаниматологом, неврологом: общее состояние больной тяжелое. Уровень сознания – ясное. Положение пассивное.

В неврологическом статусе: шкала мобильности Ривермид – невозможность самостоятельного выполнения каких-либо движений (0 баллов). В сознании. Грубая дизартрия. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрачки равны, округлой формы, средней величины. Нистагма нет. Установка взора вправо, левосторонняя гемианопсия. Сглажена носогубная складка слева. Язык по средней линии. Фокация и глотание сохранены. Левосторонний гемипарез в руке – 2 балла, в ноге – 3 балла. Сухожильные рефлексы S>D, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Пальценосовая и коленопяточная пробы слева – с мимопопаданием. Шкала NIHSS: 12 баллов.

Выставлен *основной диагноз:* повторный инфаркт головного мозга в бассейне ПСМА от 25.07.2018, неуточненный патогенетический вариант. Тромбоз М2/М3 сегмента ПСМА. Фон: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Атеросклероз мозговых артерий. Постоянная форма мерцательной аритмии. Сахарный диабет 2-го типа. Последствия повторных ОНМК в бассейне ЛСМА и ЛЗМА. Сопутствующий: ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; атеросклероз аорты, сосудов сердца; диабетическая микро- и макроангиопатия; диабетическая сенсомоторная полинейропатия.

В связи с отсутствием анамнестических, лабораторных, инструментальных противопоказаний, сохраняющийся неврологический дефицит (NIHSS – 12 баллов) показано проведение системной тромболитической терапии препаратом Активлизе в суммарной дозировке 81 мг. Проведение тромбоземболии не показано в связи с выявленным диаметром М2 сегмента ПСМА – 2,1 мм. Шкала Padua – 5 баллов.

В отделении медицинской сестрой проведена скрининговая оценка функции глотания (тест «трех глотков»). На момент проведения теста «трех глотков» средним медицинским персоналом нарушений выявлено не было. Но, как показала практика, проведение своевременного скрининга средним медицинским персоналом не исключило дальнейшего развития нарушений функции глотания у больной, которое было зафиксировано в последующем логопедическом обследовании.

На следующий день была выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции лежа в палате: R-признаки пневмосклероза. Признаков пневмонии или трахеобронхита не выявлено.

Во время кормления 26.07.2018 у больной был отмечен кашель. Пациентка осмотрена логопедом ОРИТ-4. Выставлен диагноз: нейрогенная дисфагия тяжелой степени выраженности (10 баллов по модифицированной «Шкале оценки степени тяжести дисфагии» Клинического института мозга – КИМ); спастико-паретическая дизартрия грубой степени выраженности. Рекомендации: питание per os не рекомендуется, выполнение артикуляционной гимнастики и упражнений, стимулирующих функцию глотания.

Учитывая тяжесть развившейся дисфагии, по рекомендации специалиста по глотанию (логопеда), врачом-реаниматологом был установлен назогастральный зонд для оказания полноценной нутритивной поддержки и предупреждения развития острых медицинских осложнений.

При проведении КТ грудной полости 28.07.2018 выявлено застойное изменение в малом круге кровообращения. Гидроперикард. Последствия перенесенного туберкулеза. Наличие ателектазов в легких не зафиксировано.

Пациентка переведена в 1-е неврологическое отделение 30.07.2018. Осмотрена неврологом. В неврологическом статусе: менингеальные симптомы отрицательные. Шкала мобильности Ривермид: невозможность самостоятельного выполнения каких-либо движений (0 баллов). Сознание ясное, сонлива. Левосторонняя ге-

мианопсия. Насильственный поворот головы вправо. Тоническое отведение глазных яблок вправо. Парез взора носогубная складка. Умеренная дизартрия. Дисфагия. Питание зондовое. Язык по средней линии. Левосторонний гемипарез со снижением силы до плевгии в руке, в ноге – 1 балл. Сухожильные рефлексы S>D, симптом Бабинского слева. Снижение болевой чувствительности слева. Координаторные пробы не выполняет в рамках пареза. Функции тазовых органов контролирует частично. Шкала инсульта NIHSS – 11 баллов. Рефлексы орального автоматизма положительные.

Основной диагноз: повторный инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии от

25.07.18, кардиоэмболический патогенетический вариант. Тромбоз М2/М3 сегмента ПСМА. Системная тромболитическая терапия от 25.07.18. Фон: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Атеросклероз мозговых артерий. Постоянная форма мерцательной аритмии. Сахарный диабет 2-го типа. Последствия повторных ОНМК в бассейне ЛСМА и ЛЗМА. Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; атеросклероз аорты, сосудов сердца; диабетическая микро- и макроангиопатия.

Осмотр логопеда 1-го неврологического отделения от 31.07.2018 включал в себя: осмотр ротовой полости, зубов, десен; оценку чувствительности слизистой ротовой полости и гор-

таноглотки, состояния глоточного, небного, кашлевого рефлексов. При обследовании орально-артикуляционного аппарата отмечались объем, сила и амплитуда движений органов артикуляции. Также проводились оценка фонации и дыхания и углубленное исследование функции глотания. Фиксировалось наличие или отсутствие поперхиваний или кашля (перед, во время или после глотка), изменений голоса после проглатывания болюсов воды, наличие рвоты или регургитации жидкости в полость носа, затрудненного дыхания во время приема пищи или жидкости.

Перед началом проведения реабилитационных мероприятий логопедом были поставлены задачи:

- определение механизма нейрогенной дисфагии;
- определение индивидуальной стратегии питания больной (per os или необходимость проведения заместительной терапии);
- профилактика возможных осложнений;
- разработка индивидуальной восстановительно-реабилитационной программы.

При *медико-логопедическом исследовании* выявлено следующее: сознание ясное. Больная несколько заторможена. Дыхание самостоятельное. Занимает вынужденное положение в постели. Жалоб на нарушение речи и глотания активно не предъявляет в связи со снижением критики. *Объективно*: вербальный контакт в целом продуктивный. Критика к своему состоянию снижена. Когнитивно сохранна. Собственная речь плохо разборчивая. Звукопроизношение грубо нарушено. Темп речи замедлен. Фонационный выдох укороченный. Голос слабый, маломодулированный, истощающийся. Тембр осиплый. Сглажена носогубная складка слева. Слабость периоральной мускулатуры. Чувствительность слизистой ротовой полости сохранена. Скопления слюны в ротовой полости не выявлено. Зубные ряды ненормативные. Мягкое небо малоподвижное. Рефлексы с небных дужек снижены. Язык по средней линии с белым творожным налетом, трофика сохранена. Тонус повышен, объем движений ограничен. Кашлевой рефлекс ослаблен. Глоточные рефлексы низкие. На всех консистенциях жидкой пищи наблюдается поперхивание, кашель, при этом качество голоса не меняется (учитывая отсутствие признаков «немой» аспирации, в связи с этим дополнительных инструментальных методов исследования не потребовалось). Дыхание после глотка учащенное. Глотание как функция затруднено. Пациентка получает питание через назогастральный зонд.

Заключение: спастико-паретическая дизартрия грубой степени выраженности. Нейрогенная дисфагия (по модифицированной «Шкале оценки степени тяжести дисфагии» КИМ – 9 баллов). **Рекомендации:** выполнение упражнений, укрепляющих артикуляционную и глоточную мускулатуру, применение компенсаторных стратегий, включая диетический и постуральные методы, а также проведение реабилитационных техник с применением стимуляционного и тренировочного методов, с целью предупреждения аспирации в дыхательные пути. Регулярная санация и увлажнение ротовой полости. Разъяснительно-профилактическая беседа с родственниками пациентки по соблюдению правил общения, позиционирования и кормления больной.

Медико-логопедические мероприятия, проводимые с пациенткой

В начале восстановительной работы логопедами была поставлена цель: улучшить функцию глотания и речи. Для достижения положительного результата и улучшения качества жизни пациентки одновременно решались несколько задач в виде превенции аспирации, обеспечения безопасности глотания, поддержания полноценного нутритивного статуса и уменьшения дизартрических проявлений в речи.

Приемы и методы логопедической работы по стимуляции акта глотания, подбора оптимальной консистенции пищи и вязкости жидкости, безопасного объема глотка, выбора адекватной позы во время кормления, соблюдения темпа кормления и проводимых процедур для нормализации физиологического дыхания и восстановления речевых функций применялись с учетом индивидуального подхода, соматического состояния и психологического настроя пациентки.

Реабилитационные логопедические мероприятия включали следующие методы:

- функционально-тренировочный – стимуляция мышц, участвующих в акте глотания, позволяла увеличить силу и амплитуду движений при выполнении пассивной и активной артикуляционной гимнастики. В результате тренировок постепенно закреплялся паттерн глотка.
- компенсаторно-приспособительный – облегчение приема пищи в процессе глотания:
 - а) диетический – модификация консистенции пищи, вязкости жидкости, объема и темпа кормления с применением вспомогательных средств во время питания;
 - б) постуральный – изменение положения головы и тела с применением специальной техники проглатывания.

В связи с тем, что при пероральном приеме 10 мл (2 чайные ложки) жидкости у пациентки отмечались поперхивания, была изменена вязкость предлагаемого материала при помощи медицинского загустителя жидкости. Без симптомов пенетрации пациентка могла проглотить болюс, загущенный до консистенции крема, в объеме 40 мл. При процедурах головной конец кровати поднимался на угол не ниже 60°. Размер предлагаемых болюсов соответствовал объему 5 мл (1 чайная ложка), исходя из понимания того, что чем меньше размер болюса, тем легче совершается акт глотания, уменьшается объем остатка пищи или жидкости после проглатывания и снижается риск пенетрации/аспирации.

Разглатывание проводилось с применением питательной смеси повышенной вязкости Фрезубин Крем 2 ккал/г с консистенцией пудинга или густой сметаны с высоким содержанием белка (12,5 г на 125 г) и энергии (250 ккал на 125 г) с последовательным переходом на более жидкую консистенцию натурального йогурта (Фрезубин Йогурт с содержанием белка 9,4 г на 125 г, энергии – 188 ккал на 125 г). Больной требовались дополнительные глотки. Отмечались быстрое утомление, учащение дыхания. Проведение прямой терапии как тренировочного метода было рекомендовано еще на этапе получения больной энтерального питания через назогастральный зонд.

Одним из преимуществ, применяемых при «разглатывании» готовых питательных смесей, оказалось их вкусовое разнообразие. В работе учитывались вкусовые предпочтения пациентки.

С момента начала проведения логопедических занятий пациентка тяжело переносила наличие зонда, проявляла раздражение и нежелание выполнять необходимые упражнения. Жаловалась на саднение и боли в горле. После проведения разъяснительной беседы о невозможности получения безопасного перорального питания, больная стала продуктивно сотрудничать с логопедом.

В течение недели наблюдалось постепенное улучшение состояния пациентки. Больная находилась в ясном сознании, активнее отвечала на вопросы, выполняла тренировочные упражнения с большей заинтересованностью. Было отмечено увеличение амплитуды движения языка. Повысилась сила голосовых реакций. Улучшилась разборчивость речи. Проглатывание болюса консистенции крема требовало меньших усилий со стороны больной, и добавочный глоток не производился. При повторном обследовании функции глотания с использованием жидкости (воды) пенетрация отмечалась уже только на объеме в 90 мл.

По «Шкале оценки тяжести дисфагии» КИМ – 5 баллов (дисфагия легкой степени). Назогастральный зонд был удален. Рекомендован переход на пероральное питание с применением модифицированной диеты с загущением жидкостей до консистенции сиропа (либо Фрезубин Сгущенный ступень I). Кормление осуществлялось медицинским или немедицинским персоналом. Больная употребляла пищу мягкой гомогенной консистенции небольшими по объему болюсами в медленном темпе. В прежнем режиме проводились логопедические функциональные тренировки, применялись необходимые постуральные методы и учитывалось правильное позиционирование пациентки во время приема пищи.

Дополнительно проводились разъяснительные беседы с родственниками пациентки, на которых обсуждались следующие моменты: разъяснение механизма нарушения функции глотания, видимые признаки нарушения, правила позиционирования и техники кормления, обучение правилам санации полости рта.

Через 2 нед после начала реабилитационных мероприятий была отмечена положительная динамика восстановления. Пациентка была переведена на модифицированную диету с употреблением пищи мягкой консистенции и жидкостей с уровнем вязкости сиропа (либо Фрезубин Сгущенный ступень I).

С 27.08.2018 пациентка перестала нуждаться в загущении жидкостей, смогла вернуться к привычному образу питания. Была рекомендована щадящая диета с управляемым объемом и темпом принятия пищевого болюса. Жидкость употреблялась с помощью специализированного поильника-дозатора.

В речевом статусе также отмечались положительные результаты: степень выраженности спастико-паретической дизартрии уменьшилась с грубой степени до легкой степени выраженности. В результате проведенного курса медико-логопедических процедур состояние функций речи и глотания значительно улучшилось.

Исходя из изложенного, крайне важным является привлечение специалиста-логопеда к исследованию функций речи и глотания на самых ранних этапах медицинской реабилитации с целью своевременного оказания специализированной медико-логопедической помощи пациентам, перенесшим инсульт.

В основу более успешного восстановления (коррекции) функции глотания должны быть положены следующие факторы:

- постоянный контроль за актом глотания (динамическое наблюдение);
- реабилитационные мероприятия, включающие в себя функционально-тренировочные и компенсаторно-приспособительные методы;
- качественная нутритивная поддержка с подбором модифицированной консистенции пищи и определенным уровнем вязкости жидкости;
- правильная организация процесса кормления.

Употребление пациентами с дисфагией твердой и жидкой пищи в натуральном виде провоцирует быстрое развитие серьезных соматических осложнений. Поэтому для данной категории больных была разработана целая линия продуктов компании «Фрезениус Каби» (Fresenius Kabi), которая позволяет индивидуализировать подход к питанию пациента, снижает риски небезопасного перорального кормления и повышает эффективность работы логопеда в процессе восстановления функции глотания.

Выводы

С профессиональной точки зрения упрощение проведения медико-логопедической диагностики, четыре уровня вязкости питательных смесей, не требующих специальной подготовки, высокая энергетическая ценность и содержание белка в малом объеме, разнообразие вкусовых вариаций и персонализированный подход в подборе адекватного клинического питания – все это явилось залогом успешного завершения реабилитационных мероприятий по «разглатыванию» пациентки (с полным восстановлением функции глотания) и возвращения больной к привычному пищевому поведению.

Литература/References

1. Daniels SK, Schroeder MF, De George PC et al. Defining and measuring dysphagia following stroke. *Am J Speech Lang Pathol* 2009; 18: 74–81.
2. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe DC. Long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing* 2007; 36: 90–4.
3. Meier R, Stratton R. Basic concepts in nutrition: Epidemiology of malnutrition. *e-SPEN. Eur J Clin Nutr Metab* 2008; 3 (4): 167–70.
4. Effect of Malnutrition after acute stroke on clinical outcome Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation (16th Edition) March 26th, 2014.
5. Luchesi KF, Kitamura S, Mourão LF. Management of dysphagia in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Codas* 2013; 25 (4): 358–64.
6. Blitzer A. Approaches to the patients with aspiration and swallowing disabilities. *Dysphagia* 1990; 5 (3): 129–37.
7. Cichero J, Clavé P. Stepping stones to living well with dysphagia. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series. 2012; 72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Норвилс Светлана Николаевна – рук. логопедической службы ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина». E-mail: nordika-sv@mail.ru

Петрова Анна Вячеславовна – логопед ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина»

Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга

М.В.Путилина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉profput@mail.ru

Спорадическое заболевание мелких сосудов головного мозга является одним из наиболее распространенных патологических процессов и играет важную роль в развитии инсульта и когнитивных нарушений, в то же время это системное расстройство, при котором страдают различные органы. Поиск оптимальных препаратов для профилактики и терапии болезни мелких сосудов продолжается, появились исследования, которые в дальнейшем создадут новые лечебные стратегии. На сегодняшний день сохраняется приоритет базовой терапии (антиагрегантной, антигипертензионной, статинов).

Ключевые слова: болезнь мелких (малых) сосудов, когнитивные нарушения, наследственные заболевания, маркеры эндотелиальной дисфункции.

Для цитирования: Путилина М.В. Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 22–29. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.22-29

Review

Strategies of cerebral small vessel disease early diagnostics and therapy

М.В.Путилина✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉profput@mail.ru

Abstract

Sporadic cerebral small vessel disease is one of the most widespread pathologic processes that has an essential role in stroke and cognitive decline development and at the same time it is a systemic disorder that affects other organs. The search for optimal medications for small vessel disease prevention and treatment is still going, new studies that will result in new treatment strategies development have emerged. At present the priority for background therapy use (antiplatelet, antihypertensive, statin therapy) is preserved.

Key words: small vessel disease, cognitive decline, genetic disorders, endothelial dysfunction markers.

For citation: Putilina M.V. Strategies of cerebral small vessel disease early diagnostics and therapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 22–29. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.22-29

Спорадическое заболевание мелких сосудов головного мозга является одним из наиболее распространенных патологических процессов и играет важную роль в развитии инсульта и когнитивных нарушений [1], в то же время это системное расстройство, при котором страдают различные органы. Термин «болезнь мелких (малых) сосудов» (БМС) используется для описания ряда синдромов, патогенез которых в значительной степени неясен, возможно, связанных с повреждением перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул [2]. Причинами развития болезни могут быть артериосклероз, артериальная гипертензия (АГ), возрастные изменения головного мозга, амилоидная ангиопатия, наследственные или генетические заболевания, поражения мелких сосудов, связанные с воспалением и иммунной патологией, коллагеноз вен. Современная нейровизуализация коренным образом изменила понимание последствий заболеваний мелких сосудов для паренхимы головного мозга [3]. Применение методик магнитно-резонансной визуализации дает возможность увидеть повреждение *in vivo*, создавая множество клинических дилемм в диагностике инсульта и ранней деменции у пациентов разных возрастных групп, особенно у молодых, когда трудно выявить типичные факторы риска цереброваскулярных заболеваний [4]. *Клинические проявления БМС выходят за рамки явных острых синдромов и могут проявляться депрессией, нарушениями равновесия, падениями у пожилых, кратковременной потерей памяти, изменениями настроения, вегетативной дисфункцией* [5], кроме этого, БМС – самая распространенная причина «немых» инсультов, заболе-

ваемость которыми в популяционных исследованиях составляет приблизительно 2–3% в год у пожилых людей [6]. Поражение мелких сосудов – причина развития 45% деменций всех типов [7]. В последние годы появилось много публикаций, посвященных БМС, акцент в которых был сделан преимущественно на лакунарных инфарктах, но недавний опубликованный обзор выявил 159 различных малых субкортикальных инфарктов, которые необязательно были связаны с ишемией, а могли иметь геморрагический генез [8]. Существенные различия в использовании терминов, вероятно, способствовали путанице и трудностям в интерпретации диагнозов. Поэтому в 2013 г. экспертная рабочая группа по БМС предложила список стандартных терминов [9].

Терминология

Термин «спорадическая БМС» принят для обозначения патологических состояний с различной клинической симптоматикой при наличии сходной степени радиологических изменений, вероятно, генетического характера [10]. БМС рассматриваются как разные типы тканевых изменений. Тем не менее недавние исследования показывают, что эти особенности коррелируют, имеют общие патогенетические механизмы и, вероятно, более динамичны в развитии, чем считалось ранее [11]. Выделяют 5 основных типов болезни [12]:

1. Артериосклероз (фибриноидный некроз, липогиалиноз, микроатерома, микроаневризма, сегментарная артериальная дезорганизация).
2. Церебральная амилоидная ангиопатия.

Таблица 1. Минимально необходимые режимы для клинического изучения цереброваскулярной патологии на МРТ [20]

Цель		Срезы	Толщина среза, мм
T1-weighted	Для дифференциальной диагностики лакунарных инфарктов и расширения ПВП, дифференцирования серого и белого вещества, изучения атрофии мозга	2D аксиальный, дополнительно сагиттальный и коронарный	3–5
T2-weighted	Для оценки структур головного мозга; определения лакун в белом веществе и гиперинтенсивности ПВП, выявления старых инфарктов	2D аксиальный	3–5
DWI	Наиболее чувствительный для острых ишемических поражений, актуальный в течение нескольких недель	2D аксиальный	3–5
FLAIR	Для оценки гиперинтенсивности белого вещества, выявления корковых или подкорковых инфарктов, сравнения поражения белого вещества и ПВП и лакун	2D аксиальный	3–5
T2-weighted GRE	Для выявления кровоизлияний, ЦМК, сидероза, измерения внутрисерепного объема	2D аксиальный	3–5

3. Воспалительные и аутоиммунные БМС (васкулиты, инфекции).
4. Другие дегенеративные БМС (посттрадиционная ангиопатия, неамилоидная дегенерация микрососудов при болезни Альцгеймера).
5. Врожденная или наследственная БМС (болезнь Фабри – БФ, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CARASIL, мутации в гене COL4A1).
6. Венозный коллагеноз.

Следует обратить внимание на тот факт, все типы взаимосвязаны [13]: так, у пациентов с лакунарным инсультом выявляется расширение периваскулярных пространств (ПВП) больше, чем при других вариантах инсульта [14], у 365 больных с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией CADASIL прослеживаются корреляции с церебральными микрокровоизлияниями (ЦМК), наличием лакун и расширением ПВП [15, 16]. *Вероятнее всего, БМС следует рассматривать как болезнь всего мозга, а не изолированно как отдельные состояния* [15]. В реальной клинической практике это означает, что у пациента при поражении мелких сосудов может превалировать та или иная клиническая картина, не всегда соответствующая выявленным на магнитно-резонансной томографии (МРТ) поражениям. Атипичность клинических проявлений, отсутствие выраженной корреляции с данными нейровизуализации создает трудности для постановки диагноза, профилактики и последующего лечения БМС головного мозга. В литературных источниках акцент, как правило, делается на поздние стадии болезни, когда максимально выражен когнитивный дефицит вплоть до развития деменции [17, 18]. В то же время латентное течение БМС наиболее трудно выявить, особенно у молодых и среднего возраста без выраженных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому часто отдельно рассматривают заболевания мелких сосудов по органам: почкам, сердцу и т.д. Для правильной постановки диагноза необходимо знать маркеры БМС.

Диагностические маркеры БМС

В последние годы определены стандартизированные подходы к диагностике и интерпретации маркеров БМС. Это множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, видимые расширения ПВП (крибулы), диффузное поражение белого вещества мозга (лейкоареоз), микроинфаркты, ЦМК, церебральная атрофия. Критерии нейрорадиологических находок при БМС достаточно хорошо описаны [19, 20], остановимся более подробно на рекомендованных режимах для МРТ-исследований (табл. 1).

В связи с практически тотальным направлением пациентов на МРТ-диагностику очень часто атрофия и очаги «не-

мых» инфарктов – случайные находки у 20% здоровых пожилых людей [21]. Длительное время клиницисты игнорировали эти данные, особенно у пациентов пожилого возраста, однако многочисленные клинические наблюдения зафиксировали у этой категории лиц наличие и заметное прогрессирование различных неврологических синдромов, в том числе когнитивных расстройств. В ряде исследований было показано, что существуют общие факторы риска как для развития симптомных, так и асимптомных лакунарных инсультов (пожилой возраст, АГ, сахарный диабет, курение, недостаток витаминов) [22]. Однако оценка новых факторов риска (антифосфолипидный синдром, врожденные дисплазии и тромбофилия, последствия вирусной инфекции, длительный болевой синдром) требует использования более специфических маркеров БМС. В настоящее время клинические исследования в области биомаркеров находятся в стадии развития. Среди специфических биомаркеров наиболее значимыми являются нейрональные и глиальные [23]. К первым относят глутамат, гомоцистеин, нейрон-специфическую энлазу, тау-белок, N-ацетиласпартат, NR2-пептид, NR2-антитела. Глиальные маркеры: белок S-100β, основной белок миелина, глиальный фибриллярный белок. Среди неспецифических маркеров у больных с БМС определяют концентрации противовоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1β, фактор некроза опухоли – ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10), маркеров врожденного иммунитета и амилоидогенеза β-амилоидных пептидов 1–40 (Aβ40) и 1–42 (Aβ42). Учитывая одну из ведущих ролей в патогенезе БМС эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, рекомендуется определение С-реактивного белка и некоторых других показателей (асимметричного диметиларгинина, простаглицлина, тромбомодулина – CD141, витаминов группы В) [24]. *Тщательно обследования требуют пациенты с жалобами на головные боли, болезни почек, циститами (особенно геморрагическими) при наличии МРТ-маркеров БМС.*

Особенности клинической картины БМС

Неврологические проявления БМС состоят из широкого спектра клинических синдромов, которые обычно включают лакунарные инсульты, такие как чистый моторный гемипарез, чистый сенсорный гемипарез, атактический гемипарез, синдром «неуклюжих рук» – дизартрии, псевдобульбарный синдром. Несмотря на то что когнитивные нарушения выступают на первый план, не во всех случаях, даже при лакунарном состоянии, имеется существенный когнитивный дефект. У большинства пациентов встречаются нарушения исполнительной функции, кратковременной потери памяти, настроения, вегетативная дисфункция [25]. Клинические фенотипы БМС можно сгруппировать, причем в одних случаях прослеживается прямая связь с изменениями артериального давления, что позволило ввести новый термин «гипертоническая болезнь малых сосудов» [5], в других – такая связь отсутствует.

Психопатологические фенотипы

Психопатологические синдромы могут появляться при самых различных расстройствах, даже у здоровых людей. Поэтому основным критерием для связи БМС и психопатологических синдромов является нейровизуализационное подтверждение заболевания мелких сосудов.

Астенические расстройства

Наиболее ранние проявления БМС. Как правило, астенические расстройства преобладают у пациентов, перенесших вирусную инфекцию. Частота встречаемости астении довольно высокая и колеблется от 15 до 50% в общемедицинской практике, а при ряде заболеваний, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая obstructивная болезнь легких, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), хроническая ишемия мозга, наблюдается у 50–100% пациентов [26]. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его снижении повышается утомляемость, нарастают раздражительность, слабость, гиперестезия. Наиболее часто встречаются жалобы на повышение артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные болевые или просто неприятные ощущения в области сердца, покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный (ладони, стопы, подмышечные впадины) или генерализованный гипергидроз. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из перечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия.

Апатия и депрессивные расстройства

Апатия – симптом, выражающийся в безразличии, безучастности, отрешенном отношении к происходящему вокруг, отсутствии стремления к какой-либо деятельности, т.е. синдром, сочетающий эмоциональный, поведенческий и когнитивный компоненты [27]. Апатию нередко принимают за депрессию, хотя корреляция между ними часто низкая, а нейropsychологические профили различаются [28].

Апатия, психомоторная заторможенность, плохая исполнительная активность (по результатам тестирования когнитивных функций), депрессивное мышление (например, чувство вины или уничижительные мысли) – признак БМС у пациентов старшей возрастной группы. Больные редко жалуются на подавленность или снижение настроения, более характерна болезненная фиксация на неприятных соматических ощущениях, которые нельзя полностью объяснить имеющимися заболеваниями. Типичны жалобы на головные боли, боли в спине, суставах, внутренних органах, головокружение, шум и звон в голове. Эти особенности могут быть вместе описаны как «сосудистая депрессия». Является ли эта депрессия причиной или следствием церебрального сосудистого заболевания, до сих пор до конца не известно, хотя многие исследования показали положительную корреляцию между ними [29]. Обычно сосудистая депрессия сочетается с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Депрессия развивается как следствие микровазкулярного поражения префронтальной и субкортикальной областей головного мозга, что визуально доказано при МРТ-исследовании (появление гиперинтенсивности белого вещества глубинных отделов полушарий и субкортикально-серого вещества в T2-режиме; клеточная атрофия с уменьшением объема и толщины ростральной орбитофронтальной коры, префронтальной коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, базальных

ганглиев, сокращение объема и плотности нейронов лимбических структур, преимущественно в гиппокампе и миндалевидном теле, снижение плотности глиальных элементов) [30]. Эмоциональные расстройства тревожного-депрессивного характера могут обуславливать субъективные когнитивные расстройства. Тяжелая депрессия способна привести к развитию объективных нарушений когнитивных функций и даже имитировать деменцию (так называемая псевдодеменция) [31]. Поэтому помимо оценки эмоционального состояния в таких случаях целесообразно динамическое наблюдение за пациентом с акцентом на исследование исполнительных функций и повторные клинико-психологические исследования с интервалом в 3–6 мес.

Исполнительная дисфункция, характеризующаяся дефицитом внимания, нарушением беглости речи, снижением скорости обработки информации, может быть обнаружена даже на начальных стадиях заболевания БМС. Множественные лакуны, расположенные в подкорковых структурах, способны приводить к разрыву лобно-подкорковых цепей (в частности, дорсолатерального префронтального контура), прерывая центральный холинергический путь, вызывая нарушение рабочей памяти и суждения. Способность хранить информацию в основном зависит от лимбической и гиппокампальной структур, в то время как возможности извлечения и кратковременной памяти в большей степени связаны с целостностью лобно-подкорковых структур и височно-теменных областей, атрофией медиальной височной доли и мозолистого тела. В 2014 г. получены результаты обследования пациентов с БМС, в котором когнитивные нарушения различной степени выраженности преобладали у 91,9%, при этом характерными особенностями были замедленность психической деятельности, снижение внимания, речевой активности, сбоя планирования, организации и контроля деятельности [21] при выраженной флюктуации течения когнитивных расстройств. Из-за плохого внимания и нарушения рабочей памяти обычно расстраиваются вербальное и зрительное обучение [32]. Примерно у 1/2 пациентов с активными жалобами на снижение памяти применение простых шкал не подтверждает наличия когнитивных нарушений [32] (диагностический тест MMSE не выявляет исполнительную дисфункцию) [33]. Применение сложных тестов с увеличением чувствительности метода приводит к уменьшению специфичности полученных результатов, так как их выполнение в большей степени зависит от возраста и уровня образования больного. Тестируемым могут потребоваться повторные инструкции для выполнения задач, и они легко отвлекаются. У больных с БМС эпизодическое нарушение памяти обычно отсутствует или слабо выражено на начальных стадиях, но на более поздних сроках описывается как наиболее частый симптом, характеризующийся затруднением запоминания информации, способный варьировать при использовании ассоциативных методик. Недавние исследования доказали взаимосвязь микроструктурной целостности гиппокампа, не выявленной при обычной МРТ, и нарушения вербальной памяти. Дефицит последней (немедленное, замедленное воспроизведение и замедленное распознавание), но не психомоторной скорости, скорее всего, связан с этими изменениями [34, 35]. Производительность рабочей памяти требует способности удерживать, манипулировать и быстро получать доступ к информации, которая зависит от умственной гибкости и скорости реакции, поэтому возможно опосредованное влияние исполнительных функций на показатели вербальной и зрительной памяти больных с БМС. Однако выраженные нарушения памяти для субкортикальной деменции, особенно для ее начальных этапов, нехарактерны, главными являются расстройства исполнительных функций, нередко сочетающиеся с замедлением скорости психомоторных процессов.

1. Критерии достоверного CADASIL-синдрома	1.1. Наличие критериев вероятного CADASIL-синдрома (см. п. 2) 1.2. Выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы
2. Критерии диагностики вероятного CADASIL-синдрома	2.1. Возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет 2.2. Наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульты, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция 2.3. Отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями 2.4. Очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи 2.5. Поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ
3. Критерии диагностики возможного CADASIL-синдрома	3.1. Возраст в дебюте заболевания старше 50 лет 3.2. Имеются инсульты, нарушения настроения, деменция 3.3. Выявлены сосудистые факторы риска в виде легкой АГ, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов 3.4. Отсутствуют сведения о состоянии здоровья родственников 3.5. Имеется нетипичное поражение белого вещества при МРТ головного мозга

Наследственные заболевания, в генезе которых важную роль играет повреждение мелких сосудов

Наиболее изученными считаются CADASIL и CARASIL, БФ, наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмами и мышечными спазмами (HANAC), аутосомно-доминантная васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (AD-RVCL) ретикулярная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией (RVCL).

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

CADASIL, обусловленная мутациями гена Notch3 на хромосоме 19q12, характеризуется многочисленными эпизодами мигрени с аурой, дефектами полей зрения, транзиторными ишемическими атаками, повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожных расстройств [36]. *Мигрень обычно является первым симптомом заболевания, часто начинается в возрасте до 20 лет и, как правило, предшествует инсультам. После инсульта частота и тяжесть мигренозных приступов обычно уменьшаются. Цефалгия при CADASIL способна протекать в форме гемиплегической или базилярной мигрени. У некоторых больных тяжелые приступы мигрени могут сопровождаться нарушением сознания, эпилептическими припадками. Согласно предложенным диагностическим критериям диагностика CADASIL-синдрома включает анализ семейного анамнеза (хотя также описаны и случаи мутаций de novo) с последующим проведением генетического исследования, электронной микроскопии или иммуногистохимического исследования биоптатов кожи или мышечной ткани, МРТ головного мозга (табл. 2) [37].*

Церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, синдром Маеда (CARASIL)

Впервые описана в 1976 г. под названием «необычная семейная энцефалопатия Бинсвангеровского типа без гипертонии» [38]. Клиническая симптоматика синдрома CARASIL аналогична CADASIL, характерными отличиями являются ранняя алопеция (в подростковом возрасте), нарушения походки со спастичностью в нижних конечностях, деформирующий спондилит, остеофиты, люмбаго [39].

Наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмами и мышечными спазмами (HANAC)

Аутосомно-доминантное заболевание с патогенной мутацией в гене COL4A1 на хромосоме 13, который кодирует α_1 -субъединицу коллагена IV типа. Заболевание начинается с нарушения зрения, мигреноподобной головной боли, кожной сыпи, легких когнитивных нарушений. На поздних стадиях выявляются печеночная и почечная недоста-

точность, аритмия, хроническая анемия [40]. У пациентов с HANAC среди неврологических проявлений доминируют судорожные синдромы при наличии офтальмологической патологии (извитость артериол сетчатки, катаракта, глаукома и дисгенезия переднего отрезка глаза). При МРТ-диагностике выявляются аневризмы сосудов головного мозга. Возможно развитие феномена Рейно [41].

Аутосомно-доминантная васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (AD-RVCL)

Это аутосомно-доминантное наследственное состояние, возникающее в результате мутации гена TRESK1 на хромосоме 3p21.1-p21.3 [42]. В литературе чаще используется термин «ретикулярная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией» (синдром RVCL). Симптомы болезни проявляются сосудистой ретинопатией, когнитивными нарушениями, депрессией, мигренозными приступами (как правило, без ауры), очаговыми неврологическими нарушениями, а в поздней стадии характерными контрастчувствительными внутримозговыми очагами (по результатам МРТ). Возможны поражение почек и печени, синдром Рейно, желудочно-кишечные кровотечения.

Болезнь Фабри

Генетическое заболевание, обусловленное нехваткой фермента α G4-галактозидазы, сопровождается накоплением гликолипидов в клетках различных органов и тканей [43]. Пациенты с классической формой БФ имеют характерные внешние особенности: выступающие лобные бугры; выраженные супраорбитальные дуги; выпирающую вперед нижнюю челюсть; крупные губы; западающую переносицу. Один из самых ранних симптомов – невропатическая боль. Она может появиться в возрасте 2 лет и постепенно прогрессировать, сопровождается изнуряющей хронической акропарестезией в ступнях и ладонях. Периодически возникают кризы Фабри – сильные болевые приступы различной локализации, продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней. Провоцирующими факторами могут быть стресс, переохлаждение/перегревание, изменение погоды, физическая нагрузка. Во время кризов возможно повышение температуры тела. Основной дерматологический симптом БФ – ангиокератомы (телеангиэктазии, ангиомы) – небольшие красновато-фиолетовые безболезненные плоские или выпуклые образования на коже, расположенные симметрично на губах, пальцах, бедрах, ягодицах, спине, половых органах, коленях. С возрастом их число и размеры увеличиваются. Другие признаки БФ: транзиторные ишемические атаки, ранние инсульты; протеинурия, снижение фильтрационной способности почек, АГ; стенокардия, тахикардия, затруднение дыхания, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен; расширение и извилистость сетчатки глаз, помутнение роговицы; быстрая утомляемость; головокружение, головные боли; звон в ушах, ухудшение слуха; снижение или отсут-

Таблица 3. Механизмы различных лекарственных средств, рекомендованных для превентивной терапии БМС										
Мишень	Механизм	Гематоэнцефалический барьер	Влияние на клетки эндотелия	Тромбоциты	Гладкомышечные клетки	Лейкоциты	Фибробласты	Маркеры воспаления в крови	Митогены	Количество механизмов действия
Аллопуринол	Ксантиноксидаза				VD			↓ICAM		2
Антиоксиданты [21]		↑Целостности	↑Целостности							2
Аминофиллин	Ингибирование ФДЭ, аденозин-РА ↑цАМФ, РКА	↑Целостности						↓ФНО		2
Аспирин	COX2-I ↓Tx			↓Агрегации ↓Адгезии						1
Цилостазол [22–25]	Ингибирование ФДЭ3, ингибирование обратного захвата аденозина ↑цАМФ	↑Целостности		↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации	↓СТх		↓MCP-1		5
Клопидогрел	P2Y12-RA			↓Агрегации ↓Адгезии						1
Дипиридамол [22–24] 74, 75	Ингибирование ФДЭ5, ингибирование обратного захвата аденозина, ингибирование аденозиндеаминазы ↑цГМФ	↑Целостности	↓vWf ↑t-PA	↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации	↓СТх ↓Адгезии	↓Пролиферации	↓MCP-1, MMP-9, CRP		7
Фасудил [26]	ROCK-I	↑Целостности			↓Пролиферации					2
Оксид азота 66, 67 [27–32]	↑цГМФ	↑/↓Целостности	↑PKG	↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации	↓СТх ↓Адгезии	↓Пролиферации			6
Пентоксифиллин [22]	Ингибирование ФДЭ, аденозин 2-РА, ингибирование обратного захвата аденозина ↑цАМФ/цГМФ	↑Целостности	↓VCAM1	↓Агрегации		↓СТх	↓Пролиферации	↓ФНО-α		6
Пиоглитазон	PPARgamma				↓Пролиферации	↓Адгезии		↓CRP		3
Простациклин	↑цАМФ	Цитопротекция	↑РКА	↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации		↓Пролиферации	↓ИЛ-1, ИЛ-6 ↑ИЛ-10	↓VEGF, TGF-β	7
Статины [33]	Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы	↑Целостности	↑NO	↓Агрегации	↓Пролиферации			↓CRP		5
Triflusal	Ингибирование-ЦОГ, ФДЭ3 ↑PGI2 ↑цАМФ		↑PGI2	↓Агрегации	VD					2
Талидомид [34]								↓ИЛ-6 ФНО-α		1
Топирамат [35]		↑Целостности								1
Антитела к ФРЭС [36]		↑Целостности								1

стве потоотделения; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; деформация суставов, остеопороз; анемия; задержка роста и полового созревания. К 30–40 годам у большинства пациентов развивается сердечная и/или почечная недостаточность.

Стратегии терапии БМС

Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений мелких сосудов, вместе с возможностью новых диагностических технологий определять действие повреждения эндотелия на состояние всего организма в целом дают ключ к современным стратегиям терапии [44]. Патологические процес-

сы в мелких сосудах приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера – ГЭБ (*blood-brain barrier*) с миграцией протеинов плазмы через поврежденную сосудистую стенку, провоцируя нарушение циркуляции межклеточной жидкости в ПВП (заболачивание) и активации макрофагов с развитием местного воспаления [45]. **Таким образом, профилактика и лечение БМС должны быть направлены на ГЭБ, эндотелий и микрососудистую функцию.** Существует несколько потенциальных эндотелиальных мишеней, таких как система оксида азота/циклического гуанилатмонофосфата (цГМФ) и система простациклина/циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), поэтому меры, которые могли бы стимулировать цАМФ или

цАМФ либо уменьшить их деградацию, представляются многообещающими терапевтическими стратегиями. Опубликованные систематические обзоры исследований полимордальных лекарственных средств позволили сделать предположение о возможных патогенетических мишенях фармакотерапии (табл. 3) [45].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такрин, ривастигмин, галантамин и донепезил) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин оказывают положительное влияние на когнитивные функции, но значимых данных по профилактике и лечению БМС не получено [46]. Антиоксиданты и антитела VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) усиливают проницаемость ГЭБ в экспериментальных исследованиях [45]. Анализ их клинической эффективности как корректоров БМС только начинается и представляет несомненный научный и практический интерес [46]. Гипотензивные препараты и статины считаются лекарственными средствами, влияние которых на функциональное состояние эндотелия изучено наиболее полно. Препараты данных групп продемонстрировали свое положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию во многих работах, в том числе и крупных многоцентровых исследованиях (RECIFI, TREND, QUASAR и др.) [47]. АГ является наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта, а также самым сильным известным сосудистым фактором риска БМС, поэтому корректная терапия заболевания обязательна для всех пациентов.

Учитывая одну из ведущих ролей системного воспаления, патогенетически было бы возможным применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако количество побочных эффектов при длительном их применении (гипертензия, гипергликемия, остеопороз, повышение риска кардиоваскулярных событий, патология желудочно-кишечного тракта) делает их назначение нецелесообразным. Многие другие препараты также оказывают противовоспалительное действие, проявляющееся в снижении активности клеточных компонентов воспаления (активация нейтрофилов и моноцитов, а также конъюгатов лейкоцитов-тромбоцитов) и/или растворимых биомаркеров (таких как С-реактивный белок, цитокины и ИЛ) [45]. В этом аспекте наиболее многообещающим является использование дипиридамола [10, 45]. Он тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2), ФНО- α , преимущественно замедляя транслокацию р65-субъединицы ядерного фактора кВ в ядро [50]. Блокирование

ИЛ-6 и ФНО усиливается при применении комбинации дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой (АСК). Важно отметить, что препарат в отличие от АСК не оказывает ulcerогенного действия, не снижает эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Способность препарата блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену (важное свойство, которым в значительно меньшей степени обладает АСК) и стимулировать образование эндотелием простаглицина (обладающего сосудорасширяющим и антиагрегантным действием), т.е. оказывать действие, обратное действию АСК, создает предпосылки для длительного его использования и у пациентов с генетическими фенотипами БМС [47]. Благодаря этому механизму действия дипиридамола может приме-

няться при различных вариантах нарушения агрегации тромбоцитов (гипо-, гипер- и нормаагрегация тромбоцитов), не вызывая резкого ее изменения. Прямое антитромбоцитарное действие дипиридамола заключается в его возможности увеличивать антиагрегантную способность простаглицина E_1 и подавлять активность фосфодиэстеразы в тромбоцитах, в результате чего накапливается цАМФ, в эндотелиальных клетках и тромбоцитах, особенностью является управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простаглицина и тромбоксана A_2 и снижения уровня Ca^{2+} в тромбоцитах. Препарат увеличивает содержание цАМФ двумя путями: путем торможения активности фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ, и путем стимуляции образования цАМФ под

воздействием аденозина [51]. Дипиридамо́л ингибирует фермент, участвующий в разрушении аденозина, в результате чего повышается концентрация аденозина в тромбоцитах и эндотелии с развитием вазодилатирующего и антиагрегантного эффектов. Изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности способствует улучшению церебральной перфузии, благодаря чему препарат обладает нейропротективным эффектом, что клинически выражается в виде улучшения когнитивных функций [52]. Дипиридамо́л стимулирует ангиогенез с повышением образования эндотелиального фактора роста и капиллярной сети, улучшает деформируемость эритроцитов [45]. В последние годы в связи с повышением в общей популяции пациентов, перенесших вирусные инфекции [53], перспективным представляется использование дипиридамо́ла в качестве индуктора интерферона (ИФН) в связи с выраженным модулирующим действием на функциональную активность системы ИФН (повышение сниженной продукции ИФН- α и ИФН- γ лейкоцитами крови *in vitro*; стимулирует неспецифическую противовирусную резистентность) [54]. Даже тот факт, что у некоторых больных прием препарата вызывает головную боль, напрямую связанную с воздействием на церебральную реактивность, может свидетельствовать о более эффективной вторичной профилактике инсульта, чем у пациентов без головной боли [55].

Поиск оптимальных препаратов для профилактики и терапии БМС продолжается, появились новые исследования, которые в дальнейшем создадут новые лечебные стратегии [56]. В то же время на сегодняшний день сохраняется приоритет базовой терапии (антиагрегантной, антигипертензионной, статинов).

Литература/References

- Pantoni L, Gorelick PB. A book review on Cerebral Small Vessel Disease: Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2014; p. 371. DOI: 10.1017/CBO9781139382694
- Charidimou A. Book review: "Cerebral small vessel disease". What's the big deal about small vessels? *Front Neurol* 2015; 6: 175. DOI: 10.3389/fneur.2015.00175
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. <http://journals.sagepub.com/home/wso,2015https://doi.org/10.1177/1747493015607485>
- Issac TG, Chandra SR, Christopher R et al. Cerebral Small Vessel Disease Clinical, Neuropsychological, and Radiological Phenotypes, Histopathological Correlates, and Described Genotypes: A Review. *J Geriatrics* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/564870>
- Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent Brain Infarcts: A Systematic Review. *Lancet Neurology* 2007; 6: 611–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)
- Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. <https://svn.bmj.com/content/11/3/83> <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2016-000035>
- Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology* 2013; 81: 264–72. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829b3de3CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422
- Issac Thg, Chandra SR, Christofer R et al. Cerebral Small Vessel Disease Clinical, Neuropsychological, and Radiological Phenotypes, Histopathological Correlates, and Described Genotypes: A Review. *J Geriatrics* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/564870>
- Kwon HM, Lynn MJ, Turan TN. Frequency, risk factors, and outcome of coexistent small vessel disease and intracranial arterial stenosis: results from the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) Trial. *JAMA Neurol* 2016; 73: 36–42. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3145PubMedGoogle Scholar
- Moran C. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* 2012; 7. Issue 1: 36–46. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00725.x
- Wardlaw J, Smith E, Biessels G et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12 (8): 822–38. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8
- Duering M, Csanadi E, Gesierich B. Incident lacunes preferentially localized to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain* 2013; 136: 2717–26. DOI: 10.1161/01.STR.0000240513.00579.b9Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- Valdes Hernandez Mdel C, Maconick LC, Munoz Maniega S. A comparison of location of acute symptomatic vs. "silent" small vessel lesions. *Int J Stroke* 2015; 10: 1044–50. DOI: 10.1111/ijls.12558CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Schmidt R, Seiler S, Loitfelder M. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 26–39. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.72CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006; 354: 1451–3. DOI: 10.1056/NEJMp068043
- Charidimou A. Book review: "Cerebral small vessel disease". What's the big deal about small vessels? *Front Neurol* 2015; 6: 175. DOI: 10.3389/fneur.2015.00175
- Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke* 2011; 6 (1): 47–59. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x>
- Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. *Russian Electronic J Radiol* 2014; 1: 24–31. [http://www.rejr.ru / Arablinskij A.V., Makotrova T.A., Trusova N.A., Levin O.S. Neirovizualizacionnye markery cerebralnoj mikroangiopatii po dannym magnitno-rezonansnoj tomografii. Russian Electronic J Radiol 2014; 1: 24-31. <http://www.rejr.ru> \[in Russian\]](http://www.rejr.ru / Arablinskij A.V., Makotrova T.A., Trusova N.A., Levin O.S. Neirovizualizacionnye markery cerebralnoj mikroangiopatii po dannym magnitno-rezonansnoj tomografii. Russian Electronic J Radiol 2014; 1: 24-31. http://www.rejr.ru [in Russian])
- Мищенко В.Н., Соколик В.В. Болезнь мелких сосудов мозга (нейрорадиологические и биохимические маркеры). *Український вісник психоневрології*. 2014; 4 (81). / Mishchenko V.N., Sokolik V.V. Bolezni melkikh sosudov mozga (nejroradiologicheskie i biokhimicheskie markery). *Ukrayinskij visnik psihonevrologiyi*. 2014; 4 (81). [in Russian]
- Arboix A, Alsina M, Caballero M et al. Lacunar Infarcts: Clinical and Risk Factors in 864 Patients. *J Heart Stroke* 2017; 2 (3): 1023.
- Jain KK. *The Handbook of Biomarkers*. N.Y.: Humana Press, 2010; p. 492.
- Путилина М.В. Практическая эндотелиология. Что необходимо знать врачу-клиницисту о диагностике и коррекции дисфункции эндотелия. *Справочник поликлинического врача*. 2017; 3: 70–7. / Putilina M.V. Practical endotheliology. What should a clinician know about the diagnosis and correction of endothelial dysfunction? *Handbook for Practitioners Doctors*. 2017; 3: 70–7. [in Russian]
- Калын Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. / Kalyn Ya.B. Psichicheskoe zdorove naseleniya pozhilogo i starcheskogo vozrasta (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2001. [in Russian]
- Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 114 (6): 86–93. / Putilina M.V. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva i insult. Vozmozhnye etilogicheskije i patogeneticheskie korrelyacii. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 114 (6): 86–93. [in Russian]
- Меркин А.Г., Кажин В.А., Комаров А.Н. и др. Профилактика цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (3): 95–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-95-100> / Merkin A.G., Kazhin V.A., Komarov A.N. i dr. Profilaktika cerebrovaskulyarnyh zaboolevanij i kognitivnyh rasstrojstv v psichiatricheskoj i nevrologicheskoy praktike (obzor literatury). *Nevrologiya, nejropsichiatriya, psihosomatika*. 2016; 8 (3): 95–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-95-100> [in Russian]
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology* 2013; 12 (5): 483–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
- Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18 (9): 963–74. DOI: 10.1038/mp.2013.20
- Cheng W, Rolls ET, Qiu J et al. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. *Brain* 2016; 139: 3296–309. <https://doi.org/10.1093/brain/aww255>
- Табеева Г.П. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 1: 87–93. / Tabeeva G.P. Kognitivnye i nekognitivnye rasstrojstva u pacien-tov pozhilogo vozrasta, associirovannye so stressom. *Nevrologiya, nejropsichiatriya, psihosomatika*. 2015; 1: 87–93. [in Russian]
- Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128 (9): 2034–41. DOI: 10.1093/brain/awh553

33. Mazzone M, Ferroni L, Lombardi L. Mini-Mental State Examination (MMSE): sensitivity in an Italian sample of patients with dementia. *Ital J Neuro Sci* 1992; 13: 323. <https://doi.org/10.1007/BF02223097>
34. Poggesi, A, Gouw A, van der Flier W. Neurological abnormalities predict disability: the LA-DIS (Leukoaraiosis And DISability) study. *J Neurol* 2014; 261: 1160. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7332-9>
35. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 6 (4): 94–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100> / Damulin I.V., Ekusheva E.V. Demenciya vsledstvie porazheniya melkikh cerebralnykh sosudov: sovremennyye predstavleniya o patogeneze i terapii. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2014; 6 (4): 94–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100> [in Russian]
36. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010; 41 (8): e513–e518. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581918>
37. Tojima M, Saito S, Yamamoto Y et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy with a Novel NOTCH3 Cys323Trp Mutation Presenting Border-Zone Infarcts: A Case Report and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25 (8): e128–30. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.013
38. Maeda S, Nakayama H, Isaka K. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1976; 30: 165–77.
39. Fukutake T, Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterialhypertension. *Eur Neurol* 1995; 35: 69–79.
40. Winkler D. Hereditary systemic angiopathy (HSA) with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy, and hepatopathy. *J Neurol* 2008; 255: 77–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1944-9>
41. Alamowitch S, Plaisier E, Favrole P. Cerebrovascular disease related to COL4A1 mutations in HANAC syndrome. *Neurology* 2009; 73 (22): 1873–82.
42. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: A systemic review. *Stroke* 2010; 41: 513–8. DOI: 10.1161/strokeaha.110.581918
43. Politei JM, Bouhassira D et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22 (7): 568–76. DOI: 10.1111/cns.12542
44. Lavallee PC, Labreuche J, Faille D et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 131–8. DOI: 10.1159/000353671
45. Philip BM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015; 10. Issue 4: 469–78. DOI: 10.1111/ijss.12466
46. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D et al. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study. *BMC Neurol* 2013; 13: 203. DOI: 10.1186/1471-2377-13-203
47. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 10: 89–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101> / Putilina M.V. Endotelij – mishen dlya novyh terapevicheskikh strategij pri sosudistykh zabolevaniyah golovnoho mozga. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 10: 89–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101> [in Russian]
48. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736 (13)60852-1
49. Davidai G, Cotton D, Gorelick P et al. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1311–7. DOI: 10.1111/ene.12484
50. Barzegar A. Proton-Coupled Electron-Transfer Mechanism for the Radical Scavenging Activity of Cardiovascular Drug Dipyridamole. *PLoS ONE* 2012; 7 (6): e39660. DOI: 10.1371/journal.pone.0039660: 764–9
51. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke* 2003; 34 (3): 764–9.
52. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 3: 8–11. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Primenenie kurantila pri hronicheskom cerebrovaskulyarnom za-bolevanii. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2005; 3: 8–11. [in Russian]
53. Arvin A, Campadelli Fiume G, Mocarski E et al. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press, 2007; p. 1432.
54. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 80–7. / Kareva E.N. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 80–7. [in Russian]
55. Davidai G, Cotton D, Gorelick P. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1311–7. DOI: 10.1111/ene.12484
56. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 104–8. / Esin R.G., Esin O.R., Khairullin I.Kh. Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 104–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: profput@mail.ru

Применение препарата ботулинического токсина типа А (incobotulotoxin A) у пациента с постинсультной спастичностью верхней конечности. Описание клинического случая

В.Н.Луцик, С.В.Котов[✉], В.К.Мисиков

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[✉]kotovsv@yandex

Синдром спастичности регистрируется у 19–38% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Приоритетным методом терапии постинсультной спастичности для расширения реабилитационного потенциала являются препараты ботулинического токсина типа А. В данной статье приводится пример клинического наблюдения терапевтического эффекта инъекций препарата инкоботулотоксин А при постинсультной спастичности верхней конечности. Позиция руки при спастичности соответствовала паттерну III (H.Hefter). Ключевые мышцы для инъекций определялись тестированием активных и пассивных движений, проводимых с разной скоростью и при различных положениях руки и ее отделов для каждой мышцы паттерна, что привело к диагностике спастичности в большой грудной, двуглавой мышце плеча, плечевой, плечелучевой мышцах, круглом пронаторе, поверхностном и глубоком сгибателях пальцев. Точность инъекций и функциональная мышечная активность контролировались ультразвуковой диагностикой и игольчатой электромиографией. Электромиографический контроль проводился для инъекции препарата в непосредственную близость от моторной точки. До терапии и при контроле ее эффективности осуществлялась оценка двигательных функций верхней конечности пациента по шкалам: Fugl-Meyer, ARAT, индекс Бартел, шкала Ашворта, шкала Рэнкина, Британская шкала оценки мышечной силы – с получением положительных результатов.

Ключевые слова: спастичность, инкоботулотоксин А, реабилитация, инсульт, моторная точка.

Для цитирования: Луцик В.Н., Котов С.В., Мисиков В.К. Применение препарата ботулинического токсина типа А (incobotulotoxin A) у пациента с постинсультной спастичностью верхней конечности. Описание клинического случая. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 30–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.30-33

Case Reports

Botulinum toxin type A (incobotulinotoxin A) use in a patient with post-stroke upper limb spasticity: clinical case report

V.N.Lutsik, S.V.Kotov[✉], V.K.Misikov

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

[✉]kotovsv@yandex

Abstract

Spasticity syndrome is registered in 19–38% of patients after stroke. Botulinum toxin type a is a priority method of post-stroke spasticity therapy to expand the rehabilitation potential. The article illustrates a clinical observation of therapeutic effect of injections incubatoarele and with post-stroke spasticity of the upper limbs. The position of the hands with spasticity corresponded to figure III (H.Hefter). The key muscles for injection were determined by testing active and passive movements performed at different speeds and in different positions of the arm and its parts for each muscle pattern, which led to the diagnosis of spasticity in the chest, biceps, shoulder, shoulder muscles, circular pronator, superficial and deep finger flexors. Injection accuracy and functional muscle activity were monitored by ultrasound and needle electromyography. Prior to therapy and to monitor its effectiveness, motor functions of the upper limb were evaluated on the following scales: Fugl-Meyer, ARAT, Barthel Index, Ashworth scale, Rankine scale, British muscle strength assessment scale with positive results.

Key words: spasticity, incobotulotoxin A, rehabilitation, stroke, motor unit.

For citation: Lutsik V.N., Kotov S.V., Misikov V.K. Botulinum toxin type A (incobotulinotoxin A) use in a patient with post-stroke upper limb spasticity: clinical case report. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 30–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.30-33

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является наиболее частой неврологической патологией в клинической практике, требующей работы мультидисциплинарной бригады. В нашей стране в 2015 г. было зафиксировано 418 602 случая ОНМК, из них 82% – по ишемическому типу и 18% – по геморрагическому [1]. ОНМК в большинстве случаев приводит к тяжелой инвалидизации пациентов и существенному снижению качества жизни.

Синдром спастичности регистрируется у 19–38% больных, перенесших ОНМК [2]. Развитие спастичности обусловлено снижением тормозных влияний на спинальные мотонейроны и интернейроны, что приводит к увеличению количества импульсов, поступающих на α-мотонейроны [3].

Приоритетным методом терапии постинсультной спастичности для расширения реабилитационного потенциа-

ла являются препараты ботулинического токсина типа А (БТА). Эффективность ботулинотерапии напрямую зависит от правильности определения мышц-мишеней, участвующих в паттерне спастичности, использования адекватной дозировки препарата и точной локализации места инъекции [4]. Инъекции БТА проводятся с помощью инструментального контроля с использованием ультразвуковых методик, рентгеновской компьютерной томографии, электростимуляции и электромиографии [5]. В случае успешного осуществления ботулинотерапии у пациента создается широкое терапевтическое окно для проведения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательных функций конечностей.

В данной статье приводится пример клинического случая инъекций препарата инкоботулотоксина А на мышечный тонус спастичной конечности после ОНМК.

Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина при поступлении в сосудистое отделение.



Клинический случай

Пациент П., 61 год, находился в первичном сосудистом отделении для больных с ОНМК с 31.03.2017 по 02.05.2017 с диагнозом «ишемический инсульт в правой гемисфере, глубокий левосторонний гемипарез, дизартрия». Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал гипертонической болезнью 1-й степени, II стадии (риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени) и постоянной формой фибрилляции предсердий. По данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга определялись признаки ОНМК в правой гемисфере в бассейне правой средней мозговой артерии, зона неоднородно пониженной плотности (рис. 1). В отделении пациент получал сосудистую, ноотропную, гипотензивную, антикоагулянтную терапию. Тромболитическая терапия не проводилась. Выписан из сосудистого отделения в стабильном состоянии, в клинической картине сохранялся глубокий левосторонний гемипарез.

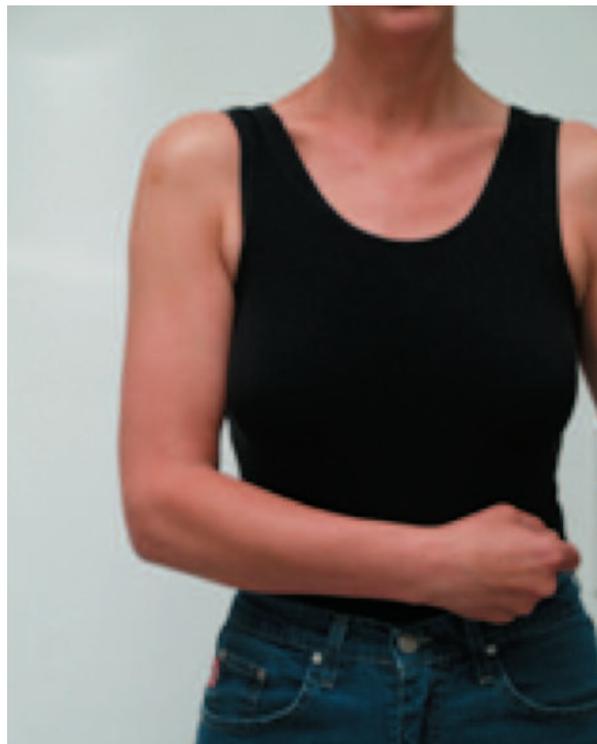
На протяжении следующих месяцев пациент стал отмечать постепенное нарастание мышечного тонуса в левых конечностях по спастическому типу. Нарастающая спастичность ограничивала привычную бытовую активность пациента: появились сложности с самостоятельным одеванием, гигиеническими процедурами и приемом пищи.

Затем, 17.12.2017, больной поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» для проведения ботулинотерапии. Во время осмотра определен III паттерн спастичности в левой руке (рис. 2) [6].

Для диагностики движений руки осуществлялась мануальная оценка активных и пассивных движений конечности. Для выделения ключевых мышц паттерна тестировались мышцы каждого отдела руки (плечевой пояс, плечо, предплечье, кисть и пальцы) с помощью пассивных движений, проводимых с разной скоростью (максимально медленно и максимально быстро) в соответствующих суставах совместно с пальпацией. Тестирование проводилось как при исходной позе, так и при пассивном создании других положений руки и ее отделов в виде пронации, супинации, нейтрального положения, сгибания и разгибания, приведения и отведения.

Необходимость детализации мышц участников основы-валась на том, что в любом движении любого отдела участвуют несколько мышц-синергистов и при одинаковой позе при спастичности у нескольких пациентов ролевое

Рис. 2. Третий паттерн спастичности по H.Hefter.



значение синергистов вариабельно. Кроме этого, учитывалось влияние отделов руки друг на друга в формировании общей патологической позы. Получаемые результаты дают структуру каждого паттерна индивидуально, а отсутствие данных о ключевых мышцах приводит к вероятности нецелевого использования препаратов БТА.

Например, в нашем наблюдении диагностировалась спастическая поза в виде приведения и пронации плеча, которую могут создавать большая грудная, широчайшая мышца спины с большой круглой мышцей, подлопаточная мышца как совместно, так и по отдельности. В нашем случае большая грудная мышца являлась основной мышцей, формирующей данную позу.

При диагностике нескольких мышц, участвующих в создании одной позы, например сгибании локтя, учитывалась позиция предплечья, которая отражает степень вовлечения в позу мышц-сгибателей локтевого сустава. Так, в нашем случае основными мышцами для спастического сгибания являлись плечевая и плечелучевая в результате пронации предплечья и тестирования, а двуглавая мышца проявляла меньшую активность. Данное заключение послужило основой для адекватного подбора дозировок, более высоких для первых двух мышц и сниженных для третьей. По такому же принципу тестировались и все остальные мышцы.

В результате тестирования всех мышц, создающих флексорно-пронаторную позу руки, были выявлены следующие мышцы паттерна: большая грудная, двуглавая мышца плеча, плечевая мышца, плечелучевая мышца, круглый пронатор, а также поверхностный и глубокие сгибатели пальцев.

Проводилась оценка на визите 1 двигательных функций верхней конечности пациента по шкалам: Fugl-Meyer, ARAT, индекс Бартел, шкала Ашворта (mAS), шкала Рэнкина, Британская шкала оценки мышечной силы (MRC SS); табл. 1. После оценки исходного состояния пациента при поступлении избрана тактика введения препарата инкоботулоксина А в целевые мышцы для снятия степени выраженности спастичности.

Проведено лечение спастичности инкоботулоксином А в общей дозе 300 ЕД (табл. 2).

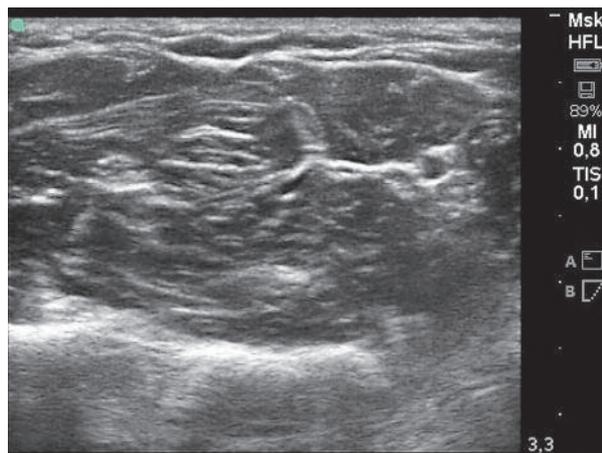
Таблица 1. Шкалы оценки двигательной функции руки пациента П. до ботулинотерапии (визит 1) и после ботулинотерапии (визит 2)

	mAS (плечо)	mAS (локоть)	mAS (запястье)	mAS (пальцы)
Визит 1	3	4	3	3
Визит 2	2	3	2	2
	Fugl-Meyer	ARAT	Индекс Бартела	Шкала Рэнкина
Визит 1	6	0	65	4
Визит 2	13	3	95	4
	MRC SS (плечо)	MRC SS (локоть)	MRC SS (запястье)	MRC SS (пальцы)
Визит 1	1	1	1	1
Визит 2	2	1	1	1

Таблица 2. Инъеклируемые мышцы и дозировка инкоботулоксина

Инъеклируемая мышца	Дозировка инкоботулоксина, ЕД
Pectoralis major	20
Biceps brachii	30
Brachialis	60
Brachioradialis	60
Pronator teres	30
Flexor digitorum superficialis	50
Flexor digitorum profundus	50

Рис. 4. Ультразвуковая картина расположения поверхностного и глубокого сгибателей пальцев.



Все инъекции проводились под комбинированным ультразвуковым и электромиографическим контролем (рис. 3), что является идеальным условием поддержки ботулинотерапии.

Ультразвуковой контроль проводился с целью точности локализации мышцы и контроля положения иглы в ней. Как известно, ошибки манипуляций без ультразвуковой диагностики достигают 50% даже при инъекциях в поверхностные мышцы конечностей у опытных специалистов [7, 8].

Кроме этого, была создана практическая возможность инъектировать не всю мышцу, а только те пучки, которые находились в состоянии спазма. Особое значение это имеет при решении инъектировать только те пучки поверхностного или глубокого сгибателя пальцев, которые создают спастичность в конкретных пальцах (рис. 4, 5).

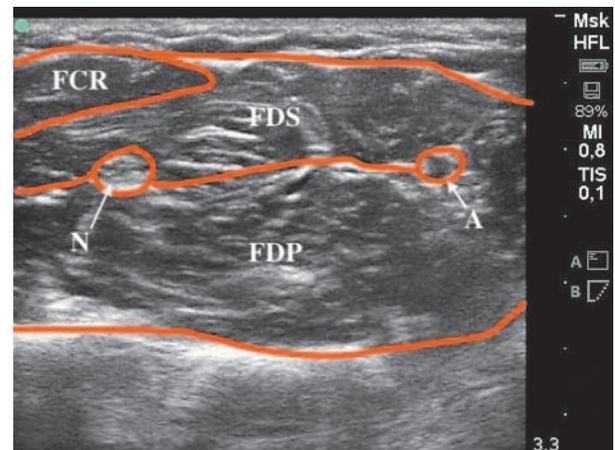
Также исключались ятрогенные риски. Для руки это в основном ранения лучевой и локтевой артерии, вен и нервов. Дополнительно по изображению можно было предварительно оценивать степень изменения мышц, в первую очередь вторичную миопатию, что требует электромиографического контроля.

Для процедуры использовался портативный ультразвуковой аппарат Edge компании Fujifilm SonoSite Inc с линейным датчиком 47 мм и частотой 3–16 МГц. Все инъек-

Рис. 3. Демонстрация методики двойного контроля инъекции.



Рис. 5. Условная разметка основных структур.

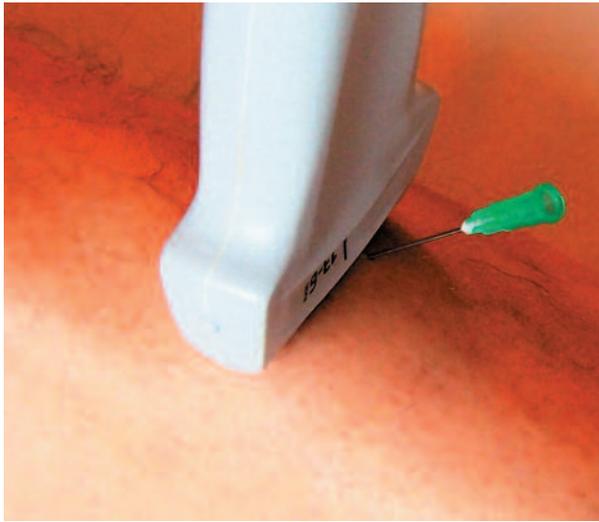


Примечание. FDS (flexor digitorum superficialis) – поверхностный сгибатель пальцев, FDP (flexor digitorum profundus) – глубокий сгибатель пальцев, FCR (flexor carpi radialis) – лучевой сгибатель запястья, N – срединный нерв, А – локтевая артерия.

ции были проведены способом введения иглы поперечно лучу (см. рис. 3, 6).

Игольчатая электромиография применялась во всех случаях для оценки функциональной активности мышцы. Крайне важным был поиск участка мышцы с максимальным сокращением при минимальной электростимуляции. Нахождение таких участков свидетельствует о локализации концевой пластинки или моторной точки, которая собственно является местом нейромышечной передачи, и доставка препарата осуществляется непосредственно в зону фармакологического действия препарата [9].

Рис. 6. Взаиморасположение иглы и датчика.



Для процедуры электромиографии использовался прибор Dantec Clavis компании Natus с режимом электростимуляции и шагом регулировки силы тока в 1 мА. Необходимая сила тока для поиска моторной точки находится в диапазоне 1–2 мА с допуском до 4 мА. Использовалась игла-электрод для инъекций Во-Жест длиной 50 мм (см. рис. 3).

На контрольном визите (визит 2) 09.01.2018 проводилась оценка двигательных функций верхней конечности (см. табл. 1). На основании данных, полученных в ходе оценки по шкалам, после ботулинотерапии отмечено снижение спастичности по шкале Ашворта на один балл во всех отделах верхней конечности. При анализе шкалы Fugl-Meyer улучшились показатели двигательной функции за счет проксимальных отделов. Также отмечено нарастание силы в плече по MRC SS. Индекс Бартел возрос за счет появления возможностей самостоятельно пользоваться туалетом, проводить гигиенические процедуры, питаться. В дальнейшем пациент направлен на курс мультимодальных реабилитационных мероприятий.

Обсуждение

Американской академией неврологии в 2016 г. рекомендовано несколько препаратов БТА: аботулоксин, оноботулоксин и инкоботулоксин – для ослабления мышечного тонуса и улучшения пассивной функции конечностей [10].

За последнее время в мировой литературе описаны эффективность и безопасность использования БТА в лечении спастичности у пациентов после ОНМК. Рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие использование БТА для верхней конечности, продемонстрировали, что лечение может уменьшить спастичность, улучшить простоту выполнения пассивных основных функций верхней конечности и общее состояние и качество жизни пациента [11]. Инкоботулоксин А ингибирует выделение ацетилхолина, избирательно воздействуя на периферические холинергические нервные окончания. Внедрение в холинергические нервные окончания происходит в 3 этапа: связывание молекулы с внешними компонентами мембраны, интернализация токсина путем эндоцитоза и транслокация эндопептидазного домена токсина из эндосомы в цитозоль. В цитозоле эндопептидазный домен молекулы токсина селективно расщепляет SNAP-25 – важный протеиновый компонент механизма, контролирующего

мембранное движение экзозом, прекращая таким образом выделение ацетилхолина. Конечным эффектом является расслабление инъецированной мышцы. Действие препарата начинается в среднем в течение 4–7 дней после инъекции. Помимо появления реабилитационного окна борьба с синдромом спастичности позволяет снизить риск возникновения осложнений, таких как болевой синдром и контрактуры [12].

Таким образом, лечение синдрома спастичности препаратами ботулотоксина является целесообразным, безопасным и эффективным. Описанную тенденцию можно наблюдать при оценке динамики функциональных возможностей рассматриваемого пациента, наглядно демонстрирующей положительный эффект применения ботулотоксина для дифференцированной терапии постинсультной спастичности.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2015 г. Статистические материалы. Часть 3. М., 2016. / Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, Departament monitoringa analiza i strategicheskogo razvitiia zdravookhraneniia, FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia" Minzdrava Rossii. Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2015 g. Statisticheskie materialy. Chast' 3. M., 2016. [in Russian]
2. Wissel J, Manack A, Braunin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80 (Suppl. 2): S13–19.
3. Парфенов В.А. Спастичность. В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О.П.Орловой, Н.Н.Якно. М.: Катарис, 2001; с. 91–122. / Parfenov V.A. Spastichnost'. V kn.: Primenenie botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. O.P.Orlovoi, N.N.lakhno. M.: Katalog, 2001; s. 91–122. [in Russian]
4. Йост В. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. Дозировка. Локализация. Применение. М.: Квинтэссенция, 2011. / Iost V. Il-lustrirovannyi atlas in'ektsionnogo ispol'zovaniia botulinicheskogo toksina. Dozirovka. Lokalizatsiia. Primenenie. M.: Kvintessentsiia, 2011. [in Russian]
5. Мисиков В.К. Препараты ботулинического токсина типа А в лечении постинсультной спастичности нижней конечности. Клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни. 2014; 3: 49–51. / Misikov V.K. Preparaty botulinicheskogo toksina tipa A v lechenii postinsul'tnoi spastichnosti nizhnei konechnosti. Klinicheskoe nabliudenie. Nervo-no-myshechnye bolezni. 2014; 3: 49–51. [in Russian]
6. Hefter H, Jost WH, Reissing A et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Rec* 2012; 35 (3): 227–33.
7. Котов С.В., Мисиков В.К., Коваленко А.П., Остапчук К.А. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Верхняя конечность. Методическое руководство. М.: Либрайт, 2015. / Kotov S.V., Misikov V.K., Kovalenko A.P., Ostapchuk K.A. Atlas ul'trazvukovoi vizualizatsii myshts dlia botulinoterapii. Verkhniaia konechnost'. Metodicheskoe rukovodstvo. M.: Librait, 2015. [in Russian]
8. Мисиков В.К., Коваленко А.П. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Нижняя конечность. Методическое руководство. / Misikov V.K., Kovalenko A.P. Atlas ul'trazvukovoi vizualizatsii myshts dlia botulinoterapii. Nizhniaia konechnost'. Metodicheskoe rukovodstvo. [in Russian]
9. Коваленко А.П., Мисиков В.К., Синельников К.А., Каримов А.Н. Картирование моторных точек мышц-сгибателей руки для оптимизации введения ботулинического токсина при лечении спастичности. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017; 7: 47–52. / Kovalenko A.P., Misikov V.K., Sinel'nikov K.A., Karimov A.N. Kartirovanie motornykh tochk myshts-sgibatelei ruki dlia optimizatsii vvedeniia botulinicheskogo toksina pri lechenii spastichnosti. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2017; 7: 47–52. [in Russian]
10. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ et al. Practice guide-line update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm? Cervical dystonia? Adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86 (19): 1818–26.
11. Sheean GL. Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit? *Curr Opin Neurol* 2001; 14 (6): 771–6.
12. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National guidelines. London, 2009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Луцки Василий Николаевич – аспирант каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: vasilus_2006@mail.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-ния неврологии по разделу «Наука», зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex

Мисиков Виктор Казбекович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: 1901vikt@mail.ru

Клинический случай: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией

Е.В.Блохина^{✉1}, К.А.Козлова¹, Е.В.Искандер², Э.Ю.Соловьева²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115280, Россия, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉koshak005@gmail.com

В статье приведено описание клинического случая пациентки с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL). Произведен анализ научной литературы и даны краткие представления об этиологии, клинике и патогенезе данного заболевания. CADASIL у женщины 56 лет в данном клиническом случае верифицирован с помощью молекулярно-генетического исследования. Сложность диагностики заключается в однотипности клинических проявлений заболеваний в группе болезней малых сосудов. С увеличением информированности о CADASIL будут уточняться данные о распространенности и течении заболевания, что позволит выработать более рациональные методы выявления данной категории больных из общей группы лейкоэнцефалопатий.

Ключевые слова: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, NOTCH3, болезнь малых сосудов.

Для цитирования: Блохина Е.В., Козлова К.А., Искандер Е.В., Соловьева Э.Ю. Клинический случай: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 35–38. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.35-38

Case Reports

Clinical case: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

Е.В.Блохина^{✉1}, К.А.Козлова¹, Е.В.Искандер², Е.Ю.Соловьева²

¹City clinical hospital №13 of the Department of Health of Moscow. 115280, Russian Federation, Moscow, ul. Velozavodskaja, d. 1/1;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉koshak005@gmail.com

Abstract

The article presents a clinical case of a female patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). A literature analysis results and information on etiology, clinical presentation and pathogenesis of the disease are given. In our clinical case CADASIL in a 56 year old woman was verified with molecular genetic testing. The diagnostic challenges are in similarity of clinical manifestations in small vessel disease group. With increase of CADASIL awareness data on its prevalence and disease course will be specified that will allow development of more rational methods for detection of these patients from the leukoencephalopathies group.

Key words: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, NOTCH3, small vessel disease.

For citation: Blokhina E.V., Kozlova K.A., Iskander E.V., Soloveva E.Yu. Clinical case: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 35–38. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.35-38

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL) представляет собой наследственное, прогрессирующее системное заболевание артериальных сосудов, характеризующееся наличием рецидивирующих подкорковых инфарктов, мигрени, преимущественно с аурой, когнитивными и психическими расстройствами, а также поражением белого вещества головного мозга.

На сегодняшний день во всем мире живут тысячи семей с подтвержденным CADASIL [1]. Распространенность варьирует от 4 на 100 тыс. до 1 на 10 тыс. в зависимости от дизайна эпидемиологических исследований, а манифестирует обычно на 3–7-м десятилетиях жизни [2, 3].

CADASIL вызывается мутациями в гене *NOTCH3*, который находится на коротком плече хромосомы 19 и кодирует белок рецептора NOTCH3. Этот рецептор преимущественно экспрессируется на клетках гладкой мускулатуры

сосудов и перицитах, где он играет важную роль в их созревании и дифференцировке. Вследствие мутации NOTCH3 происходит накопление гранулированного осмиофильного материала (GOM) в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к их прогрессирующей дегенерации [4]. Наличие GOM может быть подтверждено при биопсии кожи [5].

Нечетное число цистеиновых повторов приводит к неправильному подбору EGF-подобного домена (EGF – эпидермальный фактор роста), который приводит к увеличению мультимеризации рецептора NOTCH3, вследствие сульфгидрильной сшивки, что, в конце концов, обуславливает фенотип болезни. Несмотря на то что артериопатия при CADASIL является системной, небольшие мозговые и лептоменингеальные артерии наиболее подвержены патогенному влиянию [5]. Пораженные артерии имеют утолщенную стенку, которая приводит к стенозу просвета, разрушению гладкомышечных клеток и обилию внеклеточных матричных белков. Следовательно, происходит

ослабление цереброваскулярной реактивности, снижение мозгового кровотока и метаболизма, что приводит к ишемическим событиям [6]. Данные состояния коррелируют с когнитивным дефицитом, двигательной нетрудоспособностью, атрофией коры и апоптозом нейронов [7].

Основные клинические проявления CADASIL включают мигрень, обычно с аурой, повторяющиеся подкорковые ишемические инфаркты, прогрессирующие когнитивные и психические нарушения и другие атипичные проявления (см. таблицу) [1]. Клинический диагноз подтверждается специфическими изменениями на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (обширные гиперинтенсивные участки белого вещества в перивентрикулярной области, наружной капсуле, верхней лобной извилине и передней части височных долей) и идентификацией патогенной мутации в гене NOTCH3. Если не обнаружено патогенной мутации или обнаружен вариант неопределенного значения, то необходима биопсия кожи для подтверждения клинического диагноза.

Приводим клинический случай пациентки с CADASIL, у которой была выявлена мутация в гене NOTCH3.

Большая К., 56 лет, поступила в стационар с жалобами на острую слабость в левых конечностях, невозможность самостоятельной ходьбы, снижение памяти на текущие события, эмоциональную лабильность. Настоящее ухудшение заболевания произошло в день госпитализации, когда остро возникли вышеуказанные жалобы. За медицинской помощью не обращалась, к вечеру состояние ухудшилось, ввиду чего госпитализирована в стационар. При МР-исследовании головного мозга были выявлены небольшие очаги ишемических изменений вещества головного мозга в острой стадии в бассейне конечных ветвей правой и левой передних, центральных ветвей правой передней мозговых артерий, без перифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры с признаками острого процесса. В белом веществе преимущественно подкорковых структур головного мозга перивентрикулярно, в области базальных ядер, стволе мозга, мозжечке визуализировались множественные очаги повышенного, гиперинтенсивного сигнала различной формы и размеров с тенденцией к зональному слинию без перифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры. Значительные проявления лейкоареоза.

Из анамнеза, со слов сына пациентки, известно, что больная страдает артериальной гипертензией в течение как минимум 3 мес. Максимальные цифры артериального давления (АД) – 150/90 мм рт. ст., адаптирована к 120/80 мм рт. ст. Однако достоверно оценить течение гипертонической болезни в анамнезе не представлялось возможным ввиду когнитивных нарушений у больной. В возрасте 40 и 50 лет перенесла повторные инфаркты головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии, с хорошим восстановлением. Со слов родственников на протяжении 10 лет постепенно нарастают когнитивные нарушения. Сбор семейного анамнез был затруднен из-за отсутствия информации о родственных связях.

Объективно при поступлении состояние больной расценивалось как средней степени тяжести. Дыхание аускультативно везикулярное. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 70 уд/мин. АД – 140/80 мм рт. ст. (без лечения).

В неврологическом статусе: сознание ясное, в контакт вступала неохотно. При осмотре отмечалось снижение концентрации внимания, на вопросы отвечала односложно, безынициативно. На момент осмотра имелся грубый когнитивный дефицит, затруднялась ответить на вопрос: «Какой сегодня год, дата?», – путалась в месте пребывания. Менингеальных знаков не отмечалось. Движения глазных яблок в полном объеме, слабость конвергенции. Центральный парез лицевого нерва слева. Речь – дизартричная.

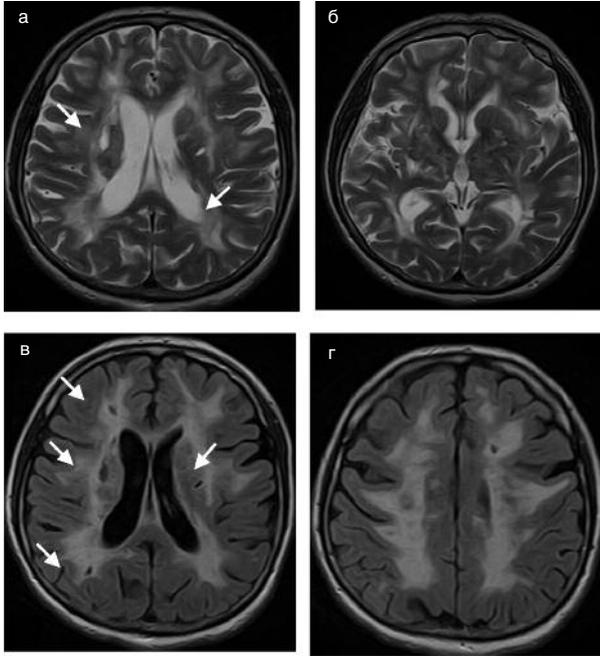
Типичные и атипичные клинические проявления CADASIL [1]	
Типичные проявления	Мигрень, проявляющаяся обычно с аурой, как первый симптом на 3-м десятилетии жизни
	Рецидивирующие, субкортикальные ишемические проявления (транзиторная ишемическая атака/инфаркт головного мозга) в зрелом возрасте
	Нарушение настроения, апатия и депрессия среди прочих психиатрических симптомов
	Прогрессивное снижение когнитивных функций, в особенности при выполнении точных заданий
	Судорожные приступы в малой, но четко определенной группе пациентов
Атипичные проявления	Игромания
	Рецидивирующие эпилептические приступы
	Органические шизофреноподобные психозы
	Невропатия
	CADASIL-кома
	Раннее начало заболевания
	Позднее начало заболевания
	Биполярное расстройство
	Воспалительная реакция
	Острый вестибулярный синдром
	Поражение спинного мозга
	Острая мигрень со спутанным сознанием
	Спорадическая гемиплегическая мигрень
	Послеродовые психические расстройства
Паркинсонизм	
Рецидивирующая транзиторная глобальная амнезия	

Положительный рефлекс Маринеску–Радовича с двух сторон. Положительный рефлекс Бабинского с двух сторон. Центральный левосторонний гемипарез до 4 баллов. Повышение мышечного тонуса в руках и ногах: справа – без патологии, слева отмечалось повышение тонуса по пластическому типу. Глубокие сухожильные рефлекс резко повышены слева (D<S) с расширением рефлексогенных зон. Недержание мочи. Координаторные пробы выполняла с динамической атаксией слева. В позе Ромберга выраженная шаткость.

По результатам дополнительных методов обследования: в общем, биохимическом анализе крови, коагулограмме отмечалось небольшое увеличение общего холестерина 5,64 ммоль/л, увеличение фибриногена – 4,55 г/л, остальные показатели в норме. Электроэнцефалография: данных о пароксизмальных формах активности, фокальном замедлении корковой ритмики не выявлено. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

По результатам МРТ головного мозга (см. рисунок): в правом и левом семиовальных центрах размерами 5,3×3,9 и 7,3×6,4 мм соответственно, в правой лобной доле перивентрикулярно у переднего рога бокового желудочка размерами до 5 мм в диаметре визуализируются очаги повышенного на T2-ВИ МР-сигнала округлой формы без перифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры с признаками острого процесса на DWI. В белом веществе, преимущественно подкорковых структур головного мозга, перивентрикулярно, в области базальных ядер, стволе мозга, мозжечке визуализируются множественные очаги повышенного, гиперинтенсивного

МРТ головного мозга у пациентки с CADASIL: а – диффузные гиперинтенсивные изменения белого вещества в перивентрикулярных отделах больших полушарий головного мозга – лейкоареоз (белые стрелки). Режим T2-ВИ; б – в правой лобной доле очаг повышенного МР-сигнала, без прифокального отека (белые стрелки). Режим T2-ВИ; в, г – множественные очаги в белом веществе головного мозга сосудистого и лакунарного характера в рамках дисциркуляторной энцефалопатии на фоне перивентрикулярной формы лейкоэнцефалопатии (белые стрелки). Режим FLAIR.



на T2-ВИ МР-сигнала различной формы и размеров от 2 мм в диаметре до 9,9×9,9×5,3 мм с тенденцией к зональному слиянию без прифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры. Значительные проявления лейкоареоза. Боковые желудочки умеренно расширены, форма их сохранена, асимметричны R>L. Третий желудочек расширен до 7,9 мм. Признаков нарушения ликворооттока и повышения внутричерепного давления не выявлено. Субарахноидальное пространство головного мозга не расширено. Субарахноидальное пространство мозжечка умеренно расширено. Конвексительные борозды головного мозга и мозжечка подчеркнуты, местами умеренно расширены.

Заключение

МР-картина небольших очагов ишемических изменений вещества головного мозга в острой стадии в бассейне конечных ветвей правой и левой передних, центральных ветвей правой передней мозговых артерий. Множественные очаги в белом веществе головного мозга сосудистого и лакунарного характера в рамках дисциркуляторной энцефалопатии на фоне перивентрикулярной формы лейкоэнцефалопатии. Латероventрикулярная асимметрия. Начальные проявления смешанной сообщающейся гидроцефалии.

Молекулярно-генетическое исследование: в результате анализа в экзоне 4 выявлена мутация R182C (приводящая к радикальной замене аргинина на цистеин) в гетерозиготном состоянии. Методом прямого автоматического секвенирования проанализированы экзоны 3–6 гена NOTCH3 (экзоны, в которых выявляются патологические мутации).

На первом этапе наблюдения за больной, с учетом клинических исследований, данных анамнеза (наличие у больной гипертонической болезни) и данных нейровизуализации, пациентке был выставлен диагноз: «прогрессирующая субкортикальная артериосклеротическая энцефало-

патия (болезнь Бинсвангера)» в виде пирамидной недостаточности, синдрома когнитивных нарушений, псевдобульбарного и мозжечкового синдромов. Нарушение функции тазовых органов по периферическому типу в данном случае не являлось диагностически значимым. Но из-за массивного поражения белого вещества головного мозга, относительно небольшой выраженности артериальной гипертензии было принято решение о дообследовании больной в виде исследования крови на мутации в гене NOTCH3, где была выявлена мутация R182C в гетерозиготном состоянии. Таким образом, больной был выставлен диагноз: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL).

По данным литературы, при подозрении на CADASIL в связи с полиморфизмом симптомов заболевания на начальном этапе целесообразно включать в клинический диагностический дифференциальный ряд: рассеянный склероз, CARASIL – аутосомно-рецессивная артериопатия головного мозга с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Бинсвангера и другие наследственные лейкоэнцефалопатии: MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами, болезнь Краббе, болезнь Фабри, наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами [8].

При CADASIL по сравнению с рассеянным склерозом характерны выявляемые на МРТ изменения в височных долях, зрительный нерв и спинной мозг обычно интактны, а олигоклональные антитела в спинномозговой жидкости отсутствуют. Гиперинтенсивные очаги мозолистого тела описаны как при CADASIL, так и при рассеянном склерозе [9]. В отличие от CARASIL при CADASIL манифестация, как правило, происходит позже, мигрень с аурой является типичным признаком, а наследование – аутосомно-доминантным [10]. Болезнь Бинсвангера развивается на фоне выраженной артериальной гипертензии и чаще проявляется во второй половине жизни. Заключительный диагноз, как было сказано, идентифицируется патогенной мутацией в гене NOTCH3.

Несмотря на отсутствие этиотропной терапии, существуют патогенетические подходы к обширной группе болезней малых сосудов. В нашем случае на фоне антиагрегантной, гипотензивной, гиполипидемической, вазоактивной терапии состояние больной несколько улучшилось в виде уменьшения динамической атаксии. Сложно судить по единичному случаю, произошло ли улучшение в результате проводимой терапии или же это естественное течение заболевания. Тем не менее мы считаем оправданным применение фармакотерапии, нацеленной на коррекцию эндотелиальной дисфункции, имеющей основную патогенетический механизм поражения малых сосудов.

На сегодняшний день CADASIL признан самой распространенной наследственной причиной инсультов и сосудистых когнитивных нарушений у взрослых. Заболевание может манифестировать уже в молодом возрасте, для него также характерна большая фенотипическая вариабельность без четкой корреляции генотипа и фенотипа. С увеличением информированности о CADASIL будет уточняться данные о распространенности и течения заболевания, что позволит выработать более рациональные методы выявления данной категории больных из общей группы лейкоэнцефалопатий.

Литература/ References

1. Di Donato I et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. BMC Med 2017; 15 (1): 41.
2. Иллариошкин С.Н. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое опи-

- сание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2 (2). / Illarionov S.N. i dr. Tse-rebral'naia autosomno-dominantnaia arteriopatiia s subkortikal'nymi infarktami i leukoentsefalopatiei (TsADASIL): pervoe opisanie rossiiskoi sem'i s identifikirovannoi mutatsiei v gene Notch3. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2008; 2 (2). [in Russian]
3. Moreton FC et al. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol Scand* 2014; 130 (3): 197–203.
 4. Joutel A et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383 (66020): 707.
 5. Meester JAN et al. Overlapping but distinct roles for NOTCH receptors in human cardiovascular disease. *Clin Genet* 2018. DOI: 10.1111/cge.13382
 6. Morrioni M et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of CADASIL syndrome: a study of 32 patients. *PLoS One* 2013; 8 (6): e65482.
 7. Duering M et al. Co-aggregate formation of CADASIL-mutant NOTCH3: a single-particle analysis. *Hum Mol Genet* 2011; 20 (16): 3256–65.
 8. Perneczky R et al. Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the International Congress on Vascular Dementia working group. *BMC Med* 2016; 14 (1): 162.
 9. Carone DA. CADASIL and multiple sclerosis: A case report of prolonged misdiagnosis. *Appl Neuropsychol: Adult* 2017; 24 (3): 294–7.
 10. Yanagawa S et al. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 58 (5): 817–20.
-

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блохина Екатерина Валерьевна – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №13. E-mail: koshak005@gmail.com

Козлова Ксения Андреевна – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №13. E-mail: kseniya5555@mail.ru

Искандер Евгений Владимирович – студент V курса, ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: local93@yandex.ru

Соловьева Элла Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФДПО ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных

А.В.Сергеев✉

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Клиника нервных болезней им. А.Я.Кожевникова. 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

✉sergeev.neuro@gmail.com

В неврологической практике нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в терапии скелетно-мышечных вертеброгенных болевых синдромов. В то же время отмечаются сложности в определении необходимости и точек эффективного применения НПВП при разных формах головных болей, особенно при мигрени. Современные экспериментальные данные показывают, что обезболивающий эффект НПВП связан не только с периферической анальгезией, но и с действием на уровне заднего рога спинного мозга, нейронов ядра тройничного нерва. Эти механизмы могут объяснять эффективность НПВП при мигрени. В обзоре обсуждается место НПВП при различных головных болях, преимущества по профилю эффективность/безопасность быстродействующих форм НПВП, стратифицированный подход к обезболиванию.

Ключевые слова: головная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, мигрень, головная боль напряжения, цервикогенная головная боль, лорноксикам, быстродействующие формы нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для цитирования: Сергеев А.В. Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 39–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46

Review

Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review

A.V.Sergeev✉

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²A.Ya.Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases. 119021, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 1

✉sergeev.neuro@gmail.com

Abstract

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are widely used in neurology in treatment of musculoskeletal vertebrogenic pain syndromes. At the same time defining necessity and targets for effective NSAID application in various headache forms, especially in migraine, is challenging. According to modern experimental data NSAID analgesic effect is provided not only by peripheral analgesia, but also by action in spinal cord posterior horn and in trigeminal nerve nuclei. These mechanisms may explain NSAID effectiveness in migraine treatment. The review discusses NSAID role in various headaches treatment, advantages in fast-acting NSAID effectiveness/safety profile, and stratified approach to analgesia.

Key words: cephalgia, non-steroid anti-inflammatory drugs, migraine, tension headache, cervicogenic headache, lornoxicam, fast-acting non-steroid anti-inflammatory drugs.

For citation: Sergeev A.V. Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 39–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее эффективных классов анальгетиков и входят в большинство рекомендаций по лечению различных болевых синдромов. Согласно данным сравнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и системных обзоров НПВП достоверно более эффективны по сравнению с ацетоминофеном (парацетамол), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и метамизолом натрия [1]. В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют использовать мультимодальный ступенчатый подход использования анальгетиков, включая НПВП [2]. Однако при некоторых болевых расстройствах, например головных – ГБ (мигрень, ГБ напряжения – ГБН, цервикогенная ГБ – ЦГБ), лицевых болях, вертеброгенных болевых синдромах, более эффективным является стратифицированный подход к терапии в зависимости от интенсивности болевого синдрома, нарушения качества жизни, этиологии и сопутствующих состояний [3].

В неврологической практике НПВП широко используются в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов

в шее и спине. При этом отмечаются сложности в определении необходимости и точек эффективного применения НПВП при различных формах ГБ. С одной стороны, это может быть связано с трудностями дифференциального диагноза мигрени. С другой – со сложностями выявления миофасциальных источников боли, краниомандибулярной дисфункции и других скелетно-мышечных причин ГБ и лицевой боли.

Мигрень

Диагностика мигрени основана только на анализе анамнеза, клинических проявлений заболевания и неврологического осмотра. Современные диагностические критерии мигрени (Международная классификация головных болей 3-го пересмотра, 2018) многократно протестированы, обладают высокой чувствительностью и специфичностью в клинической практике (табл. 1) [4].

Дополнительные методы обследования могут назначаться при мигрени и ГБН только при подозрении на симптоматический (вторичный) характер ГБ с целью дифференциального диагноза. Для простоты работы с критериями

A	B	C	D	E
По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям B–D	Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении)	ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик 1. Односторонняя локализация 2. Пульсирующий характер 3. Интенсивность боли от средней до значительной 4. ГБ ухудшается от обычной физической активности	ГБ сопровождается как минимум двумя из следующих симптомов 1. Тошнота и/или рвота 2. Фотофобия или фонофобия (может быть выявлена по поведению ребенка)	Не связана с другими причинами (нарушениями)

диагностики мигрени были выделены 2 группы клинических признаков (большие и малые); рис. 1.

Если ГБ отмечаются приступообразно длительностью от 4 до 72 ч и выявлены как минимум 2 из больших критериев и один из малых, нет изменений в неврологическом статусе с вероятностью 97%, это приступы мигрени [5].

Мигрень отличается высокой вариабельностью клинических проявлений. ГБ от умеренной до чрезвычайно выраженной интенсивности. Сочетания фото-, фоно-, осмофобии, тошноты или рвоты, чувствительности к физическим нагрузкам и различным триггерам (пищевые, сон, стресс, гормональные и т.д.), симптомы ауры могут проявляться в разнообразных индивидуальных вариациях.

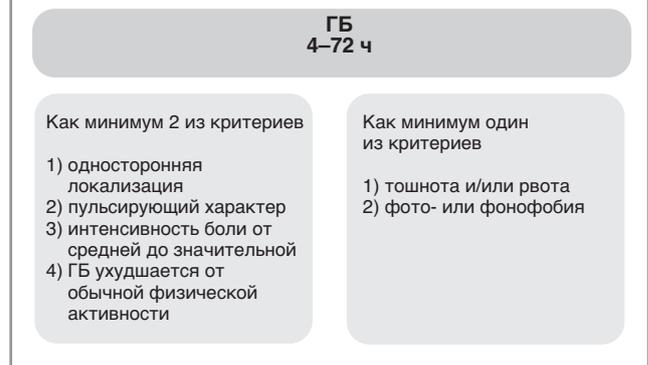
Выделяют два основных типа мигрени – мигрень с аурой и мигрень без ауры. При этом первая не исключает приступы без ауры. У большинства пациентов с мигренью с аурой обычно отмечаются простые приступы без мигренозной ауры. Мигрень – это хроническое неврологическое заболевание, которое в зависимости от частоты приступов разделяется на эпизодические и хронические формы. Эпизодическая форма мигрени при частоте ГБ до 15 в месяц. Хронические мигрени (ХМ) – частота ГБ 15 и более в месяц на протяжении не менее 3 мес при 8 и более дней в месяц ГБ с признаками мигрени [4]. На фоне хронизации мигрени часть приступов теряют свои типичные мигренозные черты («фоновая» ГБ), становятся двусторонними, давящего, ноющего характера, могут быть с тошнотой, но без фоно- или фотофобии. Именно по этой причине в определении ХМ указано, что общая частота ГБ 15 и более в месяц, а мигренозных ГБ не менее 8. Например, пациент предъявляет жалобы на частые – 20 и более дней в месяц ГБ, часть (10–12) из которых можно классифицировать как мигрень без ауры, в остальные дни ГБ носит давящий, ноющий характер без отчетливых сопутствующих симптомов. Нет отклонений в неврологическом статусе и клинических признаков («красных флагов») симптоматических ГБ. Жалобы на ГБ в течение нескольких лет с учащением приступов в течение 4–5 мес (т.е. более 3 мес). Данная ситуация полностью соответствует диагнозу ХМ.

Чем раньше выставлен верный диагноз мигрени, подобраны эффективная терапия приступа и при необходимости профилактическое лечение, тем ниже вероятность трансформации в хроническую форму.

В зависимости от тяжести приступа мигрени для подбора эффективной схемы симптоматического лечения мигренозного приступа может быть вовлечен широкий спектр лекарственных средств (ЛС). Базовыми препаратами являются НПВП и триптаны – агонисты серотониновых 5-HT_{1B/1D}-рецепторов. Выбор препарата основан на тяжести приступа, сопутствующей патологии и индивидуальной чувствительности к ЛС. На основании многолетнего клинического опыта и данных исследований были разработаны основные правила обезболивания мигренозного приступа [6–8]:

- Принимать анальгетики как можно раньше от начала приступа. Чем позже принят препарат и чем более выражена тошнота, тем достоверно ниже эффективность первого. Это связано с феноменом «мигренозного гастростаза» – снижением всасываемости ЛС во время приступа.

Рис. 1. Критерии диагностики мигрени.



- Использовать адекватные терапевтические дозировки ЛС. Применение НПВП и триптанов в высоких терапевтических дозировках более эффективно в сравнении с многократным применением малых доз.
- Обучать пациента (возможность раннего использования в начале приступа, применение индивидуально подобранных эффективных дозировок анальгетиков).
- При сочетании ГБ с тошнотой или рвотой показано комбинированное использование НПВП/триптанов с антиэметиками или другой способ применения обезболивающих препаратов (интраназальный спрей, парентеральные формы, быстродействующие пероральные формы).
- Осуществлять профилактику развития лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ). Своевременное использование профилактической терапии при мигрени и ограничение приема анальгетиков (не более 8–10 дней в месяц).

Важным является применение стратифицированного подхода для терапии мигренозных приступов. Даже для одного пациента сложно подобрать один препарат, который будет эффективен и целесообразен для всех приступов. Выбор анальгетика основывается на тяжести конкретного приступа, включая анализ интенсивности ГБ и сопутствующих симптомов в данном приступе. Подтверждение клиническим наблюдениям было получено в ходе РКИ и анализа эффективности трех различных стратегий лечения мигренозного приступа [3]. В 1-й группе использовался ступенчатый подход, для купирования приступов все пациенты принимали АСК (800–1000 мг) и метоклопрамид (10 мг), и только при неэффективности этой комбинации использовали триптаны (золмитриптан 2,5 мг). Пациенты 2-й группы при первых трех приступах также принимали комбинацию АСК (800–1000 мг) и метоклопрамида (10 мг), но при неэффективности ее в 2 из 3 случаев, следующие приступы купировались только триптанами. Стратификационный подход использовался в 3-й группе испытуемых, для приступов легкой и средней тяжести были показаны АСК (800–1000 мг) и метоклопрамид (10 мг), а для тяжелых сразу использовались триптаны. Доказано, что именно при подборе препаратов в зависимости от тяжести приступов отмечались наибольшие эффективности терапии, процент успешно купированных приступов и наименьшее число нежелательных лекарственных реакций.

А	В	С	Д	Е
По меньшей мере 10 эпизодов, возникающих с частотой менее 1 дня в месяц (нечастая), 1 и более, но менее 15 дней в месяц (частая), 15 дней и более в месяц на протяжении в среднем свыше 3 мес (хроническая) и отвечающих критериям В–Д	Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней	ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик 1. Двусторонняя локализация 2. Сжимающий/давящий (непульсирующий) характер 3. Интенсивность боли от легкой до умеренной 4. ГБ не усиливается от обычной физической нагрузки (например, ходьбы, подъема по лестнице)	Оба симптома из перечисленных 1. Отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита) или легкая тошнота (только при ХГБН) 2. Только один из двух симптомов: фотофобия или фонофобия!	Не связана с другими причинами (нарушениями)

Для лечения приступов мигрени легкой и умеренной тяжести без сопутствующих рвоты или выраженной тошноты препаратами первого выбора являются НПВП (например, лорноксикам, ибупрофен, напроксен), в первую очередь быстродействующие формы препаратов (например, Ксефокам рапид 8–16 мг). Доказано, что при приступах легкой и средней интенсивности быстродействующие формы НПВП высокоэффективны и обладают низкой частотой нежелательных лекарственных реакций при эпизодическом применении. В случаях сопровождения ГБ выраженной тошнотой необходимо сочетанное использование НПВП и антиэметиков (метоклопрамид 10–20 мг, домперидон 20–30 мг).

Препаратами выбора для умеренных и тяжелых приступов мигрени являются пероральные формы триптанов (например, суматриптан 50–100 мг) или комбинация триптана и НПВП (например, суматриптан 50–100 мг + лорноксикам, Ксефокам рапид 8–16 мг). При тяжелых приступах, особенно при выраженных сопутствующих симптомах (тошнота/рвота) возможно сочетанное использование парентеральных форм НПВП (например, лорноксикам, кеторолак) и антиэметиков (метоклопрамид, прохлорперазин) и триптанов (подкожная форма суматриптана не зарегистрирована в Российской Федерации).

При низкой эффективности триптанов и НПВП, высокой интенсивности ГБ в сочетании с сопутствующими симптомами показано парентеральное внутривенное капельное введение магнезии (MgSO₄ 25% 5,0–10 мл + 200 мл физраствора), антиэметиков (метоклопрамид, хлорпромазин) и дексаметазона в дозировке 8–20 мг однократно [9]. Использование дексаметазона при тяжелых мигренозных атаках объясняется не только обезболивающим эффектом, а также предотвращением рецидива приступа и показано при затяжных приступах (более 2 сут) или мигренозном статусе (более 3 сут) [10].

Головная боль напряжения

Наиболее распространенной формой ГБ является ГБН. Около 1,5 млрд человек периодически страдают от ГБН [11], диагностические критерии которой представлены в табл. 2 [4].

Эпизодические формы ГБН не являются большой медицинской или социальной проблемой. Основными вопросами при нечастых эпизодических ГБН: насколько выражен и длителен дискомфорт, использовать НПВП/простые анальгетики или нет, а также нормализация образа жизни (сон, регулярное питание, достаточное потребление жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка) с целью профилактики хронизации ГБ.

Совершенно другая по значимости проблема частой и хронической ГБН – ХГБН (ГБН более 15 дней в месяц на протяжении не менее 3 мес). Выраженное нарушение повседневной активности и качества жизни у пациентов с ХГБН, сочетание с коморбидными расстройствами (депрессия, нарушения сна, тревожные и соматизированные расстройства), трудности в подборе эффективной терапии выводят ХГБН в отдельную сложную социально-медицинскую проблему [12, 13].

Важно отметить, что ХГБН, также, как и ХМ, может сочетаться с избыточным приемом анальгетиков и развитием ЛИГБ. Выявление ЛИГБ, определение степени злоупотребления анальгетиками – важный шаг на пути к подбору эффективной терапии любой хронической ГБ [14].

Для лечения ГБН наиболее важным является использование основных нелекарственных методов: гигиена сна, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка, соблюдение режима питания и исключение провокаторов, методы релаксации, mindfulness и когнитивно-поведенческая терапия.

В большинстве случаев короткие эпизоды ГБН не требуют какой-либо медикаментозной терапии и проходят самостоятельно на фоне отдыха, нормализации сна.

Выбор между использовать НПВП или нет при ГБН, зависит от влияния болевого синдрома на качество жизни пациента. При длительных частых эпизодах ГБН предпочтительнее купировать болевой синдром с целью снижения рисков хронизации ГБ и нормализации качества жизни.

Препаратами выбора при эпизодах ГБН являются простые анальгетики (ацетаминофен, АСК), а также НПВП (ибупрофен, лорноксикам – Ксефокам, кетопрофен) [13–15]. Данные контролируемых исследований показали достоверно более высокую эффективность НПВП при ГБН.

Значительное улучшение обезболивания при ГБ связано с созданием быстродействующих форм НПВП (например, лорноксикам – Ксефокам рапид 8–16 мг).

Боль в шее при мигрени и ГБН.

Цервикогенная головная боль

ГБН и мигрень являются двумя наиболее распространенными формами первичных ГБ. При данных формах ГБ часто отмечаются боль и мышечный дискомфорт в шее (до 70%) [16]. При этом боль в шейном отделе может быть умеренной и выраженной интенсивности, что переводит внимание как пациента, так и доктора от первичной ГБ на шейную боль, к ошибкам диагностики и профилактической терапии. Несравненно реже (около 1–3% ГБ) первичным источником ГБ действительно является патология структур в шейном отделе, ЦГБ [17]. Тщательный сбор анамнеза, ассоциация боли в шее с типичными мигренозными чертами или двухсторонний характер (при ГБН), провокация типичного для данного пациента болевого паттерна при пальпации и мануальном тестировании, ограничение активных и пассивных движений в шейном отделе при выполнении пробы со сгибанием и поворотом головы помогают дифференцировать мигрень, ГБН и ЦГБ [17, 18].

При ЦГБ отмечается строго односторонняя ГБ различной интенсивности, которая усиливается при движении в шейном отделе и иррадирует от шеи и затылочной зоны в область лба. Обычно ЦГБ не меняет сторону локализации от средней до выраженной интенсивности, различной продолжительности. Для верификации диагноза рекомендовано проведение лечебно-диагностической блокады предполагаемого источника боли. Критерии диагностики ЦГБ представлены в табл. 3 [4].

А	В	С	Д
Любая ГБ, отвечающая критерию С	Наличие клинических, лабораторных и/или нейровизуализационных данных о патологии шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которая может вызывать ГБ	Наличие причинной связи подтверждается по крайней мере двумя из следующих факторов 1. ГБ развиваются во временной связи с дебютом патологии или повреждения шейного отдела 2. ГБ значительно улучшается или разрешается параллельно с улучшением или резолуцией патологии либо повреждения шейного отдела 3. Движения в шейном отделе ограничены или значительно ухудшают ГБ 4. ГБ проходят после диагностической блокады структур шейного отдела позвоночника или нервов, их иннервирующих	Не соответствует в большей степени критериям других форм ГБ

Фармакотерапия	Немедикаментозные методы	Инвазивные методы
НПВП (лорноксикам, например Ксефокам рапид, диклофенак, напроксен, целекоксиб)	Мануальная терапия, включая постизометрическую релаксацию	Блокады с местными анестетиками
Миорелаксанты (tizанидин, баклофен, толперизон)	Программа лечебной гимнастики	Радиочастотная абляция/денервация
Антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин, мirtазапин)	Когнитивная/поведенческая психотерапия	Хирургическое лечение
Антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, топирамат, вальпроевая кислота)	Биологическая обратная связь	

В отличие от терапии мигрени и ГБН эффективная терапия ЦГБ обязательно включает в себя совместное использование методов локального обезболивания (лечебно-диагностические блокады), мануальной терапии, лечебной гимнастики и фармакотерапии (табл. 4).

Лечебные блокады с местными анестетиками и при необходимости с ГКС достоверно снижают интенсивность боли и увеличивают эффективность нелекарственной терапии.

В настоящее время одобрены следующие виды лечебно-диагностических блокад при ЦГБ в зависимости от предполагаемого источника боли [19–21]:

- блокада латеральных атланта-аксиальных суставов;
- дугоотростчатых суставов С2–3;
- дугоотростчатых суставов С3–4, медиальных ветвей С3 и С4.

Рекомендовано выполнение данных манипуляций под рентгенологическим или ультразвуковым контролем. Современная навигация позволяет повысить эффективность и безопасность манипуляций. Следует отметить, что при ЦГБ неэффективно использование блокад большого и малого затылочных нервов [17]. Данная манипуляция может использоваться в составе комплексной терапии ХМ, обострения кластерной ГБ и при нейропатии большого затылочного нерва.

Радиочастотная абляция/денервация используется при устойчивых к терапии ЦГБ, неполной или временной эффективности блокад с анестетиками [17].

В лечении ЦГБ используются препараты различных групп (НПВП, миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты), часть из которых также успешно применяется при мигрени, ГБН, а также нейропатической боли. Однако ни одна из данных групп ЛС не одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) или Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для терапии ЦГБ. Рекомендации по лечению ЦГБ основываются на результатах отдельных клинических исследований и мнениях экспертов.

Основными препаратами для купирования боли при ЦГБ являются НПВП, применение которых возможно как при острой ЦГБ, так и в составе комплексной терапии при хронической ЦГБ. При острой ЦГБ целесообразно назначение парентеральных форм НПВП или быстродей-

ствующих форм с выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, учитывая сопутствующую соматическую патологию.

НПВП при ГБ

НПВП наиболее широко используемые ЛС для снижения боли при различных формах ГБ, особенно при мигрени, ГБН и ЦГБ. Практически все пациенты с мигренью хотя бы раз в жизни применяли НПВП для облегчения ГБ во время приступа [22].

Следует также отметить, что НПВП неэффективны для купирования приступов тригеминальных вегетативных цефалгий (кластерная ГБ, пароксизмальная гемикрания), за исключением курсового применения индометацина при пароксизмальной гемикрании (индометациновый тест) [23].

Ингибирование синтеза простагландинов (ПГ), провоспалительных цитокинов благодаря блокированию циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 – классический механизм противовоспалительного и анальгетического действия НПВП. За счет данного механизма понятен эффект НПВП при ЦГБ, миофасциальном болевом синдроме или эпизодической форме ГБН. В то же время имеются только не прямые доказательства вовлечения ПГ в механизм развития приступа мигрени. Однако на практике и по данным большого количества сравнительных РКИ НПВП достоверно эффективны при раннем приеме для приступов легкой и средней тяжести [24]. Сопоставление современных данных по патофизиологии мигрени и фармакодинамике НПВП объясняет их эффективность.

НПВП обладают противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Основной их эффект связан с блокированием фермента ЦОГ, который играет ведущую роль в синтезе ПГ из арахидоновой кислоты. НПВП практически не действуют или обладают низким эффектом на липоксигеназу и тем самым не меняют синтез лейкотриенов (ЛТ) [25].

В настоящее время у человека выявлено две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 – присутствует практически во всех тканях организма и играет важную роль в механизмах гомеостаза и ЦОГ-2, или индуцибельная ЦОГ, которая начинает функционировать только при определенных состояниях, например воспалении [26]. Следует отметить, что изоформа ЦОГ-3 обнаружена только в тканях эксперименталь-

ных животных, и наличие этой формы в организме человека требует исследований, также как и уточнение возможных механизмов влияния парацетамола и НПВП.

На основании современных данных можно выделить несколько уровней аналгетического действия НПВП.

Периферическое воздействие

При повреждении или воспалении выделение ПГ приводит к сенситизации периферических ноцицепторов. Таким образом, НПВП кроме собственно периферического противовоспалительного эффекта ведут к умеренной периферической аналгезии за счет снижения болевого порога преимущественно полимодальных ноцицепторов тонких волокон [24].

Центральный уровень. Доказана способность НПВП умеренно действовать на уровне нейронов заднего рога спинного мозга, ганглия и ядра тройничного нерва, а также оказывать модулирующее влияние на обмен серотонина и катехоламинов [24, 27].

НПВП и патофизиология мигрени

Активация тригемино-вазодилаторной системы (ТВС) является основой развития мигренозного приступа. До настоящего времени точно не установлено, каким образом разнообразие триггеров мигрени могут запускать активацию ТВС. Однако доказано, что при активации ТВС при мигрени происходит выделение из окончаний тонких С-волокон вазоактивных нейропептидов, среди которых ведущее значение принадлежит кальцитонин ген-родственному пептиду (КГРП). Выделение КГРП, субстанции Р, нейрокина А приводит к развитию асептического нейрогенного воспаления твердой мозговой оболочки и ее сосудов с последующей вазодилатацией, экстравазацией белков плазмы, дегрануляцией тучных клеток и выделением гистамина. Выделение КГРП терминалями С-волокон ведет к вазодилатации и периваскулярному воспалению сосудов твердой мозговой оболочки с последующей активацией Ад-волокон за счет воздействия на RAMP1 и CLR – рецепторы с развитием периферической сенситизации [28]. Данные процессы могут быть основой таких классически мигренозных проявлений, как пульсирующий характер боли и усиление болевого синдрома при физической нагрузке, движении головой.

Экспериментальные данные подтверждают роль ЦОГ в периферической активации ТВС. Обе изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 представлены в тканях твердой мозговой оболочки и ее сосудах. ЦОГ-2 также выявлена в макрофагах дуральной оболочки и терминалях С-волокон, содержащих КГРП. В исследованиях на фоне действия НПВП были показаны снижение чувствительности дуральных ноцицепторов, а также регресс периферической тригеминальной сенситизации [29–33]. Полученные данные подтверждают возможную эффективность НПВП при мигрени за счет воздействия на периферические тригеминальные ноцицепторы.

Также имеются исследования возможного действия НПВП на нейроны ядра тройничного нерва. Персистирующая активация нейронов ядра тройничного нерва является основным патофизиологическим механизмом центральной сенситизации при мигрени, что клинически выражается в развитии кожной аллодинии в области головы и лица. Тесная анатомо-функциональная связь между нейронами ядра тройничного нерва и нейронами ядер задних рогов верхних шейных сегментов (С1–С3) объясняет, почему во время приступа мигрени отмечаются дискомфорт и боль в затылочной зоне и шее. Оба типа ЦОГ выявлены в нейронах задних рогов спинного мозга и ядре тройничного нерва. Изучение действия НПВП в экспериментальных моделях показало снижение активации нейронов ядра тройничного нерва и уменьшение активации c-fos на данном уровне, в том числе после провокации NO [34–37]. Интересные данные были получены G. Yang и со-

авт. Установлено, что интратекальное применение НПВП приводило к снижению кожной аллодинии, спровоцированной раздражением ганглия тройничного нерва [38].

В настоящее время есть убедительные доказательства активации во время приступа мигрени определенных зон головного мозга, дорзального ядра шва, большого ядра шва, locus coeruleus и околопроводного серого вещества, некоторых зон гипоталамуса. Все данные структуры участвуют в системе ноцицептивного контроля. ЦОГ-1 была выявлена в структурах околопроводного серого вещества, ЦОГ-2 в области locus coeruleus и дорзального ядра шва, а также околопроводного серого вещества [39–43]. Полученные данные могут объяснять возможный центральный механизм действия НПВП при мигрени и их эффективность не только на боль, но и сопутствующие проявления приступа (фотофобия, фонофобия, тошнота, несистемное головокружение).

В некоторых экспериментальных работах показана роль корковой распространяющейся депрессии в активации ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в тканях дуральных сосудов и оболочки [44–46].

Таким образом, эффективность НПВП при мигрени может быть связана с многоуровневым влиянием на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и развитием аналгетического эффекта за счет действия как на периферическом, так и центральном уровнях.

Быстродействующие формы НПВП

Одним из представителей НПВП с высоким уровнем обезболивающего и противовоспалительного действия является лорноксикам (Ксефокам). Лорноксикам – неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с равноценным действием на обе изоформы. Препарат обладает достоверным более выраженным эффектом на синтез ПГ по сравнению с другими представителями группы оксикамов. Мощное аналгетическое и противовоспалительное действие лорноксикама складывается из блокирования генерации болевых импульсов как на периферическом, так и центральном уровнях с активацией эндогенной ноцицептивной системы [47, 48]. В большинстве стран мира, включая Европу и РФ, лорноксикам зарегистрирован и показан к использованию при различных острых болевых синдромах, включая послеоперационную боль.

Установлено, что использование лорноксикама в дозировке 16 мг/сут достоверно безопаснее (ниже уровень гастроинтоксичности) по сравнению с naproxеном (1000 мг) и индометацином (100 мг) [47]. Кроме того, при режиме дозирования 8 мг/сут курсом 14 дней лорноксикам достоверно не повышает уровень пепсиногена-1 и не меняет статус слизистой оболочки желудка и кишечника. Исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов с ренальной патологией убедительно показали отсутствие нефротоксического эффекта при использовании лорноксикама в дозе 16 мг/сут в течение 3 нед [47, 48]. Лорноксикам эффективно и безопасно применяется в терапии большинства нейрогенных и ортопедических болевых синдромов: вертеброгенных скелетно-мышечных, миофасциальной боли, в том числе в лице и шее, тендинитов, ГБ, включая мигрень, ГБН и ЦГБ. Лорноксикам представлен в различных лекарственных формах – от таблеток до лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного использования. В практике чрезвычайно важными являются скорость наступления обезболивающего действия и простота использования ЛС. Как уже рассматривалось выше, значительное улучшение действия любых аналгетиков связано с созданием быстродействующих форм. Лорноксикам представлен быстродействующей формой (за счет высокой скорости всасывания) Ксефокам рапид в дозировке 8 мг. Ксефокам рапид быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации (C_{max}) в плазме достигаются

Рис. 2. Применение препарата Ксефокам при острых неврогенных болевых синдромах.



через уже 30 мин после приема внутрь. C_{max} препарата Ксефокам рапид выше, чем C_{max} препарата Ксефокам таблетки и полностью эквивалентна C_{max} для лекарственных форм лорноксикама, предназначенных для парентерального введения. При этом абсолютная биодоступность Ксефокам рапид таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет 90–100% [49]. Таким образом, форма Ксефокам рапид в дозировке 8–16 мг/сут может быть высокоэффективна не только при различных скелетно-мышечных болевых синдромах, но и при ГБН и мигрени.

Рекомендации к использованию различных форм лорноксикама (Ксефокам) представлены на рис. 2.

Резюмируя имеющиеся данные научных и клинических исследований, можно утверждать, что НПВП являются препаратами выбора в терапии различных форм ГБ. Нет убедительных сравнительных данных по преимуществу одного НПВП перед другим, но достоверно показана более высокая эффективность быстродействующих форм. Именно формы с быстрой абсорбцией в желудочно-кишечный тракт (один из вариантов Ксефокам рапид) с лучшим профилем эффективности/безопасность могут быть рекомендованы к выбору при мигрени (при приступах легкой и средней тяжести), ЦГБ и эпизодах ГБН. При низкой эффективности стандартной монотерапии (триптан или НПВП) важно использование комбинированных вариантов: триптан (например, суматриптан 50–100 мг) + НПВП (например, Ксефокам рапид 8–16 мг) и при выраженной тошноте/рвоте + антиэметик (домперидон 20–30 мг или метоклопрамид 10–20 мг). Применение стратификационного индивидуально-ориентированного подхода, основанного на выборе терапии в зависимости от этиологии, интенсивности болевого синдрома, нарушения повседневной активности и сопутствующих патологий является ключом к эффективной и безопасной терапии.

Литература/References

- Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Spec Pharm* 2013; 19 (9 Suppl. A): 1–19.
- WHO Normative Guidelines on Pain Management. 2007. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines
- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 2599.
- The 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). *Cephalalgia* 2018; 38 (1) 1–211.

- Tepper SJ, Dahlöf CG, Dowson A et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache* 2004; 44 (9): 856–64.
- Acute migraine treatment in emergency settings. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Agency for Healthcare Research and Quality. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164542/ (Accessed on November 25, 2013/)
- Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16 (9): 968–81.
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117 (1): 28–42. / Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. i dr. Diagnostika i lechenie migreni: rekomendacii rossijskih ekspertov. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. Specvypuski*. 2017; 117 (1): 28–42. [in Russian]
- Сергеев А.В. Доказательная терапия приступа мигрени. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2015; 1: 34–7. / Sergeev A.V. Evidence-based treatment of a migraine attack. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2015; 1: 34–7. [in Russian]
- Colman I, Friedman BW, Brown MD et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336: 359.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008; 7: 354.
- Осипова В.В. Головная боль напряжения. Практическое руководство. М., 2009. / Osipova V.V. Golovnaya bol napryazheniya. *Prakticheskoe rukovodstvo*. М., 2009. [in Russian]
- Сергеев А.В. Лечение головной боли напряжения: от старых мифов к современной концепции. *PMЖ*. 2015; 12: 668–74. / Sergeev A.V. Lechenie glavnoj boli napryazheniya: ot staryh mifov k sovremennoj koncepcii. *RMZh*. 2015; 12: 668–74. [in Russian]
- Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318.
- Lamp C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain* 2015; 16: 80.
- Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 959.
- Табеева Т.Г. Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 2 (2): 19–26. / Tabeeva T.G. Sergeev A.V. Cervikogennaya glavnaya bol: patofiziologiya, klinika, podhody k terapii. *Nevrologiya, neiropsichiatriya, psihosomatika*. 2010; 2 (2): 19–26. [in Russian]
- Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N. Third occipital nerve headache: a prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1187.
- April C, Axinn MJ, Bogduk N. Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1-2) joint. *Cephalalgia* 2002; 22: 15.
- Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint pain. *Pain* 1993; 55: 99.
- Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology* 2003; 60: 441–8.
- Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S et al. Therapeutic approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain* 2017; 18 (1): 71.
- Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3 (6): 1966–87.
- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1716–25.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Inset PA Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents and drug employed in the treatment of gout. In Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis for Therapeutics, 9th ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 1996; p. 617–57.
- McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9–43.
- Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir R et al. Stratton and Rami Burstein. Fremanezumab – A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody – Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci* 2017; 37 (44): 10587–96.
- Ebersberger A, Aeverbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E₂ from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neurosci* 1999; 89: 901–7.

30. Zhang XC, Kainz V, Jakubowski M et al. Localization of COX-1 and COX-2 in the intracranial dura mater of the rat. *Neurosci Lett* 2009; 452: 33–6.
31. Ellrich, J, Schepelmann K, Pawlak M, Messlinger K. Acetylsalicylic acid inhibits meningeal nociception in rat. *Pain* 1999; 81: 7–14.
32. Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: Inhibition by naproxen. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 917–22.
33. Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic-acid block neurogenic plasma-protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 251–8.
34. Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Intravenous acetylsalicylic-acid inhibits central trigeminal neurons in the dorsal horn of the upper cervical spinal-cord in the cat. *Headache* 1993; 33: 541–4.
35. Tassorelli C, Greco R, Armentero MT et al. A role for brain cyclooxygenase-2 and prostaglandin-E₂ in migraine: Effects of nitroglycerin. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 373–82.
36. Pardutz A, Szatmari E, Vecsei L, Schoenen J. Nitroglycerin-induced nNOS increase in rat trigeminal nucleus caudalis is inhibited by systemic administration of lysine acetylsalicylate but not of sumatriptan. *Cephalalgia* 2004; 24: 439–45.
37. Varga H, Pardutz A, Vamos E et al. Cox-2 inhibitor attenuates NO-induced nNOS in rat caudal trigeminal nucleus. *Headache* 2007; 47: 1319–25.
38. Yang GY, Lee MK, Bae YC, Ahn DK. Intracisternal administration of COX inhibitors attenuates mechanical allodynia following compression of the trigeminal ganglion in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 589–95.
39. Breder CD, Smith WL, Raz A et al. Distribution and characterization of cyclooxygenase immunoreactivity in the ovine brain. *J Comp Neurol* 1992; 322: 409–38.
40. Breder CD, Dewitt D, Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol* 1995; 355: 296–315.
41. Shin MC, Jang MH, Chang HK et al. Modulation of cyclooxygenase-2 on glycine- and glutamate-induced ion currents in rat periaqueductal gray neurons. *Brain Res Bull* 2003; 59: 251–6.
42. Vaughan CW. Enhancement of opioid inhibition of GABAergic synaptic transmission by cyclo-oxygenase inhibitors in rat periaqueductal grey neurones. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1479–81.
43. Leith JL, Wilson AW, Donaldson LF, Lumb BM. Cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the periaqueductal gray differentially control C- vs. A-fiber-evoked spinal nociception. *J Neurosci* 2007; 27: 11296–305.
44. Koistinaho J, Chan PH. Spreading depression-induced cyclooxygenase-2 expression in the cortex. *Neurochem Res* 2000; 25: 645–51.
45. Miettinen S, Fusco FR, Yrjanheikki J et al. Spreading depression and focal brain ischemia induce cyclooxygenase-2 in cortical neurons through N-methyl-D-aspartic acid-receptors and phospholipase A2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6500–5.
46. Yokota C, Inoue H, Kuge Y et al. Cyclooxygenase-2 expression associated with spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 395–8.
47. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639–57.
48. Hillstrom C, Jakobsson JG. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (12): 1679–94.
49. Ксефокам Репид – официальная инструкция по применению. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa943cbf-5cd8-4e53-8923-2ef77ae514b4&t=/Ksefokam_Rapid_-_oficialnaya_instrukciya_po_primeneniyu. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa943cbf-5cd8-4e53-8923-2ef77ae514b4&t=\[in_Russian\]](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa943cbf-5cd8-4e53-8923-2ef77ae514b4&t=[in_Russian])

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Алексей Владимирович Сергеев – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: sergeev.neuro@gmail.com

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современное представление о клинике, диагностике, лечении

О.В.Зайцева 

ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

 o.v.zaytseva@yandex.ru

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – наиболее встречающееся вестибулярное расстройство, характеризующееся спонтанными ремиссиями спустя несколько дней или несколько недель от начала заболевания и частыми рецидивами. При ДППГ головокружение системного характера (вестибулярное или истинное) возникает при изменении положения головы (повороты в кровати, запрокидывание головы назад или наклоны вперед) и продолжается, как правило, не более 1 мин. Ежедневные вестибулярные атаки ДППГ могут продолжаться от нескольких дней до нескольких лет. Основной причиной развития ДППГ является отолитиаз. Диагноз ДППГ устанавливается по результатам позиционных тестов. Лечение в виде специфических упражнений (маневров) редко требует длительного медикаментозного сопровождения. При плохой переносимости маневров (яркая вестибуловегетативная симптоматика в виде вращательного головокружения с тошнотой и рвотой) оправдано применение вестибулярных супрессантов.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение.

Для цитирования: Зайцева О.В. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современное представление о клинике, диагностике, лечении. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 47–50. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.47-50

Case Reports

Benign paroxysmal positional vertigo: modern approach to clinical presentation, diagnostics and treatment

O.V.Zaytseva 

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology of FMBA of Russia. 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, corp. 2

 o.v.zaytseva@yandex.ru

Abstract

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common vestibular disorder characterized by spontaneous remissions several days or weeks after the onset of the disease and frequent relapses. In BPPV, dizziness of a systemic nature (vestibular or true) occurs when the position of the head changes (turning in the bed, tipping the head backwards or tilting forward) and lasts, as a rule, no more than 1 min. Daily vestibular attacks of BPPV can last from several days to several years. The main cause of development of BPPV is otolithiasis. Diagnosis of BPPV is determined by the results of positional tests. Treatment in the form of specific exercises (maneuvers) rarely requires prolonged drug support. With poor tolerance of maneuvers (bright vestibular-vegetative symptoms in the form of rotational vertigo with nausea and vomiting), it is justified to use vestibular suppressants.

Key words: benign paroxysmal positional vertigo.

For citation: Zaytseva O.V. Benign paroxysmal positional vertigo: modern approach to clinical presentation, diagnostics and treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 47–50. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.47-50

Пациентка А., 56 лет, обратилась в ФГБУ НКЦО с жалобами на короткие (менее 1 мин) эпизоды вращательного головокружения (ощущение переворачивания комнаты) с гипергидрозом, похолоданием кистей рук, сердцебиением, тошнотой, а иногда и рвотой, возникающими в течение последних 13 лет при каждой попытке запрокинуть голову. Впервые непродолжительный эпизод головокружения «как в центрифуге» возник после сеанса массажа шейно-воротниковой зоны, сопровождался однократной рвотой. Пациентка была госпитализирована в отделение неврологии с диагнозом «транзиторная ишемическая атака в вертебробазиллярном бассейне», получала инфузионную терапию (вазоактивные и метаболические препараты) и бетатагистин перорально. «Приступы головокружения» стали менее интенсивными, атаксия сохранялась в течение нескольких недель. Через несколько дней после окончания лечения, рекомендованного врачом-неврологом, короткое головокружение стало более интенсивным. В последующем пациентка неоднократно проходила лечение в стационаре и амбулаторно по поводу остеохондроза шейного отдела позвоночника, вертебробазиллярной дисциркуляции, приносящее недостаточный и временный эффект. В последние 2–3 года спит полусидя, ночью часто просыпается, боится выходить из дома, опасаясь «приступу-

па», испытывает неуверенность при ходьбе, преимущественно в темноте, «ватность ног», ощущение «геля в голове», боли в области шеи, «деревянность» мышц шеи, старается минимизировать движения шеи и в плечевом поясе, при необходимости поворачивается всем корпусом. Пациентка в течение «нескольких лет» ежедневно принимает Вертигохель по 1 таблетке 3 раза в день, отмечает, что «приступы стали менее выраженными».

При осмотре пациентки: спонтанной отоневрологической симптоматики не выявлено; незначительная бессистемная атаксия в усложненной позе Ромберга, походка неуверенная, с охранительными рефлексами, экспериментальная вестибулярная норморефлексия. Пациентке выполнен тест Dix–Hallpike (Дикс–Холлпайка): вертикально-ротаторный (геотропный) нистагм вправо, затухающий, продолжительностью 43 с, с латентным периодом – 6 с: головокружение сопровождалось бурными психовегетативными реакциями. Установлен диагноз: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) правого заднего полукружного канала, тревожное расстройство. Выполнен модифицированный лечебный маневр при ДППГ заднего полукружного канала. В течение 3 дней пациентка выполняла рекомендованные ей маневры для самовыполнения при ДППГ. При повторном осмотре и проведе-

нии теста Dix–Hallpike головокружение у пациентки не возникло, нистагм зафиксирован не был. В дальнейшем пациентка с хорошим функциональным эффектом проходила медикаментозное лечение у психотерапевта, подтвердившего ранее установленный диагноз тревожного расстройства.

ДППГ является наиболее частым вестибулярным расстройством, встречающимся примерно у 10% населения [1] и характеризующимся спонтанными ремиссиями спустя несколько дней или несколько недель от начала заболевания [2], рецидивирующим примерно в 1/2 случаев [3].

ДППГ примерно в 2 раза чаще появляется у женщин. Головокружение системного характера возникает при изменении положения головы (повороты в кровати, запрокидывание головы назад или наклоны вперед) и продолжается, как правило, не более 1 мин. Длительность заболевания варьирует от нескольких дней до нескольких лет. При длительном течении заболевания пациенты меняют образ жизни, ограничивают привычные действия, стараясь не провоцировать возникновение головокружения. Пациенты нередко сообщают об ощущении тяжести в голове и/или тошноте, нарушениях равновесия в межприступном периоде [4].

Основной причиной развития ДППГ является отолитиаз (канало- или купулолитиаз). На возможную роль отолитов в возникновении позиционного головокружения в своей диссертационной работе указывал в 1908 г. русский врач С.И.Белинов [5].

Позднее, в 1921 г., Роберт Барани описал основные признаки ДППГ и возникающего при этом позиционного нистагма. Он привел выписку из истории болезни пациентки, у которой приступы системного головокружения возникали только при укладывании на правый бок, носили кратковременный (до полуминуты) характер, сопровождалась тошнотой, при этом визуализировался правосторонний ротаторный нистагм. Если сразу же после прекращения приступа больная поворачивала голову направо, то приступа не возникало, а для его повторного возникновения пациентке необходимо было полежать некоторое время на спине или другом боку [6].

В течение десятилетий врачами разных стран использовались такие термины, как: доброкачественное позиционное головокружение, пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный литиаз. В 1952 г. M.Dix и C.Hallpike не только описали провокационный позиционный тест, но и ввели используемый по сей день термин «benign paroxysmal positional vertigo» (BPPV) – ДППГ [7].

В настоящее время для постановки диагноза ДППГ придерживаются определенных критериев.

Каналолитиаз заднего полукружного канала (pc-BPPV) [8–18]

1. Периодические атаки позиционного головокружения, возникающие при переворачивании на спину, запрокидывании головы, наклонах головы вперед (например, при завязывании шнурков или мытье волос).
2. Продолжительность головокружения менее 1 мин.
3. Позиционный нистагм с латентным периодом от одной до нескольких секунд при выполнении маневра Dix–Hallpike или бокового маневра [маневр Semont (Семонта)].
4. Нистагм вертикально-ротаторный, геотропный (направлен вниз – к земле), продолжительностью менее 1 мин.
5. Другие причины головокружения и нистагма исключены.

Купулолитиаз заднего полукружного канала (pc-BPPV-cu) [8–18]

1. Периодические атаки позиционного головокружения, возникающие при переворачивании на спину, запрокидывании головы, наклонах головы вперед (например, при завязывании шнурков или мытье волос).

2. Позиционный нистагм при проведении маневра Dix–Hallpike возникает после небольшой задержки (2–20 с) или без нее, вертикально-ротаторный, геотропный, истоцаемый, продолжительностью 10–40 с. При возврате в вертикальное положение нистагм меняет направление.
3. Другие причины головокружения и нистагма исключены.

Каналолитиаз горизонтального полукружного канала (hc-BPPV)

Для диагностики «горизонтального» ДППГ наиболее показателен вращательный тест Pagnini–McClure (МакКлюра–Пагини) [19]. Пациент лежит на спине, врач резко поворачивает его голову на 90° сначала в одну сторону, потом в другую.

Критерии [8–18]:

1. Периодические атаки позиционного головокружения, вызванные при укладывании на спину или при поворотах головы в стороны в положении лежа на спине.
2. Продолжительность атак менее 1 мин.
3. Позиционный нистагм, появляющийся после короткого латентного периода или без него, направлен горизонтально к нижнему уху после поворота головой в обе стороны (нистагм с изменением геотропного направления) и длительностью менее 1 мин. Нистагм более выражен при повороте головы в сторону пораженного уха.
4. Другие причины головокружения и нистагма исключены.

Купулолитиаз горизонтального полукружного канала (hc-BPPV-cu)

Для диагностики «горизонтального» ДППГ наиболее показателен вращательный тест Pagnini–McClure [19]. Пациент лежит на спине, врач резко поворачивает его голову на 90° сначала в одну сторону, потом в другую.

Критерии [8–18]:

1. Периодические атаки позиционного головокружения, вызванные при укладывании на спину или при поворотах головы в стороны в положении лежа на спине.
2. Продолжительность атак менее 1 мин.
3. Позиционный нистагм длительностью 1–2 мин, появляющийся после короткого латентного периода или без него, атипичный – направлен вверх (апогеотропный), характерен для купулолитиаза или каналолитиаза с нахождением отоконий в передней ампуле горизонтального полукружного канала. Нистагм более выражен при повороте головы в сторону пораженного уха.
4. Другие причины головокружения и нистагма исключены.

Каналолитиаз переднего канала (ac-BPPV) [8–18]

1. Периодические атаки позиционного головокружения возникают в положении лежа на спине или при переворачивании в положении лежа.
 2. Продолжительность атак менее 1 мин.
 3. Позиционный нистагм появляется сразу или после задержки в течение одной или нескольких секунд при проведении маневров Dix–Hallpike (с одной или с обеих сторон) или в прямом положении на спине со сведенной головой, нистагм с ротаторным компонентом направлен вертикально вниз, его длительность менее 1 мин.
 4. Другие причины головокружения и нистагма исключены.
- Дифференциальная диагностика с мигренозным головокружением и центральным позиционным головокружением представлена в таблице [20].

Наиболее востребованными для лечения ДППГ при поражении заднего полукружного канала являются методы Epley (Эпли) и Semont. При этих маневрах поэтапно изменяется положение головы для выведения свободнопла-

Дифференциальная диагностика позиционного нистагма [20]			
Расстройство	Задержка (летентность)	Продолжительность	Направление
ДППГ заднего (нижнего) полукружного канала	Да	5–30 с	Ротаторный к нижнему уху и вертикальный компонент вверх; обычно реверсивный нистагм после усаживания из положения лежа
ДППГ горизонтального (латерального) полукружного канала, каналолитиаз	Нет	10–60 с	Горизонтальный к земле при любом положении головы на боку
ДППГ горизонтального (латерального) полукружного канала, купулолитиаз	Нет	>2 мин	Горизонтальный от земли при любом положении головы на боку
ДППГ переднего (верхнего) полукружного канала, каналолитиаз	Возможно	<1 мин	Бьющий вниз и ротаторный; быстрый компонент ротаторного нистагма указывает на пораженную сторону
Центральное позиционное головокружение	Обычно нет	Обычно персистирующее	Часто чистый бьющий вверх/вниз; возможны любые комбинации провоцирующих позиций и направлений нистагма
Мигренозное позиционное головокружение	Обычно нет	Обычно персистирующее	Возможны любые комбинации провоцирующих позиций и направлений нистагма

вающих отолитов в преддверие к маточке. Многие специалисты для повышения эффективности метода Epley используют приборы костной вибрации.

Упражнения для самовыполнения при ДППГ (задний правый полукружный канал)

Упражнения для самовыполнения при ДППГ следует повторять 3 раза в течение одного дня или по 1 разу в течение 3 дней подряд. На кушетку следует положить валик на уровне верхней части спины.

1. Исходное положение: сидя, голова повернута на 45° в горизонтальной плоскости в правую сторону.
2. Отклониться назад примерно на 105° в такое положение, чтобы голова немного свисала, провоцируя приступ головокружения. Эта позиция сохраняется в течение 2 мин.
3. Голову повернуть на 90° влево. Эта позиция сохраняется в течение 2 мин.
4. Голову вместе с туловищем повернуть еще на 90° влево. Эта позиция сохраняется в течение 2 мин.
5. Пациент перемещается в положение сидя [21].

Маневр Semont является альтернативным и используется для лечения пациентов с заболеваниями позвоночника и/или ограничением подвижности в шее. В то же время эффективность методов неравнозначна.

Для лечения пациента с пароксизмальным головокружением горизонтального полукружного канала используют метод «барбекю», который заключается в медленном повороте пациента на 360°: в положении лежа пациента последовательно в 4 этапа поворачивают в направлении к здоровому уху на 90° за этап – до тех пор, пока он не примет исходное положение. Свободноплавающие отоконии направляются ампулофугально (от ампулы горизонтального канала) и выходят в сферический мешочек (маточку).

Маневр Gufoni (Гуфони): пациент из положения сидя быстро опрокидывается на бок («здоровая» сторона) и остается в таком положении до прекращения вызванного головокружения (около 2 мин). Затем быстро поворачивает голову на 45° вниз (к полу) и остается в таком положении еще на 2 мин, затем медленно возвращается в исходное положение [22].

Лечение пациента с пароксизмальным головокружением переднего полукружного канала одно из самых непростых, многовариантных и малоэффективных.

T.Rahko предложил маневр, при котором пациент лежит 1 мин на боку со свешенной на 45° вниз головой, затем поднимает голову в горизонтальную плоскость на 1 мин, затем вместе с корпусом поднимает голову вбок еще на 45° на 1 мин и еще на 45° на 1 мин, делая таким образом 180-градусный «поворот». Автор сообщил об успехах у 53 из 57 пациентов [23].

В редких случаях прибегают к хирургическому лечению – пломбировке канала, но это крайняя мера, когда ни один из существующих реабилитационных методов не был сколько-нибудь эффективным и медикаментозное лечение не снизило остроту позиционного головокружения.

Преимущество реабилитационных методик при ДППГ, а не медикаментозного лечения очевидно [24]. Однако при сохранении неустойчивости после проведенных маневров считается эффективным применение беттагистина [25], а при плохой переносимости самих лечебных маневров целесообразно назначение короткими курсами (на время выполнения маневров) вестибулярных супрессантов

Литература/References

1. Von Brevern M, Radtke A, Lezius F et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 710–5.
2. Imai T, Ito M, Takeda N et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2005; 64 (5): 920–1.
3. Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2000; 122: 647–52.
4. Halmagyi GM. Diagnosis and management of vertigo. *Clin Med* 2005; 5: 159–65.
5. Белинов С.И. К вопросу о распознавании заболеваний ушного лабиринта: о влиянии боковых наклонов головы на вестибулярный нистагм. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: Типография В.Я.Мильштейна, 1908. / Belinov S.I. K voprosu o raspoznavanii zaboolevanii ushnogo labirinta: o vliianii bokovykh naklonenii golovy na vestibulyarnyi nistagm. Dis. ... d-ra med. nauk. SPb.: Tipografiia V.Ia.Mil'shteina, 1908. [in Russian]
6. Barany R. Diagnose Krankheitserscheinungen in berciche des otolithenapparates. *Acta Otolaryngol* 1921; 2: 434–7.
7. Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1952; 61: 987–1016.
8. Von Breverna M, Bertholonb P, Brandtc Th et al. Newman-Toker Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestibular Res* 2015; 25: 105–17.
9. Asprella-Libonati G. Pseudo-spontaneous nystagmus: A new sign to diagnose the affected side in lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28: 73–8.
10. Aw ST, Todd MJ, Aw GE et al. Benign paroxysmal nystagmus. A study of its three-dimensional spatio-temporal characteristics. *Neurology* 2005; 64: 1897–905.
11. Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo: Clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology* 1987; 37: 371–8.
12. Baloh RW, Jacobson KM, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. *Neurology* 1993; 43: 2542–9.
13. Baloh RW, Yue Q, Jacobson KM, Honrubia V. Persistent direction-changing positional nystagmus: another variant of benign paroxysmal positional vertigo? *Neurology* 1995; 45: 1297–301.
14. Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: Cerebellar disorders and possible anterior canal semicircular canalolithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 366–72.
15. Bertholon P, Antoine JC, Martin C, Michel D. Simultaneous occurrence of a central and a peripheral positional nystagmus during the Dix-Hallpike maneuver. *Eur Neurol* 2003; 50: 248–50.

16. Bertholon P, Chelikh L, Tringali S et al. Combined horizontal and posterior canal benign paroxysmal positional vertigo in three patients with head trauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 105–10.
17. Bertholon P, Tringali S, Faye MB et al. Prospective study of positional nystagmus in 100 consecutive patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 587–94.
18. Beyea JA, Agrawal SK, Parnes LS. Transmastoid semicircular canal occlusion: A safe and highly effective treatment for benign paroxysmal positional vertigo and superior canal dehiscence. *Laryngoscope* 2012; 122: 1862–6.
19. Lempert T. Horizontal benign positional vertigo. *Neurology* 1994; 44: 2213–4.
20. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. Пер. с англ. Е.В.Гузъ. Под ред. В.А.Парфенова. М., 2010. / Bronshtein A., Lempert T. Golovokruzhenie. Per. s angl. E.V.Guz'. Pod red. V.A.Parfenova. M., 2010. [in Russian]
21. Buttner U. Vestibular Dysfunction and Its Therapy, edited by Buttner. *Adv Otorhino-laryngol* 1994; 55: 253.
22. Maranhão ET, Maranhão-Filho P. Horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis and treatment of 37 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73 (6): 487–92.
23. Rahko T. The test and treatment methods of benign paroxysmal positional vertigo and an addition to the management of vertigo due to the superior vestibular canal (BPPV-SC). *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27 (5): 392–5.
24. Maslovara S, Soldo SB, Puksec M et al. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): influence of pharmacotherapy and rehabilitation therapy on patients' recovery rate and life quality. *Neuro Rehabilitation* 2012; 31 (4): 435–41.
25. Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Benign paroxysmal positional vertigo: a study of two manoeuvres with and without betahistine. *Acta Otorhinolaryngologica Ital* 2005; 25: 107–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Зайцева Ольга Владимировна – канд. мед. наук, рук. научно-клинического отд. вестибулологии и отоневрологии ФГБУ НКЦО. E-mail: o.v.zaytseva@yandex.ru

Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные

А.Е.Каратеев^{✉1}, Л.И.Алексеева¹, А.М.Лила¹, С.А.Макаров¹, Н.В.Чичасова², Е.В.Зонова³, Е.И.Шмидт⁴, Е.А.Таскина¹, Н.Г.Кашеварова¹, Е.П.Шарапова¹, С.Г.Аникин¹, Е.А.Стребкова¹, В.В.Азаровская⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 52;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 10, к. 5

✉aekarat@yandex.ru

Медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС) широко используются для лечения остеоартрита (ОА). Одним из популярных препаратов этого ряда является гликозаминогликан-пептидный комплекс – ГПК (Румалон®), предназначенный для курсового парентерального введения. ГПК оказывает комплексное терапевтическое действие, подавляя боль, воспаления и замедляя прогрессирование ОА.

Цель исследования – определить терапевтическое действие и частоту нежелательных явлений (НЯ) ГПК у пациентов с ОА коленного сустава, у которых отмечалась низкая эффективность других МДПВС.

Материал и методы. ГПК Румалон® был назначен 115 больным (92,3% женщин, возраст 63,6±8,6 года, индекс массы тела 29,8±5,4 кг/м²), испытывавшим выраженную суставную боль (≥40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и имевшим потребность в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все пациенты на протяжении последних 6 мес получали пероральные МДПВС. Выраженность боли по ВАШ на момент начала лечения составила 59,9±15,3 мм, индекс WOMAC боль – 236,5±94,7, WOMAC скованность – 101,8±43,8, WOMAC функция – 806,7±349,4, WOMAC общий – 1144,9±459,1. ГПК использовался в соответствии с рекомендацией производителя: каждый пациент получил 25 внутримышечных инъекций через день. Критериями эффективности были динамика боли (ВАШ) и индекса WOMAC, уменьшение приема НПВП, а также субъективная оценка больными результатов терапии (по шкале 1–5, где 1 – отсутствие улучшения или ухудшение, а 5 – превосходный результат). Эти показатели оценивались через 8 и 12 нед после начала исследования.

Результаты. Через 8 и 12 нед интенсивность боли (ВАШ) снизилась на 29,0±17,6% и 34,6±16,2%, снижение показателя WOMAC боль составило 29,6±15,8% и 37,2±21,7%, WOMAC скованность – 27,7±14,8% и 30,4±16,7%, WOMAC функция – 27,4±13,9% и 30,0±17,1%, WOMAC общий – 26,9±12,8% и 32,4±17,4%. Динамика этих показателей была статистически достоверна в сравнении с исходным уровнем ($p<0,001$). Хорошую и отличную оценку результатам терапии через 8 и 12 нед дали 79,6% и 75,6% больных. Через 12 нед 31,7% больных полностью прекратили прием НПВП, а 32,4% снизили дозу или перешли на использование НПВП «по требованию». НЯ были зафиксированы у 1,8% пациентов. НЯ не потребовали прерывания курса ГПК и купировались без последствий после завершения лечения.

Выводы. Применение ГПК Румалон® позволяет снизить боль, выраженность воспаления и функциональных нарушений, а также потребность в НПВП при ОА, в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания и недостаточным эффектом предшествующей терапии.

Ключевые слова: остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 51–57. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57

Journal Article

Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data

А.Е.Каратеев^{✉1}, Л.И.Алексеева¹, А.М.Лила¹, С.А.Макаров¹, Н.В.Чичасова², Е.В.Зонова³, Е.И.Шмидт⁴, Е.А.Таскина¹, Н.Г.Кашеварова¹, Е.П.Шарапова¹, С.Г.Аникин¹, Е.А.Стребкова¹, В.В.Азаровская⁴

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

³Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Krasnyi pr-t, d. 52;

⁴N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 10, corp. 5

✉aekarat@yandex.ru

Abstract

Slow-release anti-inflammatory agents (SRIA) are widely used in osteoarthritis (OA) treatment. One of common medications of this group is a glycosaminoglycan-peptide complex – GPC (Rumalon®) that is designed for parenteral course use. GPC has a complex therapeutic effect; it suppresses pain and inflammation, and slows down OA progression.

Study objective – to determine therapeutic effect and frequency of adverse events (AE) of GPC use in patients with knee OA in whom other SRIA showed low efficiency.

Materials and methods. GPC Rumalon® was used in 115 patients (92.3% female, aged 63.6±8.6 years, body mass index 29.8±5.4 kg/m²), who suffered from significant joint pain (≥40 mm on 100 mm visual analogue scale – VAS) and needed regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAD).

All patients received oral SRIA in the last 6 months. At the time of treatment onset pain severity according to VAS was 59.9±15.3, WOMAC pain index –236.5±94.7, WOMAC stiffness – 101.8±43.8, WOMAC function – 806.7±349.4, WOMAC total – 1144.9±459.1. GPC was used according to manufacturer's recommendations: 25 intramuscular injections were performed on alternate days in each patient. Effectiveness criteria included pain severity (VAS) and WOMAC index dynamics, NSAD use reduction, and patients' personal assessment of the treatment results (on the scale 1–5 where 1 – no improvement or deterioration and 5 – excellent results). The measures were estimated 8 and 12 weeks after the start of the study.

Results. In 8 and 12 weeks pain severity (VAS) decreased by 29.0±17.6% and 34.6±16.2%, WOMAC pain index decreased by 29.6±15.8% and 37.2±21.7%, WOMAC stiffness – by 27.7±14.8% and 30.4±16.7%, WOMAC function – by 27.4±13.9% and 30.0±17.1%, WOMAC total – by 26.9±12.8% and 32.4±17.4%, respectively. The measures dynamics was statistically significant compared with the baseline ($p<0.001$). After 8 and 12 weeks of treatment 79.6% and 75.6% of patients estimated treatment results as good and excellent. After 12 weeks of treatment 31.7% of patients discontinued NSAD use, 32.4% lowered the dose or changed to NSAD use on demand. AE were reported in 1.8% of patients. AE development did not require GPC treatment course interruption, AE were corrected without further consequences after the end of treatment.

Conclusion. GPC Rumalon® use allows to reduce pain and inflammation severity and functional impairment, as well as NSAD demand in OA patients including patients with severe disease progression and low effectiveness of pre-study therapy.

Key words: osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, effectiveness, safety.

For citation: Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M. et al. Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 51–57. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57

Проблема лечения остеоартрита (ОА), самого частого хронического заболевания суставов, привлекает все большее внимание ученых, практикующих врачей и организаторов медицины [1–3]. Согласно официальным статистическим данным, эта болезнь диагностирована у 4 млн жителей России, что составляет примерно 3% от общей численности населения. Но в действительности ОА встречается гораздо чаще: по результатам эпидемиологических исследований, в нашей стране им страдают не менее 15 млн человек [4, 5].

Разработка методов эффективного лечения ОА с учетом широкой распространенности и социальной значимости этого заболевания относится к числу приоритетных задач медицинской науки. По современным представлениям, лечение ОА должно быть комплексным, направленным на действенный контроль основных симптомов (боль, скованность), замедление необратимых изменений структуры сустава, а также коррекцию функциональных нарушений и реабилитацию больных. Для этого рекомендуются различные нефармакологические методы и лекарственные средства, среди которых одну из центральных позиций занимают так называемые хондропротекторы, т.е. медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС) [6–8].

МДПВС для приема внутрь, такие как диацереин, глюкозамин, хондроитин и неомыляемые соединения авокадо и сои, считаются препаратами первой линии при лечении ОА. Длительный прием МДПВС снижает выраженность хронического каталитического воспаления, с которым связано прогрессирование ОА. Эти лекарства обладают умеренным анальгетическим потенциалом, причем обычно их эффект развивается постепенно в течение 1–2 мес после начала приема. Кроме этого, длительное применение МДПВС позволяет существенно снизить темпы дегенеративных процессов и необратимого разрушения структуры сустава [6–8].

С целью ускорения анальгетического действия и улучшения биодоступности МДПВС могут применяться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К числу МДПВС, предназначенных для внутримышечного введения, относится препарат Румалон®, представляющий собой гликозаминогликан-протеиновый комплекс (ГПК). Это экстракт хрящей и костного мозга телят, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (95%), дерматансульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%), кератансульфат (4,0%) и пептиды.

ГПК обладает комплексным эффектом – он подавляет воспалительный процесс в ткани сустава, в том числе блокируя действие интерлейкина-1, ингибирует активность протеолитических ферментов, повышает синтез сульфатированных мукополисахаридов и подавляет апоптоз хондроцитов [9–13].

Этот препарат в течение нескольких десятилетий широко использовался для лечения ОА в странах Европы, Советском Союзе, а затем государствах СНГ. Была выполнена серия двойных слепых рандомизированных клинических исследований препарата Румалон®, доказавших его анальгетический и структурно-модифицирующий эффект [14]. R.Altman, один из ведущих экспертов по проблеме ОА и создатель диагностических критериев этого заболевания, принятых Американской коллегией ревматологов в 1986 г., уделит важное место ГПК как препарату с доказанной эффективностью в обзоре, посвященном использованию структурно-модифицирующих средств при ОА [15].

Румалон® возвращается в медицинскую практику нашей страны. И здесь очень важно определить «точку приложения» этого препарата. Конечно, комплексное действие ГПК, данные клинических исследований и ранее накопленный опыт позволяют рекомендовать его применение при любых вариантах течения и любой клинической стадии ОА. Тем не менее представляется важным выделение клинической ситуации, когда его использование даст наиболее значимый и полезный для пациента результат. Можно высказать предположение, что назначение ГПК будет наиболее целесообразным у тех пациентов, которые не имели ответа на пероральные МДПВС и сохраняют выраженную боль, несмотря на проводимую терапию.

Цель исследования – изучить терапевтическое действие и развитие нежелательных явлений (НЯ) ГПК у пациентов с ОА коленного сустава, у которых отмечалась низкая эффективность других МДПВС.

Материал и методы

В исследование были включены 115 больных (92,2% женщин, средний возраст 63,6±8,6 года, длительность болезни 11,2±6,3 года, индекс массы тела – ИМТ 29,8±5,4 кг/м²). Критерии включения указаны ниже:

- не вызывающий сомнений диагноз ОА коленного сустава и рентгенологическая стадия более II по Kellgren–Lawrence;
- длительность болезни 1 год и более;
- выраженная боль в суставах в течение 1 мес и более (большинство дней последнего месяца – 4 балла и более

Клинические параметры		Значение
Боль (мм ВАШ)		59,9±15,4
WOMAC	Боль	236,5±94,7
	Скованность	101,8±43,8
	Функция	806,7±349,4
	Общий	1144,9±459,1
Отдельные симптомы (% от общего числа)		
Боль при ходьбе		100
«Стартовая» боль		87,8
Боль в покое		49,5
Боль ночью		53,9
Пробуждение ночью из-за боли		35,6
Боль в момент пробуждения утром		46,9
Наличие дескрипторов невропатической боли (описание боли как «жгучей», «леденящей», «как удар током», «разрывающей», «разрезающей»)		26,1
Эпизоды, когда из-за боли невозможно двигаться		18,9
Синовит		39,1
Боли при сгибании колена		78,2
Боль в области «гусиной лапки»		82,6
Боли в области энтезисов боковых связок		59,1
Боль в области надколенника		61,3
Киста Беккера		20,8

по 10-балльной числовой рейтинговой шкале или 40 мм и более по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ);

- потребность в регулярном, не менее 3–4 раз в неделю, приеме НПВП;
- проведение курса МДПВС (3 мес и более для перорального препарата) на протяжении последних 6 мес.

Критериями исключения были заявленные производителем противопоказания для назначения ГПК, выраженный синовит, требующий локального введения глюкокортикоидов (по решению лечащего врача), тяжелое нарушение функции опорно-двигательного аппарата или коморбидные заболевания, препятствующие явке пациента для динамической оценки состояния.

Все больные испытывали выраженную боль, скованность и нарушение функции суставов. У существенной части пациентов отмечались признаки «воспалительной» и «дисфункциональной» боли. Клиническая характеристика исследуемой группы – выраженность болевых ощущений, значение индекса WOMAC и наличие отдельных симптомов – представлена в табл. 1.

Помимо основного заболевания у большей части пациентов отмечались коморбидные заболевания: артериальная гипертензия – у 71,3%, язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе – 15,7%, диспепсия – 40,0%, ишемическая болезнь сердца – 4,3%, сахарный диабет 2-го типа – 11,3%, хроническая болезнь почек – 6,1%.

Из-за выраженной боли все пациенты были вынуждены принимать НПВП. При этом 46,1% принимали их постоянно (3–4 раза в неделю), 27,8% – короткими курсами, 10,4% – продолжительными курсами (более 2 нед), а 15,7% – только «по требованию» (до 2 раз в неделю). В основном больные использовали нимесулид 100–200 мг/сут (33,0%), мелоксикам 7,5–15 мг/сут (24,3%) и ацеклофенак 200 мг/сут (15,6%).

Основным МДПВС, который пациенты принимали на момент начала исследования, была комбинация глюкозамина и хондроитина (73,0%). За 6–12 мес 13,9% больных

Рис. 1. Динамика боли (100-миллиметровая ВАШ).

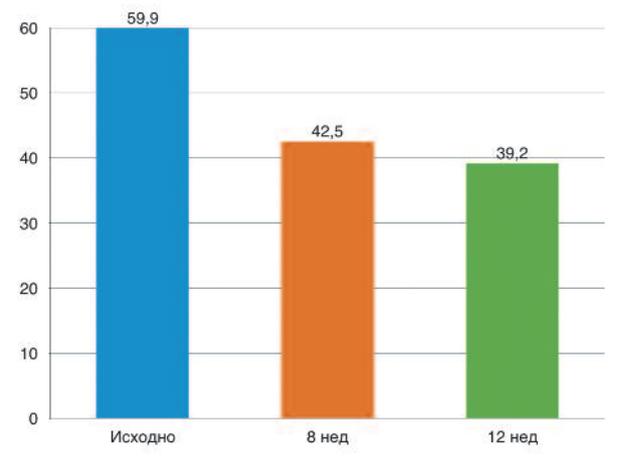
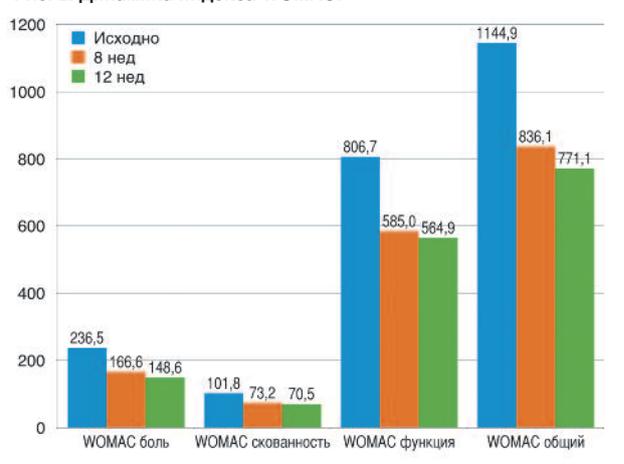


Рис. 2. Динамика индекса WOMAC.



также получали внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты.

Всем больным был назначен ГПК (Румалон®) по схеме, представленной в инструкции производителя: внутримышечные инъекции в 1-й день – 0,3 мл, 2-й день – 0,5 мл, затем по 1 мл 3 раза в неделю. Каждый больной получил 25 инъекций ГПК на курс.

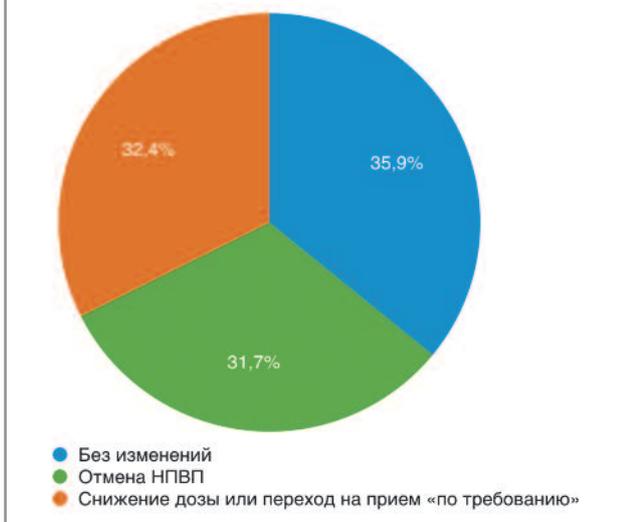
Динамика состояния больных определялась спустя 8 и 12 нед после начала терапии – сразу после окончания курса ГПК и затем еще через месяц. Основным критерием оценки эффективности ГПК было уменьшение выраженности суставной боли (ВАШ) и значения индекса WOMAC. Кроме этого, определялись динамика различных симптомов ОА, необходимость приема НПВП и удовлетворенность больных лечением по шкале 1–5 (1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, 5 – превосходный результат лечения). Проводилась оценка частоты всех НЯ, возникавших в 12-недельный период исследования.

Для регистрации клинических данных была использована специальная исследовательская карта. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводился при помощи программы SPSS 17.0. Средние значения изучаемых параметров представлены в виде $M \pm \delta$. Для определения достоверности различия средних значений использован Т-тест Стьюдента, качественных параметров – точный тест Фишера и определение значения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) значений.

Результаты

На момент завершения курса инъекций ГПК (8 нед) у большинства пациентов была зафиксирована значительная

Рис. 3. Изменения в использовании НПВП через месяц после окончания курса ГПК.



положительная динамика, которая сохранялась или нарастала к окончанию периода наблюдения (12 нед). В среднем через 8 и 12 нед интенсивность боли (ВАШ) снизилась на $29,0 \pm 17,6$ и $34,6 \pm 16,2\%$ (рис. 1). Такой же результат был отмечен и по индексу WOMAC: через 8 и 12 нед снижение показателя WOMAC боль составило $29,6 \pm 15,8$ и $37,2 \pm 21,7\%$, WOMAC скованность – $27,7 \pm 14,8$ и $30,4 \pm 16,7\%$, WOMAC функция – $27,4 \pm 13,9$ и $30,0 \pm 17,1\%$, WOMAC общий – $26,9 \pm 12,8$ и $32,4 \pm 17,4\%$ (рис. 2).

В сравнении с исходным уровнем снижение интенсивности боли, всех субшкал индекса WOMAC и его общего значения были статистически значимым как через 8, так и через 12 нед наблюдения ($p < 0,001$).

Значительное улучшение состояния больных на фоне терапии ГПК также подтверждает уменьшение потребности в приеме НПВП. Через 12 нед около 1/3 пациентов в связи со значительным уменьшением боли и скованности полностью прекратили прием этих препаратов, а еще 1/3 перешли на их использование в уменьшенной дозе или в режиме «по требованию» (рис. 3).

Большинство (75,6%) пациентов были удовлетворены результатами лечения: они дали хорошую или отличную оценку курсу ГПК (рис. 4). Умеренный ответ на лечение был отмечен лишь у $\approx 15\%$, низкий ответ – $\approx 10\%$ больных. Пациенты с недостаточным ответом на терапию продолжали постоянно использовать НПВП, а в 3 случаях пришлось прибегнуть к локальному введению глюкокорти-

Рис. 4. Оценка эффекта лечения больными (шкала 1–5, где 1 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – отличный эффект).

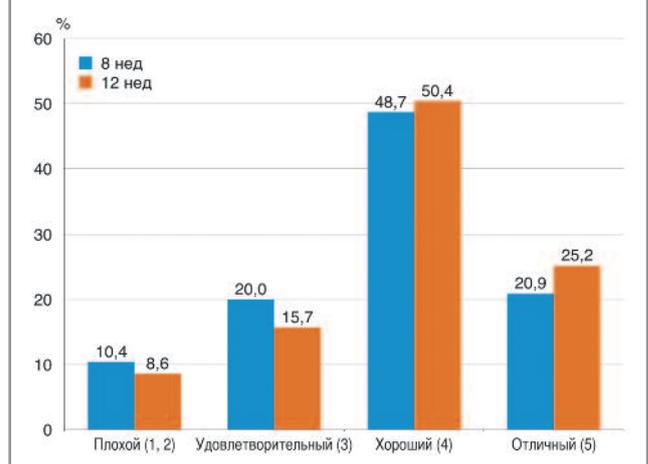
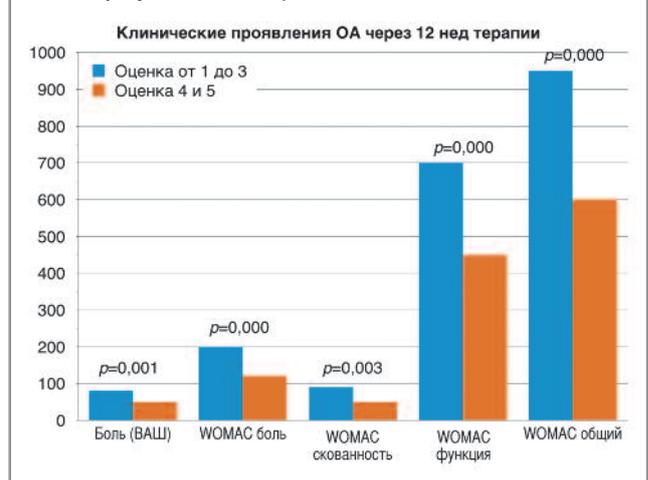


Рис. 5. Зависимость динамики клинических проявлений ОА и субъективной оценки эффективности терапии больными (1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, 5 – превосходный результат лечения).



коидов: у двоих – внутрисуставно, у одной больной – периартикулярно (в область «гусиной лапки»).

Следует отметить, что субъективное мнение больных об эффективности лечения четко соответствовало динамике клинических проявлений ОА, оцененной с помощью стандартных шкал. Так, выраженность боли (по ВАШ) и показатели WOMAC боль, скованность, функция и общий че-

Таблица 2. Оценка влияния ряда клинических факторов на эффективность ГПК

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст >65 лет	0,982 (0,424–2,278)	0,998
ИМТ>30 кг/м ²	0,773 (0,333–1,795)	0,668
Сильная боль (>70 мм ВАШ)	0,992 (0,364–1,795)	0,917
Длительность болезни >5 лет	0,810 (0,264–2,485)	0,789
Синовит коленного сустава	1,076 (0,453–2,555)	1,0
Боль при сгибании коленного сустава	2,1 (0,711–6,202)	0,22
Бурсит «гусиной лапки»	0,556 (0,205–1,561)	0,296
Энтезит боковых связок	1,142 (0,489–2,671)	0,831
Бурсит надколенника	0,930 (0,401–2,157)	1,0
Киста Беккера	0,744 (0,244–2,263)	0,787
«Стартовая» боль	1,563 (0,468–5,221)	0,523
Боль в покое	0,744 (0,320–1,732)	0,523
Боль ночью	0,643 (0,276–1,496)	0,391

рез 12 нед оказались достоверно ниже у пациентов, отметивших хороший или отличный результат лечения, в сравнении с теми, кто оценил его как удовлетворительный или ниже (рис. 5).

Был проведен анализ факторов, которые потенциально могли влиять на мнение больных о результатах лечения. С этой целью мы сравнили число больных, давших отличную или хорошую оценку курсу ГПК, в зависимости от наличия тех или иных клинических параметров (табл. 2). Ни один из указанных факторов не оказывал существенного влияния на результат терапии, хотя определялась тенденция к меньшей эффективности лечения у лиц с избыточной массой тела и наличием «воспалительной» динамики боли (появление ее в покое и ночью).

Положительная динамика на фоне лечения ГПК отмечалась и в отношении отдельных симптомов ОА. Через 8 и 12 нед существенно снизились боль при ходьбе и в начале движения («стартовая» боль), а также число эпизодов боли, возникающей в покое и ночью (более чем в 2 раза). Пациенты стали намного реже отмечать эпизоды пробуждения ночью из-за боли, а также наличие болевых ощущений в суставах в ранние утренние часы. Также реже стали появляться жалобы, представляющие собой дескрипторы «дисфункциональной» боли, и эпизоды очень сильной боли в суставах, из-за которой невозможно продолжать движение. Число пациентов, у которых определялась припухлость коленного сустава (синовит), снизилось более чем в 2 раза. Отмечалось существенное уменьшение болезненности при пальпации в области энтезисов коллатеральных связок. Правда, динамика локальной болезненности в области «гусиной лапки» и надколенника была менее выражена, и также не отмечалось исчезновения кисты Беккера у большинства пациентов, у которых она была выявлена на момент начала лечения (табл. 3).

Переносимость ГПК была хорошей, ни один пациент не прервал лечения из-за НЯ, которые были отмечены только в двух случаях. У одной пациентки появилась локальная болезненность в области инъекции препарата, а у другой – кожная сыпь после 17-го введения ГПК. Необходимо отметить, что в последнем случае пациентка настойчиво потребовала продолжения курса инъекций, поскольку на фоне использования ГПК отметила существенное улучшение. Последующие 8 инъекций ГПК были выполнены на фоне приема антигистаминных препаратов. Это позволило устранить проявления аллергической реакции и завершить полный лечебный курс ГПК без каких-либо отрицательных последствий для здоровья пациентки.

Обсуждение

Результаты исследования ПРИМУЛА подтверждают хороший лечебный потенциал ГПК при ОА коленного сустава. К моменту завершения терапевтического курса снижение выраженности суставной боли (ВАШ) и индекса WOMAC составляло $\approx 30\%$ от исходного уровня. При этом улучшение состояния больных сохранялось и даже увеличивалось через 1 мес после прекращения инъекций ГПК, что подтверждает стойкое патогенетическое действие этого препарата.

Почти у 1/3 больных удалось полностью отменить НПВП, а еще у 1/3 – существенно снизить их суммарную необходимую дозу. Этот эффект ГПК имеет большое значение – ведь прекращение использования или снижение потребления НПВП позволяет уменьшить риск НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Следует помнить, что больные ОА в своем большинстве – люди пожилого возраста с выраженным коморбидным фоном, и это значительно повышает вероятность развития НЯ при использовании многих классов фармакологических средств [16, 17]. Так, среди пациентов, включенных в исследование ПРИМУЛА, боль-

Симптомы, %	Исходно	Через 8 нед	Через 12 нед
Боль при ходьбе	100,0	57,4*	53,0*
«Стартовая» боль	87,8	61,7	47,3*
Боль в покое	49,5	17,1*	18,7*
Боль ночью	53,9	31,2*	18,7*
Пробуждение ночью из-за боли	35,6	8,1*	4,3*
Боль при пробуждении утром	46,9	23,7*	21,2*
Признаки «дисфункциональной» боли	26,1	6,1*	4,3*
Эпизоды невозможности двигаться из-за боли	18,9	10,7	6,1
Синовит	39,1	15,4*	13,1*
Боль при сгибании колена	78,2	53,2	47,6
Боль в области «гусиной лапки»	82,6	67,3	67,3
Боли в области энтезисов боковых связок	59,1	29,1*	28,0*
Боль в области надколенника	61,3	41,2	38,3
Киста Беккера	20,8	14,7	14,7

*Достоверное отличие от исходного уровня, $p < 0,05$.

шинство имели коморбидные заболевания, прежде всего артериальную гипертензию.

Большинство пациентов (75,6%), получавших ГПК, отметили хорошую или превосходную эффективность этого препарата. Важно сказать, что субъективная оценка результатов лечения была четко взаимосвязана с объективными параметрами улучшения, такими как динамика боли (ВАШ) и индекса WOMAC. Это позволяет сделать важный для практической работы вывод: значительное облегчение боли, которое субъективно определяет пациент, четко указывает на высокую эффективность лечения ОА и должно рассматриваться как один из наиболее ценных параметров оценки ответа на терапию.

Необходимо отметить, что хороший ответ на терапию ГК был зафиксирован не во всех случаях. У ряда больных эффективность ГПК оказалась недостаточно высокой, и это потребовало продолжения постоянного приема НПВП и/или локальных инъекций глюкокортикоидов. Следует принять во внимание, что исследование ПРИМУЛА проводилось у больных ОА с длительным анамнезом заболевания, высокой активностью и неэффективностью предшествующего лечения. Поэтому едва ли приходилось надеяться на полный терапевтический успех при использовании ГПК у такой сложной категории пациентов.

Ценный результат нашей работы – подтверждение хорошей переносимости ГПК: на фоне курсового использования этого препарата НЯ возникли лишь у единичных больных, причем эти осложнения не представляли угрозы жизни пациентов и не требовали остановки лечения. Полученные нами результаты подтверждают данные выполненных ранее исследований терапевтического потенциала ГПК. Среди последних следует выделить работу V.Rejholes и соавт., которые в течение 16 лет изучали действие ГПК, сравнивая его с плацебо. В течение всего срока наблюдения курсовое использование ГПК (по 25 инъекций 2 раза в год) обеспечивало успешный контроль клинических проявлений ОА. За 10 лет средняя продолжительность боли в течение года в группе активной терапии составляла 6,9 нед, в группе контроля – 15,7 нед. Многолетнее проспективное наблюдение подтвердило структурно-модифицирующий эффект ГПК: если в группе активной терапии через 10 лет минимальная рентгенологическая стадия (I–II по Kellgren–Lawrence) сохранилась у 60% больных, то в контрольной – лишь у 29% ($p < 0,001$). Долговременное использование ГПК позволяло замедлить развитие функциональных нарушений. Так, через 10 лет в основной группе инвалидизация наступила у 11% больных, в конт-

рольной – 71,0%. Эндопротезирование было выполнено 5 и 14 пациентам соответственно [18, 19].

Симптоматический эффект ГПК подтверждается серией хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований. Например, согласно данным 12-месячного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного E.Adler и соавт. ($n=106$), число «ответчиков» на ГПК составило 64,0%, плацебо – 29,0% ($p < 0,05$) [20]. R.Gramajo и соавт. в течение 2 лет сравнивали лечебное действие повторных курсов ГПК и плацебо ($n=62$). Они показали достоверную разницу по уменьшению выраженности боли на фоне приема ГПК у больных ОА как коленного, так и тазобедренного суставов [21]. Сходный результат был получен в работе G.Katona ($n=50$): через 3 года лечения у пациентов с ОА коленного сустава в группе ГПК отсутствие или минимальная боль отмечалась у 66,7%, в группе плацебо – у 38,9% ($p < 0,05$) [22].

Весьма показательны данные российского исследования, выполненного Л.И.Алексеевой и соавт. ($n=100$). В этой работе ГПК имел явное преимущество в сравнении с контролем в отношении как анальгетического действия, так и уменьшения выраженности нарушений функции коленного сустава [23].

В нашей работе было показано позитивное действие ГПК на отдельные клинические проявления ОА. Так, использование ГПК эффективно снижало выраженность симптомов, связанных с хроническим суставным воспалением: у пациентов существенно снизилась интенсивность или исчезла боль, возникающая в покое, в ночное время и ранние утренние часы. За период наблюдения число пациентов, у которых отмечался синовит коленных суставов, снизилось с 39,1 до 13,1%, т.е. более чем в 2 раза. Этот результат дает возможность обсуждать наличие у ГПК существенного противовоспалительного действия. Данный факт подтверждает целесообразность применения ГПК при ОА, поскольку хроническое катаболическое воспаление относится к числу наиболее важных элементов патогенеза этого заболевания [24–26].

Интересным фактом представляется способность ГПК влиять на симптомы, связанные с энтезопатией. Ряд авторов считают энтезопатию одним из ключевых проявлений ранней стадии ОА [27–30]. Мы показали, что на фоне терапии ГПК наблюдается значительное уменьшение болезненности при пальпации в области энтезисов коллатеральных связок, надколенника и некоторое, не столь значимое, снижение частоты боли в области «гусиной лапки». Этот результат может считаться дополнительным

подтверждением системного позитивного влияния ГПК на состояние структур соединительной ткани, опосредованное усилением синтеза мукополисахаридов и протеогликанов, противовоспалительным действием и снижением темпов катаболических процессов.

В заключение мы можем сделать вывод, что ГПК (Румалон®) обладает хорошей эффективностью и переносимостью. Исследование ПРИМУЛА продемонстрировало значимый и быстрый обезболивающий эффект ГПК, его противовоспалительное действие и отчетливое позитивное влияние на основные симптомы ОА. Назначение инъекционной формы МДПВС имеет очевидные преимущества, поскольку больные субъективно воспринимают такое лечение как «более активное». Лечащему врачу легче следить за соблюдением назначений и оценивать результаты терапии, чем при использовании пероральных средств. ГПК можно рекомендовать при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, в том числе и у тех больных, которые не имели ответа на предшествующую терапию. С появлением в российской клинической практике ГПК (Румалон®) в арсенале современного врача появилось новое удобное и эффективное средство для лечения ОА.

Прозрачность исследования. Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Rompharm Company. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Литература/References

1. Laire PA, Canhão H, Rodrigues AM et al. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. BMC Public Health 2018; 18 (1): 472. DOI: 10.1186/s12889-018-5381-1
2. Murphy NJ, Eyles JP, Hunter DJ. Hip Osteoarthritis: Etiopathogenesis and Implications for Management. Adv Ther 2016; 33 (11): 1921–46.
3. Xie F, Kovic B, Jin X et al. Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies. Pharmacoconomics 2016; 34 (11): 1087–100.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 / Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. Zabolaeваемost boleznymi kostno-myshechnoj sistemy v Rossijskoj Federacii za 2015–2016 gg. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56 (1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 [in Russian]
5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008; 46 (4): 4–13. / Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Rasprostranennost revmaticheskikh zabolevanii v populyacijah vzoslogo naseleniya Rossii i SShA. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008; 46 (4): 4–13. [in Russian]
6. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). Фарматека. 2017; 7 (340): 40–6. / Kashevarova N.G., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Smirnov A.V. Vedushie faktory progressirovaniya osteoartrita kolennykh sustavov. Vliyanie simptomaticheskikh preparatov zamedlennogo dejstviya na techenie zabolevaniya (5-letnee prospektivnoe issledovanie). Farmateka. 2017; 7 (340): 40–6. [in Russian]

7. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. Практическая медицина. 2015; 3–2 (88): 77–83. / Alekseeva L.I. Novye podhody k vedeniyu bolnykh osteoartrrozom v realnoj klinicheskoy praktike. Prakticheskaya medicina. 2015; 3–2 (88): 77–83. [in Russian]
8. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. Semin Arthritis Rheum 2016; 45 (4 Suppl.): S3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
9. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific igG4 antibodies. J Rheumatol 2000; 27 (2): 448–54.
10. Dean D, Muniz O, Rodriguez I et al. Amelioration of lapine osteo- arthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). Arthritis Rheum 1991; 34: 304–13.
11. Vignon E, Martin A, Mathieu P et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. Clin Rheumatol 1990; 9 (3): 383–8.
12. Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. Curr Ther Res 1988; 43: 588–99.
13. Annefeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. Clin Rheumatol 1987; 6 (3): 340–9.
14. Насонова В.А. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. PMЖ. 2001; 3: 157–62. / Nasonova V.A. Diagnostika i lechenie bolnykh pozhilogo vozrasta, stradaushchikh manifestnym osteoartrrozom. RMZh. 2001; 3: 157–62. [in Russian]
15. Altman RD. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2004; 12 (Suppl. A): S69–76.
16. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2017. pii: S0049-0172(17)30564-4. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016. [Epub ahead of print]
17. Duffield SJ, Ellis BM, Goodson N et al. The contribution of musculoskeletal disorders in multimorbidity: Implications for practice and policy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017; 31 (2): 129–44. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.004
18. Rejholec V, Králová M. [Long-term treatment of coxarthrosis using Rumalon. Comparative study on 224 patients, observation period of 8 years]. [Article in German]. Z Rheumatol 1974; 33 (11–12): 425–36.
19. Rejholec V, Králová M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon® Akt Rheumatol 1984; 9: 139–48 DOI: 10.1055/s-2008-1048133
20. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. Scand J Rheumatol 1987; 16 (1): 6–11. DOI: 10.3109/03009747009165349.
21. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Curr Med Res Opin 1989; 11 (6): 366–73.
22. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. Curr Med Res Opin 1987; 10 (9): 625–33.
23. Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение Румалона при гонартрозе. Терапевтический архив. 1997; 5: 64–6. / Alekseeva L.I., Karyakin A.N., Smirnov A.V., Benevolenskaya L.I. Primenenie Rumalona pri gonartroze. Therapeutic Archive. 1997; 5: 64–6. [in Russian]
24. Mills K, Hübscher M, O'Leary H, Moloney N. Current concepts in joint pain in knee osteoarthritis. Schmerz 2018. DOI: 10.1007/s00482-018-0275-9. [Epub ahead of print]
25. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. Arthritis Res Ther 2017; 19 (1): 18. DOI: 10.1186/s13075-017-1229-9
26. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone 2012; 51 (2): 249–57. DOI: 10.1016/j.bone.2012.02.012
27. Slobodin G, Rimar D, Boulman N et al. Enteseal involvement in systemic disorders. Clin Rheumatol 2015; 34 (12): 2001–10. DOI: 10.1007/s10067-015-3068-x
28. McGonagle D, Hermann KG, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. Rheumatology (Oxford) 2015; 54 (1): 29–38. DOI: 10.1093/rheumatology/keu328
29. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-enteseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. J Rheumatol Suppl 2012; 89: 11–4. DOI: 10.3899/jrheum.120233
30. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at 'synovio-enteseal complexes' suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2007; 56 (11): 3601–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru
- Алексеева Людмила Ивановна** – д-р мед. наук, зав. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: dr.alekseeva@gmail.com
- Лила Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: amilla@mail.ru
- Макаров Сергей Анатольевич** – канд. мед. наук, зав. отд. травматологии и ортопедии, врач травматолог-ортопед ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой
- Чичасова Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
- Зонova Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ, гл. специалист-ревматолог СФО. E-mail: elena_zonova@list.ru
- Шмидт Евгения Исаковна** – ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»
- Таскина Елена Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: braell@mail.ru
- Кашеварова Наталья Гавриловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru
- Шарапова Евгения Павловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: 21161@mail.ru
- Аникин Сергей Германович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. остеоартроза, отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»
- Стребова Екатерина Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: ekaterinazapenko@gmail.com
- Азаровская Вера Владимировна** – ревматолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»

Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск

А.П.Смирнов, А.В.Сердюк, Е.А.Ковражкина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉elekov2@yandex.ru

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП) – редкое наследственное нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит отложение амилоида в периферических нервах, что ведет к аксональной дегенерации. Заболевание проявляется неуклонно прогрессирующей сенсомоторной и автономной полинейропатией. В неэндемичных областях и при отсутствии семейного анамнеза постановка диагноза может быть значительно затруднена и растягиваться на длительное время. Наиболее часто возникают диагностические трудности при дифференциальной диагностике ТТР-САП с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Представляем случай ТТР-САП у пациентки с генетически подтвержденной мутацией Phe53Leu в гене транстиретина, демонстрирующий диагностический поиск при данном заболевании.

Ключевые слова: транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, наследственный амилоидоз, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Смирнов А.П., Сердюк А.В., Ковражкина Е.А. Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 58–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.58-62

Case Reports

The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search

A.P.Smirnov, A.V.Serdyuk, E.A.Kovrazhkina✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉elekov2@yandex.ru

Abstract

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is rare hereditary degenerative disease. It is based on the deposition of amyloid in the peripheral nerves, which leads to axonal degeneration. The disease is demonstrate steadily progressing sensorimotor and autonomic polyneuropathy. In non-endemic regions and in the absence of a family history, the diagnostics is very difficult and it takes a long time. Most often it is difficult to make a differential diagnosis between TTR-FAP and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The case of TTR-FAP in a patient with a genetically confirmed mutation Phe53Leu in the gene of transthyretin shows a diagnostic search for a given disease.

Key words: transthyretin familial amyloid polyneuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, hereditary amyloidosis, differential diagnosis.

For citation: Smirnov A.P., Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A. The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 58–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.58-62

Транстиретиновый амилоидоз (АТТТ) – системное заболевание, проявляющееся внеклеточным отложением амилоида, предшественником которого является транстиретин, белок, участвующий в транспорте гормона щитовидной железы тироксина и ретинола [1–3]. До 95% транстиретина синтезируется в печени, оставшиеся 5% синтезируются сосудистыми сплетениями желудочков мозга и пигментным эпителием сетчатки глаза [2, 3]. Транстиретин является гомотетрамером, каждая субъединица которого включает 127 аминокислотных остатков и содержит β-структуру [1]. К АТТТ относят редко встречаемый старческий системный амилоидоз, развивающийся в результате возрастных изменений структуры генетически нормального транстиретина, а также наследственный амилоидоз, обусловленный мутацией гена ТТТ, состоящего из 4 экзонов и располагающегося на длинном плече хромосомы 18 [1, 4, 5]. К настоящему времени описаны более 120 мутаций гена ТТТ [1, 4]. Наиболее распространенной мутацией является точечная замена метионина на валин в 30-м положении (Val30Met) [6–8]. В результате мутации возникают конформационные изменения транстиретина, приводящие к термодинамической нестабильности тетрамера и распаду на мономеры, которые, в свою очередь, преобразуются в патологические олигомеры и формируют амилоид [1, 3, 9]. Наследственный АТТТ может проявляться в трех клинических формах: транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-

САП), транстиретиновая семейная амилоидная кардиопатия и транстиретиновый семейный лептоменингеальный амилоидоз [1, 4].

ТТР-САП является наиболее распространенным типом наследственного амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования [10, 11]. Это прогрессирующее инвалидизирующее летальное нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит отложение амилоида в эпинеургии, перинеургии, эндоневрии и кровеносных сосудах, что приводит к аксональной дегенерации соматических и вегетативных нервов [1]. При отсутствии лечения ТТР-САП приводит к летальному исходу через 7–12 лет от начала заболевания [12]. Распространенность ТТР-САП в Европе и США составляет примерно 1 на 100 тыс. человек, в эндемичных районах – Португалия, Швеция, Япония – достигает 3,8–1631 на 1 млн в отдельных субрегионах [1, 13].

Заболеванию свойственна широкая генетическая и клиническая гетерогенность. Мутация Val30Met наиболее часто ассоциирована с ТТР-САП, и ее клинические проявления наиболее изучены. В эндемичных регионах (Португалии, Бразилии, Японии) средний возраст дебюта ТТР-САП у носителей Val30Met составляет около 30 лет, но заболевание может развиваться в возрасте от 20 до 70 лет [14–16]. Основной клинической картины является прогрессирующая сенсомоторная и автономная полинейропатия, развивающаяся от дистальных участков нервов к проксимальным, начинающаяся со стоп, постепенно распространяющаяся

на нижние конечности и руки [1, 17]. Вначале поражаются тонкие слабомиелинизированные нервные волокна, проводящие болевую и температурную чувствительность. У больных развивается онемение стоп, появляется нейропатический болевой синдром. Позже страдают уже толстые миелинизированные нервные волокна, появляются двигательные расстройства, парезы, нарушается глубокая чувствительность, развивается сенситивная атаксия [1, 17]. Одновременно поражаются волокна автономной нервной системы, у больных развивается периферическая вегетативная недостаточность – прогрессирующая потеря массы тела, ортостатическая гипотензия, тазовые нарушения – нейрогенный мочевого пузыря, импотенция, гастроинтестинальные расстройства – диарея, сменяющаяся запорами [1, 14, 17, 18]. Полинейропатия носит неуклонно прогрессирующий инвалидизирующий характер, у пациентов нарушается и постепенно становится невозможной ходьба, для передвижения требуется инвалидное кресло, пациенты становятся зависимыми от посторонней помощи. Выделяют 4 стадии (0–3) ТТР-САП в зависимости от сохранности функциональных возможностей больного [1, 12, 19, 20]. При ТТР-САП развивается также поражение сердца (рестриктивная кардиомиопатия, нарушения ритма), почек (протеинурия с последующим развитием почечной недостаточности), глаз (вторичная глаукома, помутнение стекловидного тела), центральной нервной системы (эпилептические припадки, ишемические или геморрагические инсульты, когнитивные нарушения). Смерть наступает от кардиальных нарушений (сердечная недостаточность, летальные нарушения ритма), кахексии, вегетативной недостаточности, вторичной инфекции [1, 12, 21–24]. Мутации не Val30Met менее изучены в связи с более редкой встречаемостью, отличаются по клинической картине. Чаще наблюдается более поздний возраст дебюта заболевания (после 50 лет), могут вначале поражаться руки – карпальные связки, развивается двусторонний синдром карпального канала, заболевание может быть представлено только автономной полинейропатией, преимущественным поражением сердца или глаз [17, 19, 25].

Редкость ТТР-САП, гетерогенность клинической картины создает трудности в диагностике. Лучше диагностируется заболевание в эндемичных районах, при наличии у пациента положительного наследственного анамнеза [12]. В этом случае пациент сам может предположить у себя ТТР-САП и обратиться к специалисту по этому заболеванию. В неэндемичных районах в зависимости от преобладающей симптоматики (неврологической, кардиальной, офтальмологической) больные могут обращаться к разным специалистам. Вследствие недостаточной осведомленности врачей время от появления симптомов болезни до постановки диагноза может превышать 3 года [12].

ТТР-САП следует заподозрить при наличии у больного прогрессирующей сенсомоторной аксональной полинейропатии в сочетании с вегетативными расстройствами (прогрессирующая потеря массы тела, тазовые и желудочно-кишечные расстройства, ортостатическая гипотензия) и отсутствии других причин, объясняющих полинейропатию. Наиболее часто таким больным выставляют диагнозы хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), идиопатической аксональной полинейропатии, лумбального стеноза [12, 26, 27]. Ставят также диагнозы невралгической амиотрофии Шарко–Мари–Тута и болезни двигательного нейрона [12, 26]. При ошибочном выставлении диагноза ХВДП пациенты получают высокие дозы глюкокортикоидов и внутривенных иммуноглобулинов без эффекта, что тоже должно настораживать в отношении возможности ТТР-САП [7].

Инструментальные методы, используемые для объективизации поражения периферических нервов, включают электронейромиографию (ЭНМГ), количественное сенсор-

ное тестирование, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов [1, 7, 12, 15]. Также обследуют другие органы, страдающие при АТТР: сердце (электрокардиография – ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография), глаза (офтальмологический осмотр), почки (анализ мочи) [1, 12]. При выявлении сенсомоторной и автономной прогрессирующей полинейропатии следует подтвердить ее связи с АТТР. Амилоидные депозиты можно обнаружить в биоптатах икрожного нерва, слюнных желез, абдоминальной жировой ткани, слизистой прямой кишки [12, 28–31]. Биоптаты окрашивают конго красным для выявления депозитов амилоида, которые в поляризованном свете дают светло-зеленое свечение [31]. Для установления белка-предшественника амилоида необходимо иммуногистохимическое исследование [31]. Отсутствие амилоидных масс в биоптатах тканей не исключает диагноза ТТР-САП, в связи с этим морфологическое исследование должно проводиться опытным патологом, целесообразно исследовать 2–3 разных образца тканей, и требуется также генетическое исследование [1, 12, 32]. В семьях с ранее выявленной мутацией ТТР подтверждают наличие специфической мутации, в спорадических случаях рекомендовано секвенирование всего гена ТТР [4, 12].

Лечение ТТР-САП эффективно на I стадии заболевания, когда можно замедлить прогрессирование полинейропатии и увеличить выживаемость больного [4, 12]. В 1990-х годах единственным методом лечения ТТР-САП была ортотопическая трансплантация печени, способствующая 20-летней выживаемости у 55,3% пациентов [12, 33, 34]. Операция более эффективна при непродолжительном анамнезе заболевания, молодом возрасте больного, наличии мутации Val30Met, отсутствии выраженной сердечной недостаточности [34]. Устраняя основной источник мутантного транстиретина в печени, трансплантация печени, однако, не предотвращает отложение амилоида в сердечной мышце, стекловидном теле и центральной нервной системе [1, 20, 35]. При наличии у больного сопутствующей тяжелой сердечной или почечной недостаточности иногда проводятся комбинированные трансплантации – печени и сердца, сердца и почки [1, 12, 36].

В последние годы появились возможности консервативного патогенетического лечения ранних стадий ТТР-САП. Рекомендованный к применению в Европе и России на I стадии ТТР-САП тафамидис способствует стабилизации молекулы транстиретина, препятствуя распаду ее на амилоидогенные мономеры. В 18-месячном исследовании показано, что тафамидис по сравнению с плацебо способствует замедлению прогрессирования полинейропатии и стабилизации тетрамера транстиретина [37]. Аналогичным действием обладает нестероидный противовоспалительный препарат дифлунизал, в 24-месячном исследовании показано замедление на фоне его приема прогрессирования полинейропатии по сравнению с плацебо [38]. Применение дифлунизала ограничено его серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо патогенетического лечения применяется симптоматическая терапия – средства для купирования нейропатического болевого синдрома, противодиарейные средства, лечение ортостатической гипотензии, сердечной недостаточности, имплантация кардиостимулятора при нарушении ритма, витректомию при поражении стекловидного тела.

Представляем собственное наблюдение пациентки с ТТР-САП с выявленной мутацией в гене ТТР без наследственного анамнеза, демонстрирующее трудности диагностического поиска при этом редком заболевании в неэндемичном регионе.

Клинический случай

Пациентка Ч., 1955 г. р. С конца 2014 г., в возрасте 59 лет, начала отмечать нарушение походки, периодически

были падения при подъеме по лестнице. Стала возникать скованность в икроножных мышцах. В течение 4 мес похудела на 15 кг. С конца февраля 2015 г. пациентка обнаружила замедление темпа ходьбы, трудности при вставании со стула, и с октября 2015 г. затруднился подъем по лестнице без помощи рук. Обращалась к неврологу, остеопату по месту жительства. Амбулаторно проводилось лечение тиоктовой кислотой, нейромидином, осуществлялись ЭНМГ нижних конечностей (аксонально-демиелинизирующая полинейропатия), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (очаги сосудистого генеза). В октябре 2015 г. при диспансеризации изменения со стороны внутренних органов не выявлены. В связи с нарастающей слабостью в ногах, неустойчивостью при ходьбе и падениями пациентка госпитализирована в Клинику нервных болезней им. А.Я.Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», где находилась на стационарном лечении с 05.11.2015 по 23.11.2015.

При осмотре в КНБ им. А.Я.Кожевникова в соматическом статусе: правильное телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Тургор кожи сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Область суставов не изменена. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 64 уд/мин. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Ориентирована, контактна, эмоционально лабильна. Черепные нервы без патологических изменений. Симптомы орального автоматизма: хоботковый, Маринеску–Радовичи с 2 сторон. Двигательная сфера: умеренная гипотрофия мышц конечностей. Сила аксиальной мускулатуры достаточная, мышц конечностей – снижена до 3,5–4 баллов в дистальных и в меньшей степени – в проксимальных отделах. Пассивные движения в полном объеме. Тонус мышц конечностей снижен в руках и ногах. Сухожильные рефлексы низкие, симметричные. Патологические симптомы не вызываются. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга – легкая неустойчивость. Чувствительность: поверхностная (болевая и температурная) изменена по мозаичному типу с уровня колен, вибрационная чувствительность снижена с уровня гребня подвздошных костей. Суставно-мышечное чувство снижено с уровня колен. Тазовые функции не нарушены.

Данные лабораторных исследований: общий и биохимический анализы крови – в пределах нормы; лейкоцитурия и бактериурия в общем анализе мочи; RW, ВИЧ, HbsAg, HCV – отрицательно. Антинейрональные антитела в крови не обнаружены. Уровень витамина В₁₂ в крови – в пределах нормы. Исключена парапротеинемия. Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный полная, белок 0,12 г/л, глюкоза – 65 мг/%, цитоз – (6/3) 2 клетки в 1 мл³, лимфоциты – 4, нейтрофилы – 2, атипичных клеток нет.

Данные инструментальных исследований. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 уд/мин; зрительные вызванные потенциалы – в норме; соматосенсорные вызванные потенциалы – поражение быстропроводящих волокон с ног по типу снижения объема афферентации, вероятность периферического уровня, признаки центральной сенситизации. Игольчатая электромиография (ЭМГ): полученные данные не позволяют исключить невралный уровень поражения с нечеткими признаками текущего денервационного процесса в мышцах нижних конечностей. ЭНМГ: моторная аксонопатия левого срединного нерва, мотосенсорная миелінопатия правого локтевого нерва, миеліно- и аксонопатия левого малоберцового нерва, аксонопатия правого большеберцового нерва, аксономіелінопатия правого икроножного нерва.

Пациентке был поставлен диагноз вероятной ХВДП, несмотря на нормальный уровень белка в ликворе.

Проводилось лечение: грандаксин, ранитидин, Солу-Медрол – 1000 мг внутривенно капельно №5. Было реко-

мендовано продолжить прием преднизолона в дозе 1 мг/кг в сутки – 60 мг/сут в течение 2 мес с последующей коррекцией дозы под наблюдением невролога. В 1-й месяц лечения пациентка отмечала небольшую положительную реакцию на преднизолон, однако в дальнейшем слабость в конечностях нарастала, несмотря на продолжающуюся терапию.

25.01.2016 (через 2 мес после выписки) – повторно госпитализирована в КНБ им. А.Я.Кожевникова с диагнозом «прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия, предположительно паранеопластическая» (в 1995 г. проведена экстирпация матки с правым яичником по поводу миомы больших размеров, в 2012 г. – резекция тонкой кишки по поводу ангиолипофибромы).

Повторно выполнена ЭНМГ: по сравнению с исследованием от 11.2015 в двигательных волокнах срединного нерва возникли признаки миелінопатии,росло аксональное поражение чувствительных волокон локтевого и двигательных и чувствительных волокон нервов ног.

Проводилось лечение: Метипред 36 мг утром с постепенным снижением дозы, азатиоприн 50 мг, Сермион, Актотегин, церебролизин, пирасетам. За время лечения в стационаре отмечалась небольшая положительная динамика в виде уменьшения неустойчивости при ходьбе и уменьшения гипестезии в голених и стопах. Пациентка оставалась нетрудоспособной из-за выраженного двигательного дефицита в ногах.

08.02.2016 было отмечено появление кашля и мокроты с прожилками крови. На рентгенограммах грудной клетки в нижних долях обоих легких были выявлены участки инфильтрации, больше справа. Изменения на компьютерной томографии (КТ) могли соответствовать пневмонии. Пациентка была переведена в пульмонологическое отделение Городской клинической больницы №3, где находилась с 11.02.2016 по 01.03.2016 с диагнозом «интерстициальное заболевание легких – криптогенная организирующаяся пневмония, леченная глюкокортикоидами и цитостатиками, респираторный бронхит; прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия (паранеопластическая?)». Проводилась терапия левофлоксацином по 500 мг/сут 14 дней, Метипредом – 32-28-24-20 мг/сут, азатиоприном по 100–150 мг/сут. Рекомендован длительный прием Метипреда по 8 мг ежедневно и азатиоприна по 50 мг 3 раза в день.

Однако после стационара у пациентки появились отеки нижних конечностей, жжение в стопах, стала ходить с односторонней опорой. Азатиоприн и Метипред были отменены.

Обследование было продолжено амбулаторно. Проводился онкопоиск, не выявивший первичной опухоли. КТ брюшной полости – гепатомегалия и добавочная доля селезенки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы – диффузные изменения щитовидной железы, узловое образование в правой доле. Маммография – остаточные явления фиброзно-кистозной мастопатии. Эзофагогастродуоденоскопия: микотическое поражение слизистой пищевода, недостаточность кардии, аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и поверхностный гастрит. Сцинтиграфия костей скелета – без патологии. При УЗИ вен нижних конечностей выявлена проходимость глубоких и подкожных вен ног без признаков клапанной несостоятельности. При МРТ грудного отдела позвоночника выявлены признаки остеохондроза.

С начала мая 2016 г. пациентка стала ходить с опорой на ходунки, в связи с чем была госпитализирована в Научный центр неврологии, где находилась на лечении с 24.05.16 по 22.06.2016 с диагнозом «полинейропатия; системное заболевание соединительной ткани?».

Вновь проведена ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей. Проводящая функция двигательных волокон

срединных и локтевых нервов с двух сторон не нарушена, отмечаются нарушения проведения по чувствительным волокнам указанных нервов. В ногах (вероятно, из-за выраженного отека) нет ответа во всех исследуемых нервах. При проведении игольчатой ЭМГ выявлены признаки денервационно-реиннервационного процесса.

Данные лабораторных исследований: общий анализ – тромбоцитопения; общий анализ мочи – бактериурия; биохимический анализ крови – гиперхолестеринемия, гипокалиемия. С-реактивный белок – норма, ревматоидный фактор – норма, витамин В₁₂ и фолиевая кислота в крови – норма. Антинуклеарный фактор (ANA screen) – 5,80 (повышен), антитела к цитоплазме нейтрофилов 0,2 Ед (норма), антитела к двуспиральной ДНК – 7–7,60 Ед/мл (норма), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – 2,60 МЕ/мл (норма). Консультация терапевта «бактериурия; нефритический синдром?».

Рекомендована консультация ревматолога для исключения системного заболевания соединительной ткани. 16.08.2016 пациентка обратилась в НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой, где были выявлены гиперпродукция ANA (1:320), aRo>200 (норма до 25) и умеренное снижение С4 до 0,6 (норма 0,9–1,6), стоматолог выявил паренхиматозный паротит со снижением секреции 3-й степени, офтальмолог диагностировал гипокальциемию 1–2-й степени. Была рекомендована терапия высокими дозами внутривенного человеческого иммуноглобулина.

23.08.2016 в НЦН назначено лечение человеческим иммуноглобулином (Октагам) внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней. 05.09.2016 пациентка консультирована в Московском миастеническом центре, где вновь был рекомендован курс лечения человеческим иммуноглобулином в суммарной дозе 100 г препарата.

С 07.11.2016 по 14.11.2016 находилась на лечении в НЦН с диагнозом «ХВДП, ассоциированная с синдромом Шегрена». Пациентка проходила курс иммуноглобулина по назначенной схеме. Проводимая иммуносупрессивная, иммуномодулирующая и метаболическая терапия не оказала должного эффекта.

Через 7 мес, 14.06.2017, в НЦН была проведена биопсия икроножного нерва. Заключение: описанная морфологическая картина более всего соответствует хронической аксональной полинейропатии с признаками васкулита. Повышенная пролиферация шванновских клеток предполагает аксональную регенерацию. Окраска конго красным отрицательная. Таким образом, биопсия нерва выявила аксональную полинейропатию – нехарактерную для ХВДП картину. Несмотря на отсутствие милоидных депозитов в нерве, пациентка обратилась к генетику для выявления мутаций в гене транстиретина.

Результаты проведенного генетического анализа от 05.10.2017: проведено исследование всей кодирующей последовательности областей экзон-интронных соединений гена TTR, ответственного за развитие наследственного амилоидоза. В результате анализа в экзоне 2 гена TTR выявлен патогенный вариант с.157T>C9 (Phe53Leu; p.F53L; устаревшее название мутации – Phe33Leu) в гетерозиготном состоянии. Диагноз «наследственный амилоидоз» молекулярно-генетическими методами подтвержден.

В дальнейшем пациентка консультирована в НЦН и консилиумом специалистов-неврологов. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие, трофические изменения кожи кистей рук и стоп. Частота дыханий 16 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. Стул со склонностью к запорам. В неврологическом статусе менингеальных и общемозговых знаков нет. Черепные нервы интактны. Отмечается вялый тетрапарез: в руках проксимально 4 балла, дистально – 3 балла, в ногах проксимально 2 балла, дистально – плегия. Сухожильная арефлексия, диффузная мышечная

гипотония. Чувствительность нарушена по полиневритическому типу с преобладанием расстройств глубокой чувствительности в пальцах кистей и стоп, вегетативно-трофические изменения кожи конечностей, диффузный гипогидроз. Ортостатическая гипотензия не выражена. Тазовые функции контролирует. Выполнение координаторных проб ногами невозможно, в руках интенции нет.

Заключение: у пациентки имеет место ТТР-САП. Неврологический фенотип. Пациентке по жизненным показаниям назначен препарат Виндакель (международное непатентованное наименование тафамидис) в дозировке 20 мг/сут пожизненно.

Генетический анализ проведен взрослым детям пациентки, на момент обследования здоровым. Та же мутация гена TTR (Phe53Leu) выявлена у сына пациентки, у дочери не обнаружена.

Обсуждение

Представлен случай генетически подтвержденной ТТР-САП, дебютировавшей на 60-м году жизни у пациентки в неэндемичном (жильница Москвы) регионе, без наследственного анамнеза. Выявлена редкая мутация Phe53Leu, не свойственная регионам с наибольшей распространенностью ТТР-САП Val30Met. Длительный – 3-летний – период постановки диагноза демонстрирует обычные диагностические трудности при данной патологии.

У пациентки развивается сенсомоторная полинейропатия, распространяющаяся «снизу вверх», дебютировавшая нарушениями походки, неуклонно прогрессирующая и приводящая в конечном итоге к инвалидизации (опора сначала на трость, потом на ходунки, еще позже – передвижение на коляске). ЭНМГ указывает на преимущественно аксональный тип поражения сенсорных и моторных нервных волокон (изменения углубляются при обследованиях в динамике), в ликворе не выявляется повышенного уровня белка, тем не менее пациентке «по клинике» выставляется диагноз ХВДП и назначается иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, цитостатики), не принесшая эффекта. Проводится всестороннее обследование для выявления причины прогрессирующей полинейропатии – тщательное общесоматическое обследование, анализ крови на содержание В₁₂ и фолиевой кислоты, онкопоиск для исключения паранеопластического генеза, обследование у ревматолога для выявления системного заболевания соединительной ткани. В результате выявляются неспецифические изменения (повышенные уровни ANA и aRo), гипосекреция слезы и слюны (возможно, в результате свойственного ТТР-САП поражения вегетативных волокон иннервирующих железы нервов), что трактуется как синдром Шегрена, а полинейропатия – как ассоциированная с ним. Назначенные курсы лечения внутривенным человеческим иммуноглобулином также не дают эффекта. Для выявления формы полинейропатии проводится биопсия нерва, выявившая аксональный характер поражения и не обнаружившая характерной для ХВДП картины. При окраске конго красным не выявлено амилоидных отложений, что не исключает диагноз амилоидоза, так как методика не обладает высокой чувствительностью, и требуются повторные биопсии, достаточная квалификация патолога и молекулярно-генетическое исследование, которое и было проведено.

В результате, несмотря на тщательное и всестороннее обследование, окончательный диагноз ТТР-САП выставлен при значительной прогрессии полинейропатии – тетрапарез, арефлексия, грубые чувствительные нарушения, присоединение вегетативных расстройств (трофические изменения кожи, гипогидроз, гипотония). На этой стадии эффективность лечения может быть недостаточной, требуется дальнейшее наблюдение для ее оценки. При выявлении наследственного амилоидоза также требуется до-

обследование у кардиолога (тем более что у пациентки присутствуют отеки на ногах и гепатомегалия, которые могут быть проявлением, в том числе, сердечной недостаточности). Поражения почек (кроме бактериурии) и глаз (кроме гиполакримии), свойственных отложению амилоида, у больной не выявлено.

Таким образом, приведенный пример демонстрирует необходимость настороженности в отношении наследственного амилоидоза даже в неэндемичных районах. Учет всех особенностей заболевания – преимущественно аксонального характера поражения периферических нервов, отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии, присоединения вегетативных нарушений – должен помочь в дифференциальной диагностике с ХВДП и ускорить направление больных на биопсию (для уточнения морфологии поражения нерва и выявления отложений амилоида) и молекулярно-генетическое исследование (для выявления мутаций в гене TTR).

Литература/References

1. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И. Транстретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. / Zinov'eva O.E., Safulina E.I. Transtretinovaia amiloidnaia polineuropatiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [in Russian]
2. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36: 411–23.
3. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of therapeutic strategies of ameliorate the transthyretin amyloidosis. *Curr Pharm des* 2008; 14 (30): 3219–30.
4. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (9): 1036–43.
5. Barreiros AP, Galle PR, Otto G. Familial amyloid polyneuropathy. *Diag Dis* 2013; 31 (1): 170–4.
6. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Trans Res* 1983; 102 (4): 590–603.
7. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurology* 2011; 10 (12): 1086–97.
8. Cruz MW, Schmidt H, Botteman MF et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid* 2017; 24 (1): 109–10.
9. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J* 2007; 274 (7): 1637–50.
10. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Eng J Med* 1997; 337: 898–909.
11. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69: 693–8.
12. Adams D, Suhr OB, Hund E et al. European Network for T-F. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl. 1): S14–26.
13. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid* 2017; 24 (1): 111–2.
14. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057–62.
15. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicals. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
16. Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014; 3: 19.
17. Benson MD et al. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996; 3: 44–56.
18. Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, Ito N. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: a correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci* 1987; 79 (1): 129–39.
19. Зиновьева О.Е., Умари Д., Солоха О., Яхно Н. Амилоидная невропатия у пациента с транстретиновым семейным амилоидозом. *Неврол. журн.* 2016; 5: 305–12. / Zinov'eva O.E., Umari D., Solokha O., Iakhno N. Amiloidnaia nevropatiia u patsienta s transtretinovyim semeinyim amiloidozom. *Nevrol. zhurn.* 2016; 5: 305–12. [in Russian]
20. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 119: 129–39.
21. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005; 65 (7): 1051–6.
22. Algarrondo V, Dinanian S, Juin C et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1069–75.
23. Rousseau A, Kaswin G, Adams D et al. Ocular involvement in familial amyloid polyneuropathy. *J Fr Ophtalmol* 2013; 36: 779–88.
24. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1337–46.
25. Sousa A, Andersson R, Drugge U et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Human heredity* 1993; 43 (5): 288–94.
26. Adams D, Lorezon P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 564–72.
27. Adams D, Lorezon P, Theaudin M et al., French Network for FAP. Regional difference and similarity of familial amyloid polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012; 19: 61–4.
28. Do AB, Coelho T, Sousa A, Guimaraes A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid* 2009; 16: 232–8.
29. Westermark P. Subcutaneous adipose tissue biopsy for amyloid protein studies. *Methods Mol Biol* 2012; 849: 363–71.
30. Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci* 1966; 251: 501–6.
31. Picken MM, Westermark P. Amyloid detection and typing: summary of current practice and recommendations of the consensus group. *Amyloid* 2011; 18: 48–50.
32. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 69: 159–78.
33. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113–6.
34. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–54.
35. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplant. *Amyloid* 2007; 14: 277–82.
36. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid* 2006; 13: 143–53.
37. Coelho T, Maia LF, Martins da SA et al. Tadamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
38. Berk JL, Suhr OB, Obici L et al., Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2658–67.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнов Андрей Павлович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Сердюк Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: elokov2@yandex.ru

Оценка эффективности препарата Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани

С.Н.Лунева[✉], Н.В.Сазонова, Л.В.Мальцева, Е.Л.Матвеева

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А.Илизарова» Минздрава России. 640014, Россия, Курган, ул. М.Ульяновой, д. 6

[✉]luneva_s@mail.ru

Актуальность. Главной задачей в лечении начальных стадий остеоартрита является поиск подходов медикаментозной терапии, которые обоснованы патогенетически. Важная роль воспалительного и деструктивного компонентов в развитии этого заболевания обуславливает необходимость изучения эффективности действия современных комбинированных препаратов-хондропротекторов.

Цель – оценка эффективности и безопасности комбинированного симптоматического препарата с замедленным действием для лечения остеоартрита Терафлекса® на основании клинических симптомов, данных объективного обследования и биохимических показателей обмена соединительной ткани.

Материалы и методы. В образцах сыворотки крови и мочи 44 пациентов (22 пациента со стандартной методикой лечения в комплексе с препаратом Терафлекс® и 22 пациента со стандартной методикой лечения, не включающей данный препарат) определяли биохимические показатели деградации матрикса соединительной ткани и показатели электролитов. Также больным выполняли рентгенологические исследования и проводили оценку функциональной выраженности остеоартрита и болевого синдрома.

Результаты. Эффективность терапии препаратом Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита показана с позиций его влияния на структуру и метаболизм суставного хряща. Проведенные биохимические исследования сыворотки крови и суточной мочи больных позволили установить, что при применении препарата Терафлекс® нормализуются показатели обмена биополимеров соединительной ткани. Изучение клинико-рентгенологических результатов лечения препаратом Терафлекс® больных остеоартритом свидетельствует о положительном эффекте его применения уже в ближайшие сроки.

Выводы. Проведенное исследование доказало симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата, отраженное в сонографических и рентгенологических характеристиках суставного хряща и субхондральной кости. Улучшение биохимических показателей обмена соединительной ткани позволяет рекомендовать препарат в терапии начальных стадий остеоартритного процесса.

Ключевые слова: остеоартрит, заболевания суставов, симптоматические препараты с замедленным действием для лечения остеоартрита, комбинированные препараты, глюкозамин, хондроитин сульфат, терапия.

Для цитирования: Лунева С.Н., Сазонова Н.В., Мальцева Л.В., Матвеева Е.Л. Оценка эффективности препарата Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 63–70. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.63-70

Journal Article

Effectiveness of Theraflex® evaluation in early stages of osteoarthritis treatment and its influence on articular cartilage structure and metabolism

S.N.Luneva[✉], N.V.Sazonova, L.V.Malceva, E.L.Matveeva

G.A.Ilizarov Russian Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 640014, Russian Federation, Kurgan, ul. M.Ulyanovoi, d. 6

[✉]luneva_s@mail.ru

Abstract

Rationale. The main concern of early stages osteoarthritis treatment is finding pathogenetically justified medications. An important role of inflammatory and destruction components in the disease development induces necessity for modern combined cartilage protectors effectiveness study.

Objective. To evaluate effectiveness and safety of combined symptomatic medication with delayed effect Theraflex® use in osteoarthritis treatment according to clinical symptoms, physical examination, and biochemical tests of connective tissue metabolism parameters.

Materials and methods. Biochemical values of connective tissue matrix destruction and electrolytes values were evaluated in serum and urine samples of 44 patients (22 patient from group 1 in whom standard treatment combined with Theraflex® was used and 22 patients in whom only standard treatment was used). Also X-ray imaging was performed and functional severity of osteoarthritis and pain syndrome were evaluated.

Results. Effectiveness of Theraflex® use in early stages of osteoarthritis treatment was shown from the perspective of its influence on articular cartilage structure and metabolism. The conducted biochemical studies of serum and 24-hour urine allowed to establish that after Theraflex® use the connective tissue biopolymers metabolism parameters return to normal. The study of clinical and radiological results of Theraflex® use in osteoarthritis patients indicates its positive effect after short term use.

Conclusions. The conducted study proved symptom- and structure-modifying drug effect of the medication that was shown in sonographic and radiologic characteristics of articular cartilage and subchondral bone. Improvement of connective tissue metabolism biochemical characteristics allows us to recommend the medication use in early stages osteoarthritis treatment.

Key words: osteoarthritis, arthropathy, symptomatic medications with delayed effect for osteoarthritis treatment, combination drug, glucosamin, chondroitin sulphate, therapy.

For citation: Luneva S.N., Sazonova N.V., Malceva L.V., Matveeva E.L. Effectiveness of Theraflex® evaluation in early stages of osteoarthritis treatment and its influence on articular cartilage structure and metabolism. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 63–70. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.63-70

Введение

Нарушение в функционировании суставов является проблемой, с которой рано или поздно сталкивается подавляющее большинство людей. В начальных стадиях болезни можно рассчитывать на эффект от консервативного лечения, но болезнь, как правило, диагностируется поздно, когда налицо деформации сустава, нарастание болевого синдрома и нарушение статико-динамической функции [1, 2]. Зачастую это происходит потому, что до сих пор сохраняется ошибочное мнение, будто воспалительными и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов страдают в основном лица пожилого и старческого возраста. Однако в последнее время заболевания суставов значительно «помолодели», они регистрируются у 0,1% в возрасте до 19 лет, 0,2% – моложе 29 лет, 3,5% – до 39 лет, а у пациентов старше 50 лет их число резко увеличивается, при этом появляются тяжелые стадии (III–IV) у лиц трудоспособного возраста [3, 4]. Многие исследователи выявляют тенденцию роста количества суставных заболеваний как в отдельно взятых регионах, так и в целом в России. Наибольший рост наблюдается среди воспалительно-дегенеративных заболеваний крупных суставов.

Среди всех ревматических болезней наиболее часто встречается остеоартрит (ОА) различной этиологии, распространенность которого в последние десятилетия неуклонно увеличивается. По данным В.А.Насоновой [5], патология крупных суставов у лиц пожилого возраста, к которым относят 60–74-летних (по классификации Всемирной организации здравоохранения), стала привлекать к себе внимание из-за увеличения доли людей старше 60 лет во всех развитых странах мира, включая Россию. Прогнозируются увеличение заболеваемости ОА в трудоспособном возрасте, а также рост заболеваемости в детском и подростковом возрасте – «омоложение ОА» [6]. Все эти составляющие обуславливают дальнейший рост заболеваемости данной патологией как в абсолютных, так и в относительных величинах.

Основная цель медикаментозной коррекции ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни больных. Различные рекомендации по коррекции воспалительных и дегенеративно-дистрофических поражений суставов включают в себя разнообразные фармакологические и нефармакологические методы. Простые анальгетики, часто используемые при ОА, наименее приемлемы, так как не действуют на патогенетические звенья патологического процесса, что нивелирует их эффект. Назначение миорелаксантов при ОА, обусловленное патогенетически, может ухудшить координацию движений больного [7]. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов в пораженный сустав показаны при ОА не чаще 2 раз в год. Основными группами фармакологических препаратов в лечении ОА остаются нестероидные противовоспалительные препараты и симптоматические препараты с замедленным действием (СПЗД) для лечения ОА. Комбинированные СПЗД, в противовес препаратам на основе гиалуроновой кислоты, не требуют внутриакулярного введения, что само по себе является травматичной и болезненной процедурой. Однако оценка эффективности применения СПЗД сложно поддается анализу и требует учета биохимических показателей метаболизма артикулярных и параартикулярных тканей с учетом прижизненной оценки толщины и структуры хряща.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комбинированного СПЗД Терафлекс® на основании клинических симптомов, данных объективного обследования и биохимических показателей обмена соединительной ткани.

Материалы и методы

Для исследования эффективности и безопасности комбинированного СПЗД Терафлекс® проведено рандомизированное проспективное клиничко-лабораторное обследование 44 больных с заболеваниями суставов, что соответствовало коду M17 (гонартроз или артроз коленных суставов) Международной классификации болезней 10-го пересмотра, преимущественно I–II стадии по Kellgen–Lawrence. Согласно критериям включения, в исследование включены лица с высокой комплаентностью в возрасте от 20 до 65 лет с нормальной функцией экскреторных органов. По критериям исключения в исследование не включались лица с новообразованиями, аллергическими, соматическими, обменными или другими ревматическими заболеваниями, асептическим некрозом, хирургическими вмешательствами на коленном суставе, непереносимостью исследуемого препарата.

Пациенты были рандомизированы на две группы случайным методом. Первую (основную) группу составили 22 пациента (7 пациентов – I стадия, 15 пациентов – II стадия заболевания) в возрасте 21–65 лет, которым было проведено консервативное лечение ОА, включающее инактивацию болевого синдрома. В основу методики «стандартной» терапии положен приказ Министерства здравоохранения и социального развития №123 от 11.02.2005 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами». Всем пациентам 1-й группы в комплексе с консервативным лечением был назначен препарат Терафлекс® по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение первых 3 нед, затем по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. Во 2-ю (контрольную) группу были включены 22 пациента в возрасте 20–63 лет (8 пациентов – I стадия, 14 пациентов – II стадия заболевания), получающие аналогичное 1-й группе лечение, однако не включающее СПЗД.

Оценка результатов лечения проводилась по следующей системе:

- отличный результат: значительное уменьшение индекса Лекена, более чем на 3 балла с переходом в более легкую степень выраженности ОА, купирование или уменьшение болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до 0, по суммарной вербально-рейтинговой шкале (NRS) – до 1, полная удовлетворенность больного результатом лечения;
- хороший: уменьшение индекса Лекена на 3 балла, значительное уменьшение болевого синдрома по ВАШ до 3, суммарная NRS – до 2, удовлетворенность больного результатом лечения;
- удовлетворительный: незначительное уменьшение индекса Лекена, менее чем на 3 балла, уменьшение болевого синдрома по ВАШ, суммарная NRS – до 3, частичная удовлетворенность больного результатом лечения;
- неудовлетворительный: сохранение на прежнем уровне или увеличение индекса Лекена, болевого синдрома, неудовлетворенность больного результатом лечения.

Оценку симптомов проводили до и после окончания лечения препаратом Терафлекс®. Показатели оценивались в коленном суставе при одностороннем гонартрозе и в целевом суставе – при двустороннем гонартрозе.

Рентгенологическое исследование пораженных суставов в прямой и боковой проекции проводили на рентгеновских аппаратах: Clinomat Pixel HF 650 (ItalRay, Италия) и «РЕНЕКС-50-6-2МП» (НПП «Гелиомед», Россия). У части пациентов в динамике было выполнено исследование на компьютерном томографе Somatom AR.HP (Siemens, Германия). Поскольку компьютерная томография (КТ) проводилась не всем пациентам, включенным в исследование, ее результаты подвергались частичной статистической обработке: расчет средних значений и интраиндивидуальное сравнение.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ), которое проводили с помощью ультразвуко-

вого аппарата Sonoline SI-450 (Siemens, Германия), работающего в режиме реального времени с использованием датчика с частотой 7,5 МГц, в положении больного лежа на спине. Изучали толщину капсулы сустава, плотность хрящевой губы, контуры бедренной и большеберцовой кости, измеряли величину суставной щели, толщину гиалинового хряща.

До начала исследований и по окончании курса лечения всем пациентам было проведено необходимое лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением белка и белковых фракций, мочевины, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной и кислой фосфатаз, уровня кальция, фосфора, магния, хлоридов. Для характеристики хрящевого метаболизма нами проведено лабораторное исследование сыворотки крови и суточной мочи испытуемых. Контроль над течением патологического процесса в хрящевой ткани осуществляли, определяя в биологическом материале маркеры деградации органического матрикса ткани – количество общего и свободного гидроксипролина, гексуроновых кислот (ГУК) [8], гексоз [9], сульфатной серы [10, 11], сиаловых кислот (СК) [12], гексозаминов (ГА) [13] и вычисляя соотношения: сульфат/ГУК, гексозы/ГУК, ГУК/ГА.

О содержании электролитов в сыворотке крови судили, определяя содержание общего кальция и хлоридов, неорганического фосфата – по образованию молибдатоммунийного комплекса с малахитовым зеленым [14]. Изучаемые показатели биологических жидкостей организма сравнивали с аналогичными значениями крови и суточной мочи 20 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 58 лет.

Результаты исследований обработаны непараметрическими методами вариационной статистики, применяемыми для малых выборок. Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$). Для сравнения показателей в двух независимых группах они были проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка и выскакивающие варианты по критерию Тью–Мура; был использован непараметрический W-критерий Вилкоксона для независимых выборок [15, 16].

Результаты и обсуждение

Мы провели оценку функциональной выраженности степени ОА и болевого синдрома по ВАШ и NRS (табл. 1). Непосредственно сразу после лечения уменьшение индекса Лекена наблюдалось в обеих группах больных. Динамика шкалы ВАШ показала, что после лечения наиболее выраженное уменьшение болевого синдрома наблюдалось в группе больных, проходивших стандартную консервативную терапию совместно с приемом Терафлекса. Так, при анализе боли по ВАШ до начала лечения средний показатель составил $5,2 \pm 1,4$, после окончания лечения (спустя 3 мес от начала лечения) – $1,9 \pm 1,0$ балла. По NRS боль в покое составляла 1 ± 1 , боль при движении – 3 ± 1 , ночная боль – 2 ± 2 , после лечения – $0,1 \pm 1,0$ балла соответственно. Функциональный индекс тяжести ОА по Лекену был 13 ± 3 , через 3 мес от начала лечения – 8 ± 4 . На протяжении всего периода лечения пациенты отмечали улучшения состояния, связанное с купированием болевого синдрома и увеличением объема движения.

Сонографические исследования, проведенные до и после лечения, показали, что до лечения у 7 (32%) больных определялось наличие свободной жидкости в полости сустава. Синовиальная оболочка была утолщена до 8–17 мм (в среднем $12,0 \pm 2,2$ мм). Контур кости имел глыбчатую структуру. Субхондральный слой был утолщен умеренно до 2,0–2,8 мм. Гиалиновый хрящ у всех больных визуализировался участками от 0,7 до 1,2 мм. После курса лечения

Рис. 1. Сонографическое исследование коленных суставов больного К.А. (53 года), II стадия ОА: а – до применения, б – после применения препарата Терафлекс®. Отмечается положительная динамика высоты суставного хряща и суставной щели на фоне лечения.

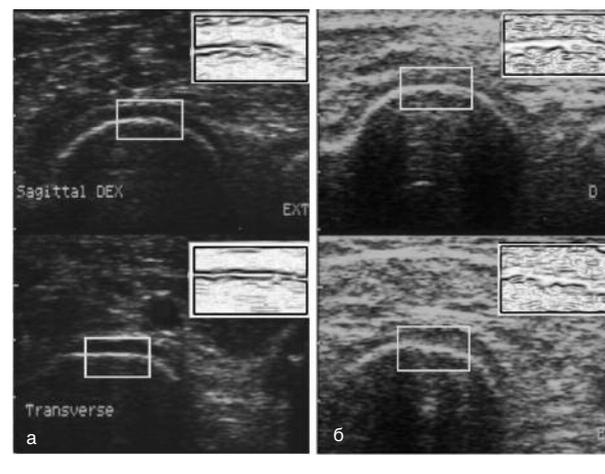
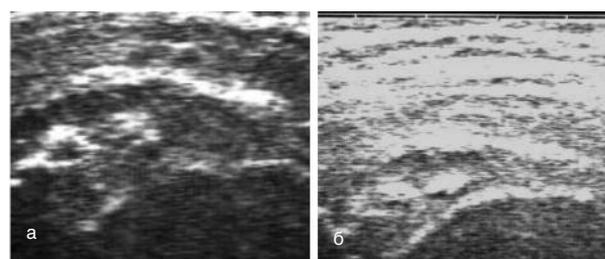


Рис. 2. Сонографическое исследование суставов больного Л.Н. (51 год), II стадия ОА: а – до применения, б – после применения препарата Терафлекс®. До лечения в структуре субхондрального слоя бедренной кости и хрящевой губы сустава определялись кисты. При проведении исследования после лечения контур суставной поверхности бедренной кости – непрерывный, в структуре хрящевой губы – гиперэхогенные включения (признаки организации кисты).



препаратом Терафлекс® у всех больных улучшилась структура суставной губы, и, наряду с купированием болевого синдрома, кисты исчезали или существенно уменьшались в размерах, снижался показатель плотности фиброзно-хрящевого кольца на 10 ± 1 усл. ед., наблюдалось увеличение высоты суставного хряща и суставной щели под воздействием препарата (рис. 1).

У 1 больного из 7 сохранялись признаки хронического синовита, не сопровождающегося наличием боли, капсула сустава была утолщена и составляла 17,5 мм, синовиальная оболочка оставалась повышенной эхоплотности. У больных с наличием кисты хрящевой губы определялась более выраженная положительная динамика, чем при наличии кист в области суставной поверхности кости. При проведении исследования после лечения контур суставной поверхности бедренной кости был обозначен как непрерывный, субхондральный слой повышенной эхоплотности, кисты не определялись. В структуре хрящевой губы были отмечены гиперэхогенные включения (признаки организации кисты; рис. 2).

Субхондральный слой у больных с кистами хрящевой губы определялся более четко, толщина его в среднем составила $1,8 \pm 0,3$ мм. Положительная динамика в отношении контура хряща и хрящевой ткани наблюдалась у всех больных. Таким образом, прием препарата Терафлекс® способствовал восстановлению непрерывного контура суставной поверхности коленного сустава.

Рентгеноанатомические изменения в коленном суставе сопровождались рентгеноморфологическими проявле-

Методы лечения*	Индексы	До лечения	После лечения
С применением препарата Терафлекс® (n=22)	Лекена	13±3	8±4
	ВАШ	5,2±1,3	1,9±1,0
	NRS п/д/н	1/3/1	0/1/0
Без применения препарата Терафлекс® (n=22)	Лекена	13±3	8±4
	ВАШ	5,2±1,4	2,9±1,3
	NRS п/д/н	1/3/2	0/1/0

*п/д/н – оценка боли в покое/боли при движении/ночной боли.

Показатели	Контроль (n=20)	До лечения		После лечения	
		с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)	с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)
Гидроксипролин общий	3,28±0,11	3,43±0,08*	3,46±0,07*	3,31±0,07	3,06±0,05**
Гидроксипролин свободный	0,29±0,1	0,25±0,13	0,24±0,09	0,27±0,06	0,28±0,06
Щелочная фосфатаза	2,80±0,04	2,59±0,06	2,64±0,05	2,79±0,08	2,90±0,03**
Кислая фосфатаза	0,52±0,02	0,67±0,01*	0,64±0,01*	0,60±0,01*	0,43±0,01**

*результаты, отличающиеся от группы больных, леченных без применения препарата Терафлекс®, с уровнем значимости $p \leq 0,05$;
**результаты, отличающиеся от контрольных, с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Показатели	Контроль (n=20)	До лечения		После лечения	
		с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)	с применением препарата Терафлекс® (n=22)	без применения препарата Терафлекс® (n=22)
Кальций	6,22±0,21	6,19±0,5	6,15±0,4	6,14±0,70	6,16±0,13
Фосфор	31,30±2,06	32,20±2,32	31,61±1,66	29,10±1,00	30,15±1,05
Магний	2,04±0,06	1,85±0,15	1,93±0,22	1,96±0,07	2,04±0,05
Гидроксипролин свободный	0,12±0,01	0,17±0,04*	0,15±0,02*	0,12±0,05	0,12±0,02

*результаты, отличающиеся от контрольных, с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

ниями, в частности, изменением плотности костной ткани и структуры гиалинового хряща, характерной перестройкой мышечков бедренной и большеберцовой костей, надколенника, которые при исследовании методом КТ выявляются гораздо раньше и могут быть критериями диагностики ранних стадий ОА. Так, диагностически значимым для ОА коленных суставов ранних стадий является регистрируемое уменьшение высоты суставной щели по мультипланарной реконструкции (MPR) до 0,32–0,37 см. Характерными признаками количественного изменения плотности хрящевой ткани у больных ОА являются общее снижение плотности гиалинового хряща мышечков бедренной и большеберцовой кости и постепенное повышение плотности хрящевой ткани, покрывающей медиальный мыщелок большеберцовой кости.

У пациентов из группы, принимавшей препарат Терафлекс®, которым в динамике была проведена КТ, также отмечалась тенденция к восстановлению хрящевой ткани, однако лимитированное время наблюдения и частичный объем выборки не позволяли проследить такие изменения в полной мере. По данным КТ коленных суставов после лечения препаратом Терафлекс® отмечались улучшение структуры гиалинового хряща и увеличение его рентгенологической плотности, что свидетельствовало о положительной метаболической перестройке хрящевой ткани и восстановлении репаративных процессов (рис. 3).

Высота суставной щели оставалась сниженной, но в среднем на 20% приблизилась к норме.

Результаты клинико-лабораторных исследований пациентов сопоставлялись с результатами, полученными при лечении аналогичных больных, которым препарат Терафлекс® не назначался (табл. 2, 3; рис. 4, 5). Приведенные сведения свидетельствуют о том, что после применения Терафлекса изменились показатели обмена соединительной ткани. У больных, получавших препарат, отмечено наступление метаболических изменений, характеризующих сдвиг баланса между катаболическими и анаболическими процессами в сторону преобладания последних.

Дополнительные лабораторные исследования крови больных ОА до лечения выявили значимые изменения показателей обмена соединительной ткани. Увеличение содержания в крови неорганических сульфатов превосходило норму в 5,5 раза (на 456%) на фоне незначительного уменьшения уровня ГУК на 5%, таким образом, степень сульфатирования гликозаминогликанов увеличивалась более чем в 5 раз, при этом экскреция неорганических сульфатных производных и ГУК была ниже нормальных значений, а соотношение сульфатов и ГУК превышало норму в 1,4 раза (см. рис. 4). Указанные изменения являлись отражением дисбаланса процессов обмена серы в организме больных ОА. Повышение соотношения гексозы/ГУК на 45% свидетельствовало о преобладании в

Рис. 3, а. Компьютерная томография коленных суставов больного С.Н. (44 года), II стадия ОА до применения препарата Терафлекс®.

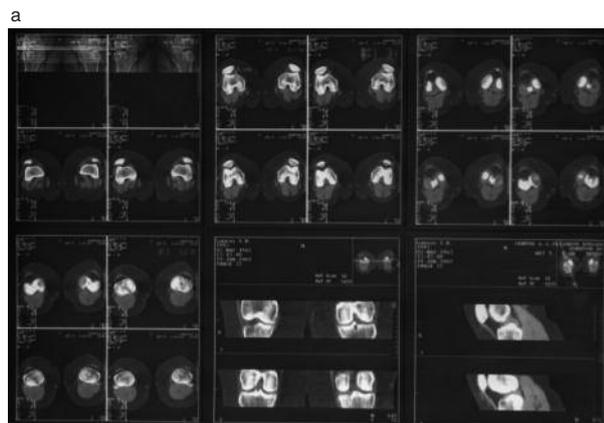
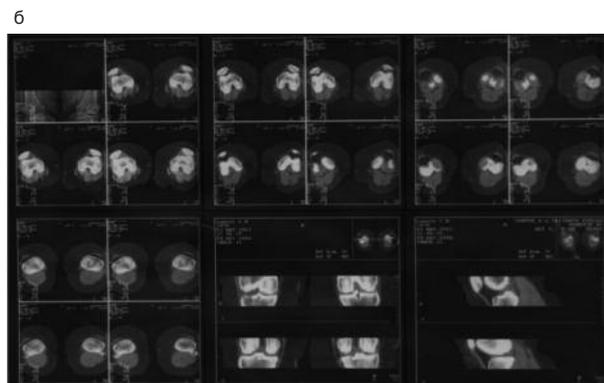


Рис. 3, б. Компьютерная томография коленных суставов больного С.Н. (44 года), II стадия ОА после применения препарата Терафлекс®. Отмечается улучшение структуры гиалинового хряща как свидетельство метаболической перестройки хрящевой ткани.



соединительной ткани протеогликанов и указывало на изменение соотношения между гликопротеидами и протеогликанами в сторону преобладания первых (см. рис. 4). Такие изменения нашли отражение в повышении соотношения сульфаты/ГУК в сыворотке крови – оно превышало нормальные значения в 6,6 раза и в моче – в 1,4 раза (см. рис. 4 и 5). Также в сыворотке крови отмечалось резкое снижение количества ГА (в 6,2 раза, на 83%) и умеренное – гексоз (на 19% по сравнению с нормой); см. рис. 4. Повышение содержания в суточной моче СК в 2,6 раза (на 161%) свидетельствовало о наличии гипергидратации и воспаления соединительной ткани. Увеличение содержания свободного гидроксипролина в моче свидетельствовало о повышенном распаде коллагена (см. табл. 3).

После применения препарата Терафлекс® для профилактики и лечения поражений суставного хряща в крови была отмечена достоверная тенденция к нормализации содержания в ней сульфатных групп (уменьшение в 2,4 раза по сравнению с уровнем до лечения), гексоз и ГУК (см. рис. 4). Определение в моче положительной динамики соотношения сульфатов и ГУК также свидетельствовало о восстановлении нормального обмена серосодержащих молекул соединительной ткани (см. рис. 5). Коэффициент гексозы/ГУК в крови и моче приближался к значениям нормы, что указывало на восстановление нормального соотношения между гликопротеидами и протеогликанами в соединительной ткани (см. рис. 4). Исследование экскреции тех же показателей обнаружило достоверное увеличение концентрации ГУК после лечения (по сравнению с предыдущим сроком) в суточной моче пациентов с

Рис. 4. Биохимические показатели сыворотки крови пациентов с I–II стадией ОА до и после лечения с применением препарата Терафлекс® (ммоль/л; S, ГУК/ГА и S/ГУК – $\times 10^{-1}$ ммоль/л).

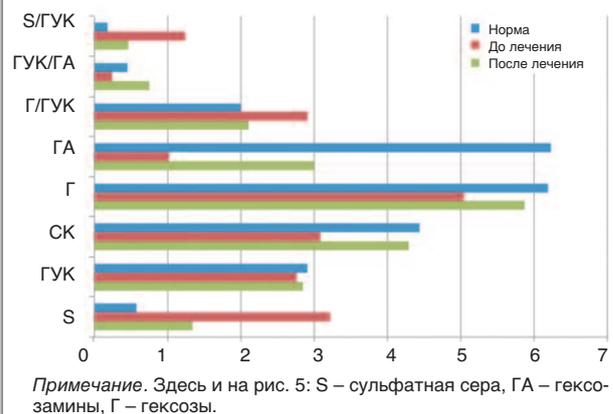
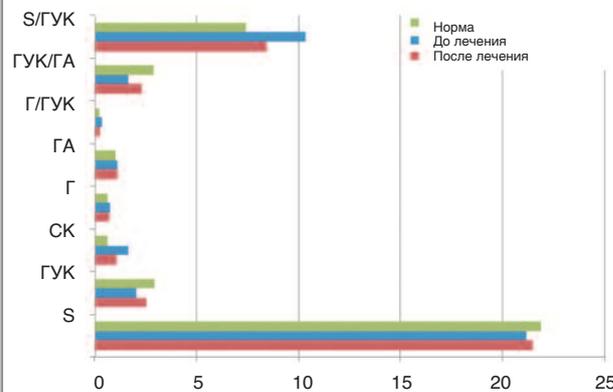


Рис. 5. Биохимические показатели суточной мочи пациентов с I–II стадией ОА до и после лечения с применением препарата Терафлекс® (ммоль/л; S, ГУК/ГА и S/ГУК – $\times 10^{-1}$ ммоль/л).



I–II стадией ОА. Вместе с тем в крови мы обнаружили нормальные концентрации показателя воспаления соединительной ткани – СК. Кроме того, в моче наблюдалось достоверное снижение концентрации СК (на 35% по сравнению с данными до лечения), что также свидетельствовало о приближении этих показателей к группе здорового контроля и подавлении процессов воспаления и гипергидратации в соединительной ткани (см. рис. 5).

После проведения курса лечения препаратом Терафлекс® в крови была отмечена нормализация уровня гидроксипролина (общего и свободного), при этом в группе сравнения наблюдалось значительное уменьшение концентрации общего гидроксипролина в сопоставлении как с основной группой, так и с контролем ($p < 0,05$; см. табл. 2). В суточной моче пациентов обеих групп отмечалась нормализация содержания свободного гидроксипролина, что косвенно свидетельствовало о торможении процессов распада коллагена (см. табл. 3).

Изменение концентраций электролитов не носило столь яркого характера, и исследуемые показатели после лечения достоверно (по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни) не отличались от таковых до применения указанного средства (см. табл. 3).

Коллаген – это наиболее распространенный протеин внеклеточного матрикса соединительной ткани. Гидроксипролин составляет около 10% молекулы коллагена и является показателем скорости ее метаболизма. Определенные содержания гидроксипролина в крови и его экскреции с мочой является ценным показателем общего состояния соединительной ткани. Разрушение коллагеновых волокон

сопровождается повышением экскреции гидроксипролина с мочой. В норме процессы метаболизма и, следовательно, уровень гидроксипролина в моче повышены у детей в период интенсивного роста, а также при различных нарушениях обмена соединительной ткани. Исследование уровня гидроксипролина обладает небольшой специфичностью, вместе с тем при рассмотрении в совокупности с другими показателями может давать ценную информацию о процессах коллагенового обмена. По результатам нашего исследования удалось выявить положительную динамику изменений уровня гидроксипролина в сыворотке крови при лечении препаратом Терафлекс® (см. табл. 2).

К маркерам дегградации органического матрикса хрящевой ткани относятся содержание ГУК, ГА, сульфатной серы, гексоз, а также изменение производных соотношений, выявляющие степень разрушения хряща: сульфаты/ГУК, гексозы/ГУК, гексозы/сульфаты, ГУК/ГА. ГУК – это природные альдегидкарбоновые кислоты, являющиеся производными гексоз. Изменения соотношения гексозы/ГУК указывают на изменение соотношения между гликопротеидами и протеогликанами в соединительной ткани пациентов, происходящее на ранней стадии ОА; и сульфаты/ГУК, определяющее степень сульфатирования гликозаминогликанов и повышенное на ранней стадии болезни (на поздних стадиях ОА – пониженные либо нормальные). В нашем исследовании мы обнаружили, что чрезвычайно высокое содержание сульфатной серы у больных до лечения (более чем в 5,5 раза выше нормы) сопровождалось достоверным снижением этого показателя при лечении препаратом Терафлекс®, т.е. нормализацией обмена серосодержащих молекул соединительной ткани.

Ранее в ряде работ были отмечены неоднозначные изменения уровня серы на ранних стадиях ОА с тенденцией к его заметному увеличению [17]. Эти данные ставят под сомнение не только целесообразность, но и безопасность приема серосодержащих добавок (в частности, содержащих метилсульфонметан), поскольку с биохимической точки зрения в организме на начальных стадиях прогрессирования ОА наблюдается избыточное содержание серы. Дополнительный прием серосодержащих препаратов в такой ситуации может не только не оказывать терапевтического действия, но и усугублять прогрессирование воспалительных изменений суставов.

СК представляет собой важный строительный блок гликанов и гликолипидов. Повышение содержания в сыворотке крови и суточной моче СК свидетельствует о гипергидратации и воспалении соединительной ткани. Оно заметно возрастает при ряде заболеваний, сопровождающихся воспалительными процессами (например, ревматоидном артрите, полиартрите и др.) или усиленной пролиферацией тканей (например, онкологической патологии). В ряде наших исследований было установлено, что повышение уровня СК при ОА носит не столь заметный характер, как при ревматоидном артрите, при этом прямо коррелирует со степенью синовита [17]. В исследованной популяции выраженные признаки синовита у большинства пациентов не определялись. Таким образом, изменение содержания СК только в моче и нормализация данного показателя на фоне лечения препаратом Терафлекс® еще раз доказывают его способность специфически действовать в отношении хронического, торпидно протекающего процесса воспаления с преобладанием дегенеративно-дистрофических изменений, т.е. ОА.

При анализе данных рутинного лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением белка и белковых фракций, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ) у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике до и после назначения лечения достоверных изменений не выявлено.

Таким образом, изучение клинко-рентгенологических результатов лечения препаратом Терафлекс® пациентов с ОА свидетельствует о положительном эффекте его применения уже в ближайшие сроки. Проведенные биохимические исследования сыворотки крови и суточной мочи больных позволили установить, что при применении препарата Терафлекс® нормализуются показатели обмена биополимеров соединительной ткани. Согласно данным современной литературы, хондроитина сульфат и глюкозамин обладают большим спектром биологических реакций и оказывают воздействие на совершенно разные звенья патогенеза ОА [18, 19]. Нарастание их концентрации в экстрацеллюлярном матриксе способствует запуску репаративных процессов. В ряде исследовательских работ обнаружены противовоспалительный эффект хондроитина сульфата, его влияние на ремоделирование кости и подавление процессов костной резорбции [20]. В некоторых исследованиях обнаружено, что хондроитина сульфат подавляет апоптоз хондроцитов и обладает антиоксидантными свойствами, защищая клетки путем ингибирования реакции окисления протеинов, перекисного окисления липидов [21, 22]. Показано, что глюкозамин кроме структурно-модифицирующего действия подавляет стимулированный интерлейкином-1 синтез простагландинов фибробластами [23]. Как показали результаты проведенного нами исследования, взаимодополнение и потенцирование действия хондроитина сульфата и глюкозамина при использовании комбинированного препарата Терафлекс® демонстрируют высокую эффективность воздействия данной комбинации на патогенетические звенья остеоартритного процесса.

Выводы

1. Применение препарата Терафлекс® в эффективной суточной дозе при курсовом лечении не вызывает патологического воздействия на показатели крови и оказывает выраженный терапевтический эффект у пациентов на начальных стадиях ОА. Его применение приводит к выраженному купированию болевого синдрома, сохранению высоты суставного хряща, восстановлению нарушенного обмена костной и хрящевой тканей.
2. Положительная динамика симптоматики при применении препарата Терафлекс® у пациентов с I–II стадиями ОА проявлялась почти трехкратным уменьшением выраженности болевого синдрома (по ВАШ в 2,7 раза по сравнению с исходным уровнем).
3. Согласно данным объективного исследования (УЗИ и КТ) в процессе лечения препаратом Терафлекс® отмечались восстановление непрерывного контура поверхности суставов, улучшение структуры гиалинового хряща и увеличение его рентгенологической плотности, что свидетельствовало о положительной метаболической перестройке хрящевой ткани и активации репаративных процессов, при этом высота суставной щели на 20% приблизилась к норме.
4. Активация репаративных процессов в хрящевой ткани объективно подтверждалась нормализацией концентрации сульфатных групп, гексоз и ГУК в биологических жидкостях и уменьшением избыточного количества неорганической серы, связанной с прогрессированием ОА.
5. В результате применения препарата Терафлекс® было отмечено подавление процессов хронического воспаления в соединительной ткани, одного из основных факторов дегенеративных изменений суставов, что подтверждалось снижением уровня СК в моче на 35% после курса лечения и приближением этого показателя к группе здорового контроля.
6. Терафлекс® может быть рекомендован как препарат выбора для купирования обострений и профилактики изменений в костной и хрящевой тканях суставов при начальных стадиях ОА.

Литература/References

- Вакуленко О.Ю., Жилияев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. РМЖ. 2016; 24 (22): 1494–8. / Vakulenko O.Yu., Zhilyaev E.V. Osteoartroz: sovremennyye podhody k lecheniyu. RMZh. 2016; 24 (22): 1494–8. [in Russian]
- Зонова Е.В. Выбор безопасной тактики лечения пациентов с коморбидностью. Эффективная фармакотерапия. 2014; 56: 18–23. / Zonova E.V. Vybór bezopasnoy taktiki lecheniya pacientov s komorbidnostyu. Effektivnaya farmakoterapiya. 2014; 56: 18–23. [in Russian]
- Liu Q, Niu J, Li H et al. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Walking Disability, NSAIDs Use and All-cause Mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. Sci Rep 2017; 7 (1): 3309. DOI: 10.1038/s41598-017-03110-3
- Frenkel Rutenberg T, Drexler M. The relationship between overweight, obesity and knee osteoarthritis. Harefuah 2016; (11): 668–71.
- Насонова В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте – растущая медицинская проблема в XXI веке. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 700–5. / Nasonova V.A. Osteoartroz v pozhilom vozraste – rastushaya medicinskaya problema v XXI veke. Consilium Medicum. 2003; 5 (12): 700–5. [in Russian]
- Бурьянов А.А. Боль в суставах. Остеоартроз. Диагностика и лечение на современном этапе. Практикующий лікар. 2014; 3 (4): 18–24. / Buryanov A.A. Bol v sustavah. Osteoartroz. Diagnostika i lechenie na sovremennom etape. Praktikuuyuchij likar. 2014; 3 (4): 18–24. [in Russian]
- Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. РМЖ. 2012; 20 (7): 389–93. / Alekseeva L.I. Preparaty zamedlennogo dejstviya v lechenii osteoartroza. RMZh. 2012; 20 (7): 389–93. [in Russian]
- Bitter, Muir HM. A modified uronic acid carbazole reaction. Anal Biochem 1962; 4: 330.
- Holt C. The method for the determination of serum glycoproteins. Klin Wschr 1954; 35: 66–9.
- Десятниченко К.С. Биохимические исследования зрелой костной ткани и дистракционного регенерата кости (информационное письмо). Курган, 1992. / Desyatnichenko K.S. Biohimicheskie issledovaniya zreloy kostnoj tkani i distrakcionnogo regenerata kosti (informacionnoe pismo). Kurgan, 1992. [in Russian]
- Десятниченко К.С., Абрамова Г.Д. Способ определения микроколичеств сульфатной серы в растворе озолненной кости: рац. предложение КНИИЭККОТ №43 от 7.08.1985. / Desyatnichenko K.S., Abramova G.D. Sposob opredeleniya mikrokolichestv sulfatnoj sery v rastvore ozolenoj kosti: rac. predlozhenie KNIIEKOT №43 ot 7.08.1985. [in Russian]
- Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. J Biol Chem 1959; 234: 1971–75.
- Elson JA, Morgan WT. Colorimetric method for the determination of glucosamine and chondrosamine. Biochem J 1933; 27 (6): 1824–31.
- Десятниченко К.С., Скляр Л.В., Гайдышев И.П. и др. Лабораторный мониторинг послеоперационного течения при устранении осевых деформаций нижних конечностей посредством чрескостного остеосинтеза. В кн.: Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии. СПб., 2000. / Desyatnichenko K.S., Sklyar L.V., Gajdyshhev I.P. i dr. Laboratornyj monitoring posleoperacionnogo techeniya pri ustranении osevyh deformacij nizhnih konechnostej posredstvom chreskostnogo osteosinteza. V kn.: Aktualnye voprosy detskoj travmatologii i ortopedii. SPb., 2000. [in Russian]
- Гублер Е.Б. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. / Gubler E.B. Vychislitelnye metody analiza i raspoznavanie patologicheskix processov. L.: Medicina, 1978. [in Russian]
- Фолин С.В., Бекинблит М.Б. Математические проблемы в биологии. М.: Наука, 1973. / Folin S.V., Bekinblit M.B. Matematicheskie problemy v biologii. M.: Nauka, 1973. [in Russian]
- Волокитина Е.А., Лунева С.Н., Аскарлов С.Е., Сазонова Н.В. Патент «Способ лечения ранних стадий остеоартроза коленного сустава». Заявка №2008104190/14, 04.02.2008. / Volokitina E.A., Luneva S.N., Askarov S.E., Sazonova N.V. Patent "Sposob lecheniya rannih stadij osteoartroza kolennogo sustava". Zayavka №2008104190/14, 04.02.2008. [in Russian]
- Бадюкин В.В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат. Лечащий врач. 2012; 10: 92. / Badokin V.V. Klinicheskaya ocenka farmakologicheskoj aktivnosti preparata hondroitina sulfat. Lechashij vrach. 2012; 10: 92. [in Russian]
- Красивина И.Г., Носков С.М., Долгова Л.Н. и др. Синергизм диклофенака натрия и витаминов группы В в лечении симптомного остеоартроза. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 122–7. / Krasivina I.G., Noskov S.M., Dolgova L.N. i dr. Sinergizm diklofenaka natriya i vitaminov gruppy V v lechenii simptomnogo osteoartroza. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 122–7. [in Russian]
- Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. Соврем. ревматология. 2012; 6 (3): 78–82. DOI:10.14412/1996-7012-2012-753 / Anikin S.G., Alekseeva L.I. Hondroitina sulfat: mehanizmy dejstviya, effektivnost i bezopasnost pri terapii osteoartroza. Sovrem. revmatologiya. 2012; 6 (3): 78–82. DOI:10.14412/1996-7012-2012-753 [in Russian]
- Campo GM, Avenoso A, Campo S et al. Antioxidant activity of chondroitin sulfate. Adv Pharmacol 2006; 53: 417–31.
- Campo GM, Avenoso A, Campo S et al. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects. Mini Rev Med Chem 2006; 6 (12): 1311–20.
- Jomphe C, Gabriac M, Hale TM et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappa B in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102: 59–65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лулева Светлана Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. биохимии ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова». E-mail: luneva_s@mail.ru

Сазонова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. КДО ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова»

Мальцева Людмила Владимировна – врач ультразвуковой диагностики лаб. рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова»

Матвеева Елена Леонидовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова»

Декскетопрофен: возможности применения в неврологии

А.А.Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ aapilipovich@mail.ru

На сегодняшний день основой терапии острого болевого синдрома любой степени выраженности остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В практике клинического невролога наиболее часто НПВП используются для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и купирования головных болей. Задача заключается в том, чтобы правильно выбрать препарат для пациента, учитывая все показания и противопоказания, адекватно подобрать дозу или комбинацию нескольких анальгетиков. При этом желательно использовать препарат с максимальной скоростью развития противоболевого эффекта и минимальным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта без ущерба для эффективности. Одним из таких представителей группы НПВП является декскетопрофена трометамол – правовращающий изомер кетопрофена. Препарат обладает высокой степенью очистки от R(-)-кетопрофена (99,9%), имеет улучшенные физико-химические свойства. В статье разбираются механизмы его действия, приводятся данные клинических исследований, демонстрирующие анальгетическую эффективность и переносимость декскетопрофена трометамола (препарат Дексалгин®) по основному показанию к применению препарата в неврологии – скелетно-мышечные боли, а также головные боли мигренозного характера.

Ключевые слова: боль в спине, скелетно-мышечные боли, декскетопрофена трометамол, Дексалгин, мигрень.

Для цитирования: Пилипович А.А. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 71–75. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75

Review

Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology

А.А.Пилипович✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

At present non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) remain the basis for acute pain syndrome of any intensity treatment. In clinical neurologists' practice NSAID are mostly used in musculoskeletal system disorders treatment and for headaches abortion. The concern is to choose a right medication for the patient considering all indications and contraindications, to determine an adequate dosage or a combination of several analgetic drugs. In the meantime it is recommended to use medications with maximal rate of analgesic effect development and minimal risk of adverse effects in gastrointestinal tract development without loss of effectiveness. Dexketoprofen trometamol, a dextrarotatory isomer of ketoprofen, is one of these medications from NSAID group. The drug is highly purified from R(-)-ketoprofen (99.9%), and has improved physico-chemical properties. The article describes its mechanisms of action, and presents clinical studies results that demonstrate dexketoprofen trometamol (Dexalgin®) analgetic effectiveness and tolerance with the primary indication for use in neurology in musculoskeletal pain and migrainous headaches treatment.

Key words: back pain, musculoskeletal pain, dexketoprofen trometamol, Dexalgin, migraine.

For citation: Pilipovich A.A. Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 71–75. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75

На сегодняшний день основой терапии острого болевого синдрома любой степени выраженности остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В практике клинического невролога наиболее часто НПВП используются для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и купирования головных болей. Задача практического врача заключается в том, чтобы среди множества анальгетиков правильно выбрать препарат для пациента, учитывая все показания и противопоказания, адекватно подобрать дозу или комбинацию нескольких анальгетиков. При этом желательно использовать препарат с максимальной скоростью развития противоболевого эффекта и минимальным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) без ущерба для эффективности.

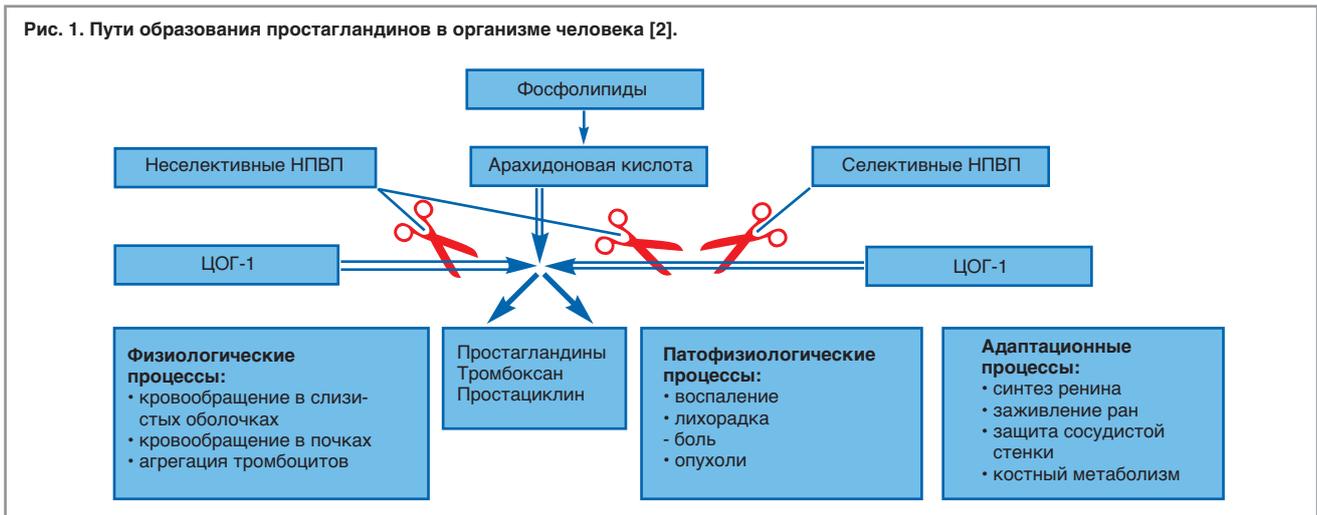
Главные терапевтические эффекты НПВП – анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий, как известно, основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ существует в двух формах: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Эти изо-

ферменты играют различную, хотя и частично перекрещивающуюся роль в регуляции многих процессов, протекающих в организме человека.

НПВП делят на 2 группы по отношению к способности ингибирования ЦОГ: неселективные, в одинаковой степени ингибирующие оба вида (к ним относится большинство НПВП и ненаркотических анальгетиков), и селективные, преимущественно влияющие на ЦОГ-2 (рис. 1). Считается, что блокировка ЦОГ-1 обуславливает большинство побочных эффектов НПВП, и благодаря избирательному влиянию на ЦОГ-2 селективные препараты имеют более низкий уровень возникновения нежелательных явлений (НЯ), особенно со стороны ЖКТ, но надо отметить, что это преимущество зависит от дозы препарата. Из недостатков данной группы можно отметить зачастую более низкий анальгетический эффект и повышение риска сосудистых осложнений [1].

Для купирования острых болей селективность действия не имеет такого большого значения, как при хроническом болевом синдроме, поскольку препарат применяется короткое время, кроме того, как уже говорилось, высокая селективность в отношении ЦОГ-2 может снижать анальге-

Рис. 1. Пути образования простагландинов в организме человека [2].



тические возможности. Рациональное сочетание нескольких анальгетических препаратов позволяет значительно уменьшить дозировки используемых средств и тем самым снизить риск развития НЯ. То есть зачастую достаточно выбрать анальгетик из группы неселективных ингибиторов ЦОГ с минимальными параметрами гастроинтестинальной токсичности.

Одним из таких относительно новых представителей НПВП, обладающих улучшенными свойствами, является правовращающий S(+) изомер кетопрофена – **декскетопрофен**. Сам по себе кетопрофен (производное пропионовой кислоты) в клинической практике активно применяют уже более 30 лет, и его анальгетическая эффективность была неоднократно доказана. Препарат представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров: активным антиоцицептивным действием обладает только один S(+)-изомер, установлено, что только он ингибирует ЦОГ, второй R(-)-изомер обладает слабо выраженными основными эффектами, но значительно повышает частоту развития НЯ [3]. В организме человека кетопрофен подвергается непрямоу превращению из неактивного R- в активный S-изомер (конвертируется примерно 10%). Таким образом, декскетопрофен был выделен для обеспечения более высокой терапевтической эффективности и безопасности.

Оригинальный препарат Дексалгин® является трометамоловой солью декскетопрофена. Данное соединение обладает более высокой и быстрой абсорбцией после приема внутрь и достигает максимальной концентрации в плазме крови быстрее (через 15–45 мин), чем кетопрофен и декскетопрофеновая кислота [4, 5]. Декскетопрофен обладает высокой степенью очистки от R(-)-кетопрофена (99,9%) и имеет улучшенные физико-химические свойства. Около 70–80% препарата выводится с мочой в первые 12 ч.

Декскетопрофена трометамол обладает мощной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ и имеет влияние на периферическую и центральную нервную систему (ЦНС). Его анальгетическое действие связано не только с подавлением центральных и периферических простагландинов, но и с влиянием на синтез и активность других нейроактивных веществ, необходимых для восприятия болевого раздражения в ЦНС. Механизм центрального противоболевого действия кетопрофена обусловлен рядом свойств: быстро проникать через гематоэнцефалический барьер; ингибировать деполяризацию нейронов задних столбов спинного мозга; оказывать прямое и быстрое действие на трансмиссию боли, селективно блокируя NMDA-рецепторы с помощью подавления деполяризации ионных каналов. Последний механизм, в свою очередь, обусловлен стимуляцией активности печеночного фермента триптофан-2,3-диоксигеназы и образо-

вания кинуреновой кислоты (антагониста NMDA-рецепторов ЦНС); воздействием на гетеротримерный G-протеин постсинаптической мембраны нейрона, который связывается с различными рецепторами (нейрокининов NK1, NK2, NK3 и глутамата), облегчающими прохождение афферентных болевых сигналов через мембрану; способностью контролировать уровень ряда нейротрансмиттеров, таких как серотонин (через влияние на G-протеин и предшественник серотонина 5-гидрокситриптамин), уменьшать выработку субстанции P [6].

Клинические исследования декскетопрофена трометамола показывают его высокую противовоспалительную и анальгетическую активность, а также хорошую переносимость. В 2008 г. Оксфордским центром по изучению боли проанализированы 35 клинических исследований (из них 12 рандомизированных плацебо-контролируемых) эффективности декскетопрофена у пациентов (всего 6380 человек, из них 3381 получали декскетопрофен) с острыми и хроническими болями разной этиологии [7]:

- постоперационные и зубные [8–13];
- при почечной колике [14];
- острые боли в спине [15, 16];
- артралгии [17];
- прочие острые боли (дисменорея, онкологические боли, повреждение нижних конечностей) [18–20].

В 29 из 30 исследований анальгезирующая эффективность декскетопрофена была сопоставима с наркотическими препаратами, используемыми для сравнения (трамадол). Ниже приведены результаты нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых исследований с участием пациентов со **скелетно-мышечными болями** в спине:

- Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое (11 клиник) сравнительное исследование [21] эффективности и безопасности таблетированного декскетопрофена (25 мг 2 раза в сутки) и *кетопрофена* (50 мг 2 раза в сутки) с участием 183 пациентов. Показано, что к концу 3-й недели интенсивность боли была значительно ниже в группе, получавшей декскетопрофен, оценка лечения врачом как высокоэффективного в группе декскетопрофена была дана в 75% случаев, против 50% в группе кетопрофена.
- Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное исследование [22] анальгетической эффективности инъекционной формы декскетопрофена 50 мг внутримышечно с *диклофенаком* 75 мг внутримышечно (каждые 12 ч в течение 2 дней) у 370 пациентов с острой болью в поясничной области. Получено, что декскетопрофен в инъекциях не отличался по эффективности от диклофенака (степень уменьшения боли 39% и 33% соответственно) и продемонстрировал высо-

кую безопасность, что позволяет его считать хорошей альтернативой для купирования болей в спине.

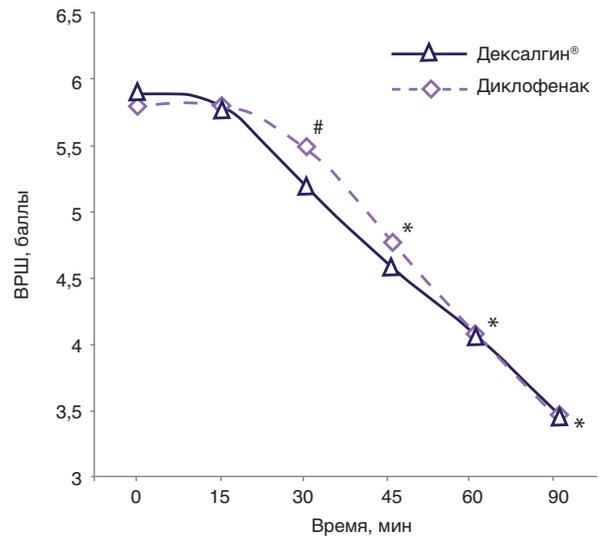
- Многоцентровое рандомизированное сравнительное двойное слепое исследование эффективности декскетопрофена (75 мг/сут) и трамадола (150 мг/сут) у 192 пациентов с острыми болями в спине. Результаты показали, что на 4-й день лечения боль при движении значительно снизилась у пациентов, принимавших декскетопрофен, по сравнению с группой трамадола ($p=0,044$), ночные боли уменьшились с разницей в 22,9% также в пользу декскетопрофена ($p=0,044$). Кроме того, в группе декскетопрофена необходимость дополнительного приема парацетамола чаще всего возникла только в 1-й день лечения, в то время как пациентам, принимавшим трамадол, дополнительное лечение парацетамолом требовалось в основном в течение первых 3 дней (достоверность различий $p=0,011$). Количество побочных эффектов выявлено значительно меньше в группе, принимавшей декскетопрофен ($p=0,026$) [23].

Препарат Дексалгин® хорошо зарекомендовал себя при лечении болей в спине и по данным отечественных исследований:

- Сравнительное исследование [24] эффективности препарата Дексалгин® в таблетках (25 мг 3 раза в день, 5 дней) и диклофенака натрия (100 мг/сут, 5 дней) в лечении острого болевого синдрома пояснично-крестцовой локализации, связанного со скелетно-мышечными расстройствами, показало, что Дексалгин® превосходил диклофенак натрия по скорости наступления обезболивающего действия. Достоверное снижение интенсивности боли у пациентов, получавших декскетопрофен, отмечалось через 30 мин после приема 1-й дозы препарата, на диклофенаке натрия – через 45 мин (рис. 2). Это связано с фармакокинетическими особенностями препарата – быстрым всасыванием из ЖКТ благодаря наличию в его составе триметамоловой соли, и хорошей биодоступностью.
 - Открытое контролируемое исследование влияния [25] препарата Дексалгин® на механизмы дисрегуляции в комплексной терапии дорсалгии с участием 43 больных показало высокую эффективность Дексалгина в лечении обострения болей в спине различной этиологии.
 - Открытое сравнительное исследование [26] анальгезирующей эффективности и переносимости комплексного лечения больных с вертеброгенными болевыми синдромами препаратами Дексалгин® и Нимесил® на группе из 60 человек показало быстрый анальгезирующий эффект таблетированной формы препарата, сопоставимый с внутримышечными инъекциями других обезболивающих средств, что позволило авторам рекомендовать его применение в амбулаторной практике в качестве альтернативы инъекционным формам НПВП.
 - Открытое сравнительное исследование [27] Дексалгина в лечении острых скелетно-мышечных болей пояснично-крестцовой локализации у 30 пациентов (длительность заболевания не более 3 нед, интенсивность боли не менее 5 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале) показало, что препарат эффективен в виде короткого курса монотерапии для лечения острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации в первые недели заболевания, а также в комплексном лечении затянувшегося обострения в сочетании с медикаментозными и немедикаментозными воздействиями.
- Таким образом, изучение возможностей декскетопрофена (Дексалгин®) в лечении острых скелетно-мышечных болей как зарубежными, так и отечественными исследователями, показало сопоставимость эффекта или его преимущества перед другими НПВП (парацетамол, диклофенак, метамизол, ибупрофен, кетопрофен) и трамадолом.

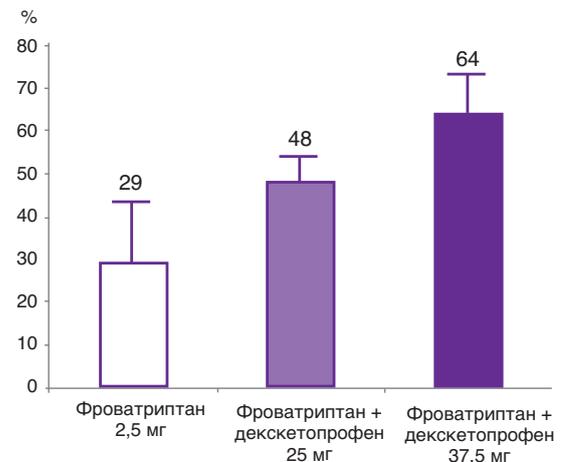
Еще одним местом применения декскетопрофена в неврологии является комбинированная терапия мигренозных

Рис. 2. Динамика интенсивности боли после приема Дексалгина 25 мг и диклофенака натрия 50 мг [24].



$p<0,05$ по сравнению с исходным значением, основная группа.
* $p<0,05$ по сравнению с исходным значением, основная и контрольная группы.
Примечание. ВРШ – вербально-ранговая шкала.

Рис. 3. Процент пациентов с приступом менструальной мигрени и эффективным купированием боли через 2 ч после приема фроватриптана 2,5 мг, фроватриптана и декскетопрофена 25 мг, фроватриптана и декскетопрофена 37,5 мг.



*Статистически достоверное различие ($p<0,05$).

Рис. 4. Схема лечения острого болевого синдрома препаратом Дексалгин® [6].



приступов. Сочетание триптанов с НПВП обеспечивает больший эффект для облегчения симптомов, чем монотерапия, в связи с использованием различных механизмов действия: расширение кровеносных сосудов у триптанов и подавление воспалительных медиаторов (простагландинов) у НПВП [28]. Это особенно нужно при менструальной мигрени, которая тяжело поддается терапии, кроме того, простагландины играют важную роль в ее патогенезе [29]. В частности, комбинация фроватриптан + декскетпрофен считается более эффективной, чем один фроватриптан, что было продемонстрировано на 314 пациентах с мигренью с аурой или без нее [30]. Обоснование такого сочетания связано с фармакокинетическими свойствами двух препаратов; декскетпрофен быстро абсорбируется и способствует ранней эффективности комбинации, тогда как фроватриптан поглощается медленнее, но его действие сохраняется дольше, поэтому он обеспечивает устойчивую эффективность с меньшим количеством рецидивов [31].

В плацебо-контролируемом исследовании 2015 г. [32] с участием 248 женщин с менструальной мигренью было показано, что комбинация фроватриптана с декскетпрофеном дает больший терапевтический эффект, нежели применение одного фроватриптана (рис. 3). Наиболее эффективная доза декскетпрофена в данном исследовании составила 37,5 мг, при этом переносимость пациентами комбинированной и монотерапии была одинаковой.

Основные НЯ, характерные для декскетпрофена, как и для всей группы НПВП, это диспепсические явления, иногда (0,1–1% случаев) отмечаются озноб, отеки конечностей, фотосенсибилизация, редко (0,01–0,1%) – эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, очень редко (менее 0,01%) – аллергические реакции и бронхоспазм, нарушение функции почек, повышение артериального давления. НЯ обычно дозозависимы, и снижение терапевтической дозы приводит к уменьшению риска их возникновения. Синдрома привыкания при применении Дексалгина не зарегистрировано.

Заключение

Данные ряда исследований, проведенных по всему миру, в том числе в России, подтвердили значительную эффективность препарата Дексалгин (декскетпрофена трометамол) в плане скорости и выраженности обезболивающего эффекта, а также хорошую переносимость при монотерапии болевых синдромов легкой и средней степени выраженности и в качестве компонента комплексной анальгезии, в частности, при сочетании с опиоидными анальгетиками. Такая терапия позволяет снизить дозу используемого наркотического анальгетика на 30–45% и значительно сократить общую потребность в опиоидах, следовательно, снизить риск развития НЯ. Отсутствие синдрома привыкания и хороший профиль безопасности позволяют использовать препарат не только для лечения острых болей, но и для терапии хронических болевых синдромов в период обострения. В частности, в неврологической практике препарат успешно используется при скелетно-мышечных болях.

Литература/References

- Алексеев В.В., Баринюк А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н.Яхно. М.: Медпресс-информ, 2009. / Alekseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i dr. Bol. Rukovodstvo dlya vrachej i studentov. Pod red. N.N.Yahno. M.: Medpress-inform, 2009. [in Russian]
- Рябоконе И.В. Современный взгляд на лечение боли в спине. Справочник поликлинического врача. 2009; 3: 78–81. / Ryabokon I.V. Sovremennyj vzglyad na lechenie boli v spine. Handbook for Practitioners Doctors. 2009; 3: 78–81. [in Russian]
- Mauleon D, Artigas R, Garcna ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996; 52 (Suppl. 5): 24–45.
- Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *Drugs* 1998; 52 (Suppl. 5): 24–45.
- McEwen J, De Luca M, Casini A et al. The effect of food and an antacid on the bioavailability of dexketoprofen trometamol. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (Suppl. 12): 33S–40S.
- Карнеев А.Н. Практика лечения боли в спине. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 32–6. / Karneev A.N. The practice of treating back pain. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 32–6. [in Russian]
- Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8: 11.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallelgroup clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 517–28.
- Zapata A, Cegarra F, Artigas R, Keller F. Dexketoprofen vs tramadol: randomised double-blind trial in patients with postoperative pain. *British J Clin Pharmacol* 2000; 223: abs 870.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 126–133.
- Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Doubleblind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675–80.
- McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (Suppl. 12): 46S–54S.
- Munoz G, Berini L, Sanchez S et al. Preoperative dexketoprofen trometamol for the prevention of postoperative dental pain: a randomised double-blind clinical trial. *Method Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20 (Suppl A): 69.
- Sanchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F, Garcia I et al; Dexketoprofen Renal Colic Study Group. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyron in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63 (8): 751–60.
- Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 533–43.
- Metscher B, Kubler U, Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001; 118: 147–51.
- Marenco JL, Pérez M, Navarro FJ et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 247–56.
- Ezcuardia M, Cortejoso FJ, Lanson R et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (Suppl. 12): 65S–73S.
- Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003; 104: 103–10.
- Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J* 2003; 20: 511–3.
- Beltra'n J et al. Comparison of Dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 74S–80S.
- Capriai A, Mas M, Bertolotti M et al. Intramuscular dexketoprofen trometamol in acute lower back pain. 10th World Congress on Pain, IASP, California, 2002; p. 108–12.
- Metscher B, Kubler U et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001; 118 (4): 147–51.
- Подчуфарова Е.В. Опыт применения препарата Дексалгин® при лечении острых скелетно-мышечных болевых синдромов. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2012; 2: 34–9. / Podchufarova E.V. Opyt primeneniya preparata Deksalgin® pri lechenii ostryh skelnetno-myshechnyh bolevykh sindromov. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya. 2012; 2: 34–9. [in Russian]
- Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Крыжановский Г.Н. Эффективность дексалгина на вертеброгенные и неverteброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (5): 20–4. / Merkulov Yu.A., Merkulova D.M., Kryzhanovskij G.N. Effektivnost deksalgina na vertebrogennye i nevertebogennye mehanizmy dizreguliacii pri bolyah v spine. Zhurn. nevrologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 106 (5): 20–4. [in Russian]
- Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Сочетанное применение дексалгина и нимесила в стадии обострения дорсопатии. Врач. 2007; 3: 67–71. / Soloveva E.Yu., Karneev A.N., Fedin A.I. Sochetannoe primeneniye deksalgina i nimesila v stadii obostreniya dorsopatii. Vrach. 2007; 3: 67–71. [in Russian]
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно. Т. 2. М., 2005; с. 306–31. /

- Podchufarova E.V., Yahno N.N. Boli v spine i konechnostyah. V kn.: Bolezni nervnoj sistemy. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. N.N.Yahno. T. 2. M., 2005; s. 306–31. [in Russian]
28. Krymchantowski AV, Jevoux CC. The experience of combining agents, specially triptans and non steroidal anti-inflammatory drugs, for the acute treatment of migraine – a review. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2007; 2: 141–4.
29. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P et al. Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: A randomized study. *Cephalalgia* 2014; 34: 434–45.
30. Allais G, Rolando S, Schiapparelli P et al. Frovatriptan plus dexketoprofen in the treatment of menstrually related migraine. An open study. *Neurol Sci* 2013; 34 (Suppl. 1): S179–S181.
31. Elkind AH and MacGregor EA. Frovatriptan for the acute treatment of migraine and prevention of predictable menstrual migraine. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 723–36.
32. Allais G, Bussone G, Tullo V et al. Frovatriptan 2.5 mg plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) in menstrually related migraine. Subanalysis from a double-blind, randomized trial. *Cephalalgia* 2015; 35 (1): 45–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: aapilipovich@mail.ru

Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом при суточном мониторинговании

Т.А.Аксенова[✉], Н.Ф.Ивашенко, В.В.Горбунов, С.Ю.Царенко, К.О.Аксенов

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 672007, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

[✉]tatianaks@mail.ru

В последние годы показано увеличение артериальной ригидности при анкилозирующем спондилите (АС), однако публикации по этому вопросу весьма немногочисленны.

Цель работы – исследовать показатели центрального аортального давления, скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности при суточном мониторинговании у больных АС.

Материалы и методы. Обследованы 49 пациентов с АС (38 мужчин, 11 женщин), средний возраст составил 39,4±11,3 года, активность по Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) составила 3,11±0,55. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту. Проведено суточное мониторингование на аппарате BPLab v.3.2 с анализом периферического артериального давления (АД), центрального аортального давления и показателей жесткости сосудов посредством технологии Vasotens. Сравнение групп проведено с использованием методов непараметрической статистики.

Результаты. Группы не различались по среднесуточным показателям систолического и диастолического АД, измеренного на плечевой артерии, а также по офисным цифрам АД и частоты сердечных сокращений. У больных АС выявлено повышение среднесуточных показателей центрального аортального давления по сравнению с контрольной группой. Скорость распространения пульсовой волны минимальная, средняя и максимальная за сутки была выше у пациентов с АС на 7,44, 15,8 и 26,2% соответственно. Амбулаторный индекс жесткости артерий и время распространения отраженной пульсовой волны у больных АС были выше на 59,1 и 8,1% соответственно. Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (subendocardial viability ratio – SEVR) у пациентов с АС был снижен по сравнению со здоровыми лицами. Преобладающим профилем систолического аортального давления в группе пациентов АС был тип нон-диппер, выявленный у 57,2% пациентов. Средняя скорость распространения пульсовой волны за день демонстрировала прямую взаимосвязь с уровнем общего холестерина ($r=0,41$, $p=0,026$). Максимальный SEVR за день отрицательно коррелировал с рентгеновской стадией сакроилеита ($r=0,38$, $p=0,008$). Средний SEVR за день отрицательно коррелировал с С-реактивным белком – ($r=-0,40$, $p=0,017$) и с ASDAS-CPБ ($r=-0,43$; $p=0,003$). Выявлена взаимосвязь индекса курения с показателями систолического аортального давления минимального ($r=0,49$, $p=0,044$) и среднего за день ($r=0,52$, $p=0,032$), минимальным аортальным пульсовым давлением за день ($r=0,55$, $p=0,021$), давлением аугментации ($r=0,62$, $p=0,017$).

Вывод. Показатели артериальной жесткости у пациентов с АС были выше по сравнению со здоровыми лицами. Была продемонстрирована взаимосвязь между клинико-лабораторными данными и параметрами жесткости артерий. Профиль аортального давления нон-диппер преобладал у пациентов с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, центральное аортальное давление, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, профиль аортального давления.

Для цитирования: Аксенова Т.А., Ивашенко Н.Ф., Горбунов В.В. и др. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом при суточном мониторинговании. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 76–81.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.76-81

Journal Article

Pulse wave velocity and other indicators of arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis during the daily monitoring procedure

T.A.Aksenova[✉], N.F.Ivashchenko, V.V.Gorbunov, S.Yu.Tsarenok, K.O.Aksenov

Chita State Medical Academy. 672007, Russian Federation, Chita, ul. Gor'kogo, d. 39a

[✉]tatianaks@mail.ru

Abstract

In recent years the increased arterial stiffness in ankylosing spondylitis (AS) was shown. However this issue has not been adequately studied nowadays.

Objective – to evaluate the readings of central aortic pressure and pulse wave velocity (PWV) and their relationship with AS during ambulatory (daily) monitoring.

Materials and methods. 49 patients with ankylosing spondylitis were examined. This group included 38 men, 11 woman, mean age was 39.4±11.3 years old. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score was 3.11±0.55. The control group included 20 healthy individuals. The groups were similar in age and sex. The daily (ambulatory) monitoring of the peripheral, central aortic pressure and the vessel stiffness data was made by BPLab version 3.2 with Vasotens technology. We compared the groups with distribution-free statistical method.

Results. The mean systolic and diastolic pressure with in the brachial artery, office blood pressure values and heart rate were similar in both groups. The ankylosing spondylitis group demonstrated the increase in the mean values of the central aortic pressure in comparison with the control group. The minimum, medium and maximum PWV were higher in the patients with ankylosing spondylitis by 7.44, 15.8 and 26.2%, respectively. Ambulatory Arterial Stiffness Index and Reflected Wave Transit Time were higher in the patients with ankylosing spondylitis by 59.1 and 8.1%, respectively. Subendocardial viability ratio (SEVR) was lower in the patients with ankylosing spondylitis in comparison with the control group. During daily monitoring of the aortic blood pressure the non-dipper type (57.2%) dominated in the patients with ankylosing spondylitis. Medium PWV per day was directly correlated with total cholesterol levels ($r=0.41$; $p=0.026$). SEVR maximum per day was negatively correlated with X-ray stage of sacroiliitis ($r=0.38$; $p=0.008$). Medium SEVR per day was negatively correlated with C-reactive protein – CRP ($r=-0.40$; $p=0.017$), and with ASDAS-CRP ($r=-0.43$; $p=0.003$). Smoking history was directly correlated with minimum aortic systolic blood

pressure per day ($r=0.49$; $p=0.044$), medium aortic systolic blood pressure per day ($r=0.52$; $p=0.032$), minimum aortic pulse pressure per day ($r=0.55$; $p=0.021$), aortic augmentation pressure ($r=0.62$; $p=0.017$).

Conclusion. Increasing indicators of arterial stiffness were determined in patients with AS. The relationship between clinical and laboratory data and arterial stiffness parameters was demonstrated. The aortic non-dipper type was dominated in the patients with AS.

Key words: ankylosing spondylitis, central aortic pressure, arterial stiffness, pulse wave velocity, daily aortic pressure profile.

For citation: Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Gorbunov V.V. et al. Pulse wave velocity and other indicators of arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis during the daily monitoring procedure. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 76–81. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.76-81

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, – хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, энтезов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов и процессом анкилозирования позвоночника и суставов. Заболеваемость взрослого населения Российской Федерации спондилопатиями за период с 2010 по 2014 г. возросла на 32,2%, при этом наиболее высокой прирост заболеваемости наблюдался в Дальневосточном, Северо-Кавказском и Сибирском федеральных округах (на 47,5, 48,4 и 39,7% соответственно) [1]. В последующие годы в нашей стране число данных пациентов продолжало увеличиваться, и в 2016 г. заболеваемость спондилопатиями составила 98,2 в расчете на 100 тыс. населения [2]. Следует отметить, что среди воспалительных заболеваний суставов по частоте встречаемости АС занимает второе место после ревматоидного артрита.

К внескелетным проявлениям АС относятся воспалительные поражения глаз, кожи, кишечника, сердца, аорты, нарушения сердечной проводимости. В настоящее время показано, что внескелетные проявления, являясь факторами неблагоприятного прогноза, утяжеляют течение болезни, ускоряют инвалидизацию и значительно сокращают продолжительность жизни пациента. В исследованиях было доказано, что даже при отсутствии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с АС смертность выше популяционного уровня в 1,5 раза [3]. В связи с этим актуален поиск других факторов развития кардиальной патологии у данной группы пациентов. Системное воспаление при большинстве ревматологических заболеваний тесно связано с ускоренным прогрессированием атеросклероза, что и ведет к поражению сердечно-сосудистой системы и развитию инсульта, инфаркта миокарда, других сосудистых катастроф [4].

Механизмы взаимосвязи системного воспаления и сердечно-сосудистых событий при АС в настоящее время не вполне ясны, известно, что воспаление у данной группы пациентов ассоциировано с развитием гипер- и дислипидемии, дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии [5], однако отсутствуют точные данные о распространности этих процессов у больных спондилоартритами. Исследования о сосудистой жесткости при данной патологии немногочисленны, в них получены зачастую разнонаправленные данные. Ряд исследователей выявляли повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при данной патологии и ее снижение на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α [6], в других данная закономерность не была зарегистрирована, однако предположена взаимосвязь артериальной ригидности (АР) с активностью системного воспаления, присущего АС [5, 7, 8]. Изложенное делает актуальным исследование параметров центрального давления и сосудистой жесткости у пациентов с данной патологией.

Для неинвазивной оценки центрального давления оптимально анализировать пульсовую волну на уровне аорты или ближайших к ней артерий. Поскольку аорта расположена глубоко и непосредственная регистрация пульсации над ней затруднительна, чаще всего применяется регистрация пульсовой волны на сонной артерии, так как она наи-

более близка по форме и амплитуде к пульсовой волне в аорте. Пульсовая волна на сонной артерии может быть зарегистрирована путем аппланационной тонометрии. В основе этого метода лежит функция преобразования, при этом пульсовая волна на лучевой артерии путем математической обработки преобразуется в аортальную пульсовую волну, принцип положен в основу работы прибора SphygmoCor, данный метод включает также оценку СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте. СРПВ является основным маркером АР. Для расчета данного показателя проводится запись сфигмограммы на сонной и бедренной артериях с одновременной регистрацией электрокардиограммы. Согласно решению консенсуса экспертов данный метод признан эталонным для оценки СРПВ [9].

В настоящее время имеется возможность исследования показателей центрального аортального давления и СРПВ в течение суток на аппарате суточного мониторинга артериального давления (АД) ВРLab с использованием технологии Vasotens. Сфигмограмма, зарегистрированная на плечевой артерии, позволяет воссоздать показатели центрального аортального давления посредством математической обработки. В программном обеспечении ВРLab расчет СРПВ проводится с использованием времени распространения отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны таким образом, чтобы оно совпадало с СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте. Данный расчет позволяет сравнивать показатели АР, полученные посредством ВРLab, с измерениями на SphygmoCor, имеются данные о высокой сопоставимости данных методов [10].

Цель – исследовать параметры АР и центрального аортального давления при суточном мониторинге у больных АС.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование 49 пациентов с АС, из них 38 мужчин, 11 женщин, средний возраст $39,4 \pm 11,3$ года, диагностика проведена согласно российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Среди пациентов с АС 18 – настоящие или бывшие курильщики. Индекс курения рассчитывался по формуле: стаж курения (годы) \times количество сигарет, выкуриваемых в сутки / 20, индекс курения составил $18,05 \pm 11,57$ пачко-года.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Читинской медицинской академии (протокол №74 от 06.11.2015). Контрольная группа включала в себя 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой, не страдающих артериальной гипертензией, некурящих.

Длительность АС составила от 0,5 до 20 лет (в среднем $5,87 \pm 4,76$ года). Рентгеновая стадия крестцово-подвздошных суставов (по модифицированным Нью-Йоркским критериям) составила $2,59 \pm 1,42$. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-С-реактивный белок (СРБ) у пациентов составил $3,11 \pm 0,55$, что свидетельствовало о высокой активности АС. Все пациенты получали базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами в средних суточных дозах, 5 человек получали сульфасалазин в средней дозе 2 г/сут. Пятеро

больных ранее (более 6 мес до включения в исследование) получали генно-инженерную биологическую терапию инфликсимабом, на момент исследования данное лечение не проводилось.

У 12 больных был установленный сопутствующий диагноз гипертонической болезни, диагноз выставлен в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями (2010 г.) [11]. Из них у 3 пациентов была I стадия гипертонической болезни, 5 имели II стадию, у 4 больных, учитывая наличие ассоциированных заболеваний, была диагностирована III стадия. Пациенты получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и/или антагонистами кальциевых каналов. На момент включения в исследование все достигли целевых цифр АД.

Всем пациентам проведено исследование липидов крови. Были выявлены следующие показатели: общий холестерин – $4,4 \pm 1,04$ ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – $2,5 \pm 0,87$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – $1,0 \pm 0,26$ ммоль/л, триглицериды – $1,2 \pm 0,44$ ммоль/л, индекс атерогенности – $3,02 \pm 1,13$.

Всем включенным в исследование проведено суточное мониторирование АД на аппарате ВРLab v.3.2 («Петр Телегин», Россия) с исследованием параметров АР. Средняя длительность исследования составила $23,5 \pm 1,2$ ч. Пациентам с гипертонической болезнью обследование проводилось либо до назначения антигипертензивных препаратов, либо через 2 сут после их отмены. Анализировались офисные и среднесуточные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) периферического АД, а также следующие показатели:

- минимальные, средние и максимальные показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового аортального давления (мм рт. ст.) – САД_{ао}, ДАД_{ао}, Ср_{гем}_{ао}, ПАД_{ао} соответственно – за 24 ч; отдельно за активный период (период бодрствования) и пассивный период (период сна);
- СРПВ (м/с) минимальная, средняя и максимальная за сутки;
- время распространения отраженной волны (мс);
- индекс ригидности артерий (мм рт. ст.);
- амбулаторный индекс жесткости артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index – AASI), рассчитывается программным обеспечением ВРLab по формуле: $AASI = 1 - (\text{наклон ДАД} - \text{САД})$, измеряется в условных единицах;
- аортальный индекс аугментации – ИА_{ао} (%) – характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны;
- амплификация пульсового давления – АПД (%) – отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению, анализировались минимальные, средние и максимальные значения за сутки, а также среднее значение за сутки, приведенное к частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин;
- индекс эффективности субэндокардиального кровотока – subendocardial viability ratio, SEVR (%) – отношение площадей под кривой пульсации давления в аорте, соответствующих сосудистой диастоле и сосудистой систоле, регистрировались минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, а также среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд/мин (SEVR_{ср} к ЧСС), отдельно анализировались средние и приведенные к ЧСС 75 уд/мин значения в дневные и ночные часы;
- степень ночного снижения – СНС (%) – СНС систолического и диастолического аортального давления, этот показатель анализировался и для периферического САД и ДАД.

В зависимости от величины СНС САД/ДАД аортального либо периферического больного относили к той или иной группе по суточному профилю давления:

- дипперы (dippers) – СНС САД/ДАД_{ао} 10–20% (достаточное снижение давления в ночные часы);
- нон-дипперы (non-dippers) – СНС САД/ДАД_{ао} 0–10% (недостаточное снижение давления ночью);
- найт-пикеры (night-peakers) – СНС САД/ДАД_{ао} < 0 (давление ночью не снижается, а, напротив, повышается);
- овер-дипперы (over-dippers) – СНС САД/ДАД_{ао} > 20% (избыточное снижение давления в ночные часы).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0. В тексте и таблице результаты представлены как среднее (М) и стандартное отклонение (σ). Для оценки различий между группами, учитывая асимметричное распределение признака, был использован U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Среднее значение офисных цифр АД и ЧСС у больных АС было сопоставимо с контрольной группой. В группе пациентов с АС САД составило $127,7 \pm 12,49$ мм рт. ст., в контрольной группе – $112,3 \pm 8,1$ мм рт. ст., ДАД – $69,5 \pm 10,1$ и $67,0 \pm 7,3$ мм рт. ст. соответственно. ЧСС составило $74,3 \pm 5,2$ в минуту у пациентов с АС, в контрольной группе – $70,6 \pm 7,2$ в минуту.

При мониторинге периферического АД у больных АС среднее САД за сутки составило $123,1 \pm 12,6$ мм рт. ст., в контрольной группе – $121,2 \pm 6,2$ мм рт. ст., среднее ДАД за сутки составило $77,1 \pm 1,2$ мм рт. ст., в контрольной группе – $70,9 \pm 9,5$ мм рт. ст. Таким образом, основные офисные и среднесуточные цифры САД и ДАД в группах значимо не различались между собой.

Систолическое аортальное давление среднее за сутки у больных АС было выше на 7,4% ($p = 0,0006$), диастолическое аортальное давление среднее за сутки – на 14,3% ($p = 0,0001$) по сравнению с группой здоровых лиц. САД_{ао} минимальное за сутки у пациентов с АС было выше по сравнению с контрольной группой на 21,3% ($p = 0,0001$), ДАД_{ао} минимальное за сутки – на 28,2% ($p = 0,0001$). Максимальное аортальное систолическое и диастолическое давление за сутки при АС также превышало показатели контрольной группы на 7,3 и 8,9% ($p = 0,018$ и $p = 0,024$ соответственно). Данные приведены в таблице.

САД_{ао} среднее в дневные часы у пациентов с АС превышало значения здоровых лиц на 6,3% ($p = 0,016$), ДАД_{ао} среднее за день – на 12,9% соответственно ($p = 0,0001$). В ночные часы среднее ДАД_{ао} при АС было выше на 12,0% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$). Гемодинамическое аортальное давление минимальное и среднее за сутки у больных с АС превышало показатели контроля на 9,5 и 6,6% ($p = 0,028$ и $p = 0,029$ соответственно). ПАД в группах значимо не различалось.

СРПВ средняя за сутки у пациентов с АС составила $8,8 \pm 1,3$ м/с и была выше на 15,8% ($p = 0,0001$) показателя контрольной группы, максимальная СРПВ – $13,5 \pm 3,5$ м/с, что на 26,2% ($p = 0,0001$) превышало данные здоровых лиц. Минимальная СРПВ в группе больных составила $6,4 \pm 0,74$ м/с, превышая аналогичный параметр в контроле на 7,44% ($p = 0,048$). ААСИ был выше на 59,09% ($p = 0,002$) у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой.

Время распространения отраженной волны у пациентов с АС составило $153,8 \pm 23,2$ мс, что на 8,1% ($p = 0,048$) превышало показатели здоровых лиц. АПД, минимальная за сутки, максимальная за сутки и среднее значение за сутки, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, была выше на 5,8, 14,0 и 4,5% у больных по сравнению с контрольной группой ($p = 0,016$, $p = 0,039$ и $p = 0,009$ соответственно). Среднее за сутки значение ИА_{ао}, приведенное к ЧСС 75 уд/мин, при АС составило

Параметры центрального аортального давления и ригидности сосудов у больных АС (М±σ)			
Параметры	Больные АС, n=49	Контрольная группа, n=20	p
Минимальное САД _{ао} , мм рт. ст.	88,3±13,4	72,8±16,0	0,0001
Среднее САД _{ао} , мм рт. ст.	114,8±12,4	106,9±6,9	0,0006
Максимальное САД _{ао} , мм рт. ст.	146,5±19,4	136,5±6,9	0,018
Минимальное ДАД _{ао} , мм рт. ст.	54,1±9,9	42,2±10,7	0,0001
Среднее ДАД _{ао} , мм рт. ст.	78,5±9,3	68,7±11,1	0,0001
Максимальное ДАД _{ао} , мм рт. ст.	108,5±15,9	99,6±8,9	0,024
Минимальное Ср _{гем} _{ао} , мм рт.ст.	67,9±10,5	62,0±16,0	0,028
Среднее Ср _{гем} _{ао} , мм рт. ст.	93,1±10,5	87,3±8,2	0,029
Максимальное Ср _{гем} _{ао} , мм рт. ст.	126,6±15,9	120,5±9,1	0,19
Среднее ПАД _{ао} , мм рт. ст.	36,5±8,15	37,7±5,12	0,173
Минимальная СРПВ, м/с	6,4±0,74	5,9±0,85	0,048
Средняя СРПВ, м/с	8,8±1,3	7,6±0,92	0,0001
Максимальная СРПВ, м/с	13,5±3,3	10,7±1,31	0,0001
AASI, условные единицы	0,35±0,19	0,22±0,17	0,002
Индекс ригидности артерий, мм рт. ст.	133,9±23,6	131,7±11,3	0,31
Время распространения отраженной волны, мс	153,8±23,2	142,3±14,9	0,048
Средний ИА _{ао} к ЧСС, %	3,07±13,3	-2,5±9,6	0,005
Минимальная АПД	116,2±8,1	109,8±10,4	0,016
Средняя АПД	134,0±9,7	129,7±11,2	0,1
Средняя АПД к ЧСС, %	136,2±7,03	130,3±9,1	0,009
Минимальный SEVR, %	50,0±16,8	52,7±17,0	0,951
Средний SEVR, %	120,9±15,3	142,7±11,3	0,0001
Максимальный SEVR, %	242,6±59,7	278,0±41,5	0,002
Средний SEVR к ЧСС, %	126,3±15,3	141,9±13,3	0,0001
Среднее САД _{ао} за день, мм рт. ст.	115,7±11,9	108,8±7,1	0,016
Среднее САД _{ао} за ночь, мм рт. ст.	108,0±14,0	103,5±11,07	0,313
Среднее ДАД _{ао} за день, мм рт. ст.	81,5±8,9	72,2±8,7	0,0001
Среднее ДАД _{ао} за ночь, мм рт. ст.	72,9±11,0	65,1±8,5	0,01
Средний SEVR за день, %	121,4±15,3	141,7±8,7	0,0001
Средний SEVR к ЧСС за день, %	127,0±17,1	143,3±15,7	0,0001
Средний SEVR за ночь, %	122,7±26,1	144,0±21,9	0,0001
Средний SEVR к ЧСС за ночь, %	114,3±64,7	153,5±14,1	0,06

Примечание: p – статистическая значимость различий.

3,07±13,3%, у здоровых лиц данный показатель был – 2,5±9,6%. Следует отметить, что отрицательные значения ИА являются нормой, часто данный параметр весьма вариабелен, что и имело место в нашем исследовании.

Показатели SEVR при АС были снижены по сравнению со здоровыми лицами. Так, средний SEVR за сутки в обследуемой группе был ниже на 15,3% ($p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой, максимальный SEVR за сутки – на 12,7% ($p=0,002$). Однонаправленно изменялись данные показатели в дневные и ночные часы. Так, средний SEVR за день был ниже по сравнению с контрольной группой на 9,4%, средний SEVR за ночь – на 14,8% ($p=0,0001$ в обоих случаях). Приведенные к ЧСС 75 уд/мин среднесуточные, дневные и ночные показатели SEVR также были ниже в группе больных АС на 11,0% ($p=0,001$), 11,8% ($p=0,0001$) и 25,5% ($p=0,06$) соответственно.

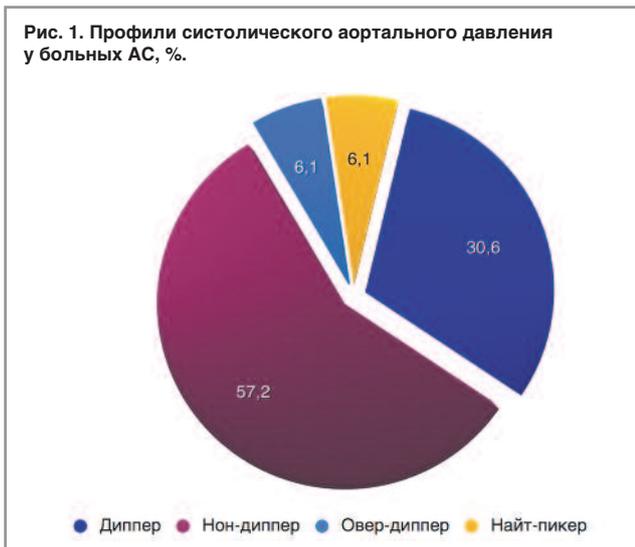
Средняя СРПВ за день демонстрировала прямую взаимосвязь с уровнем общего холестерина ($r=0,41$, $p=0,026$). SEVR максимальный за день отрицательно коррелировал с рентгеновской стадией сакроилеита ($r=0,38$, $p=0,008$). Средний SEVR в день отрицательно коррелировал с СРБ ($r=-0,40$, $p=0,017$) и с ASDAS-СРБ ($r=-0,43$; $p=0,003$). Вы-

явлена взаимосвязь индекса курения с показателями систолического аортального давления минимального ($r=0,49$, $p=0,044$) и среднего за день ($r=0,52$, $p=0,032$), минимальным ПАД за день ($r=0,55$, $p=0,021$), давлением аугментации ($r=0,62$, $p=0,017$).

При анализе суточного профиля периферического САД в группе пациентов с АС выявлено 46,9% дипперов (23 человека), 44,9% нон-дипперов (22), 2,0% овер-дипперов (1), 6,1% найт-пикеров (3), а при анализе суточного профиля ДАД выявлено 38,8% дипперов (19), 46,9% нон-дипперов (23), 4,1% – найт-пикеров (2 человека), 10,2% – овер-дипперов (5 человек), в контрольной группе – 100% дипперов по обоим профилям.

По профилю систолического аортального давления в группе пациентов с АС были выявлены 30,6% дипперов (15 человек), 57,2% нон-дипперов (28), по 6,1% овердипперов и найт-пикеров (по 3 человека); рис. 1. Исследование диастолического аортального давления показало, что в группе пациентов с АС 42,9% (21 человек) имели суточный профиль диппер, 49,0% (24 человека) – профиль нон-диппер, по 4,1% (2) – профили овер-диппер и найт-пикер (рис. 2). В контрольной группе было 80% дипперов и 20% нон-дип-

Рис. 1. Профили систолического аортального давления у больных АС, %.



перов по профилю систолического аортального давления, а также 70% дипперов и 30% нон-дипперов по профилю диастолического аортального давления.

Обсуждение

Пристальный интерес ученых к показателям АР обусловлен тем, что давление в восходящей части аорты, центральное пульсовое давление и сосудистая жесткость являются лучшими предикторами фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем периферическое АД [9, 12].

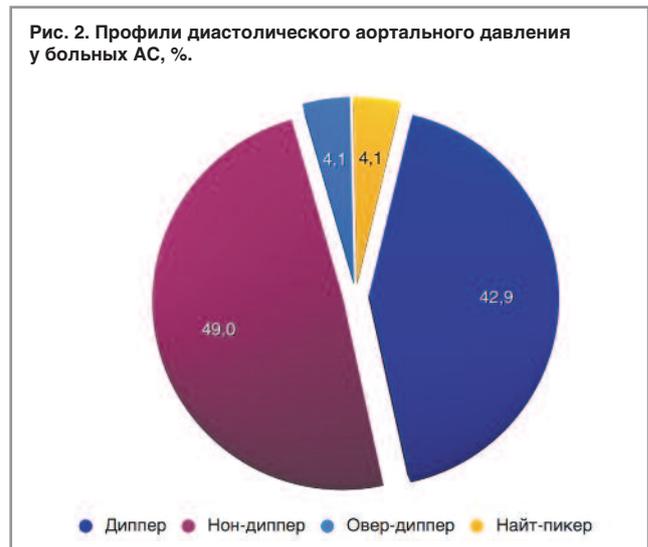
В настоящее время показано, что пациенты с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника имеют более высокий сердечно-сосудистый риск, чем в целом в популяции [3, 13]. В связи с этим изучение параметров жесткости артерий и центрального аортального давления у данной когорты пациентов представляет особый интерес. Однако научные данные по этому вопросу немногочисленны и их результаты несколько разнонаправлены. В основном данные параметры изучены применительно к проводимой пациентам генно-инженерной биологической терапии. В проведенном в 2009–2011 гг. исследовании у 28 пациентов с АС не было показано изменение СРПВ, измеренной на каротидно-феморальном сегменте на фоне 24-недельной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α . До начала терапии СРПВ составила $7,9 \pm 1,3$ м/с, после лечения – $7,7 \pm 1,3$ м/с, через 2 года наблюдения – $8,3 \pm 1,1$ м/с. Отсутствие изменений СРПВ, центрального пульсового давления и ИА на фоне терапии авторы связывают с сохраняющейся, несмотря на проводимую терапию, активностью воспалительного процесса. Исходно невысокие, приближающиеся к популяционным показатели СРПВ, полученные в данном исследовании, с нашей точки зрения, обусловлены молодым возрастом пациентов ($33,5 \pm 9,5$ года), а также исключением больных с гипертензией и ишемической болезнью сердца, отсутствием у обследованных значимых изменений липидограммы [7].

Сходные данные были получены у больных АС при применении голиумаба: СРПВ и толщина комплекса интима-медиа не снизились, а даже несколько возросли на фоне 6- и 12-месячной терапии, что авторы объясняют сохраняющимся неконтролируемым воспалением, несмотря на удовлетворительный клинический ответ [8].

В 2015 г. было показано повышение ИА у больных АС, данный показатель был выше у больных с высокой степенью активности по ASDAS в сравнении с пациентами с низкой активностью. Изменений СРПВ в данном исследовании установлено не было [5].

В литературе имеются только единичные сведения о точном мониторинговании параметров АР при АС. В 2012 г.

Рис. 2. Профили диастолического аортального давления у больных АС, %.



Н.А.Гуреевой и соавт. проводилось исследование параметров жесткости артериального русла с помощью монитора АД VPLab у больных АС на фоне лечения инфликсимабом. Исходно СРПВ у больных АС с длительностью заболевания до 5 лет составила $149,3 \pm 6,4$ см/с, более 5 лет – $168,4 \pm 8,4$ см/с, в обоих случаях выше по сравнению с контрольной группой. На фоне терапии инфликсимабом на протяжении 2 и 6 мес СРПВ снижалась, более выраженное снижение наблюдалось в группе с длительностью заболевания менее 5 лет. Сходную динамику демонстрировали ИА, индекс ригидности артерий и время распространения пульсовой волны [6].

Полученные в нашем исследовании результаты сопоставимы с данными Н.А.Гуреевой: было показано увеличение минимальной, средней и максимальной за сутки СРПВ, времени распространения пульсовой волны и амбулаторного индекса ригидности артерий у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами. При АС зафиксировано повышение систолического и диастолического аортального давления минимального, максимального и среднего за сутки, систолического и диастолического аортального давления среднего в дневные часы, что отмечалось нами и ранее [14].

Индекс эффективности субэндокардиального кровотока характеризует процессы диастолы в миокарде, следовательно, выявленное нами снижение среднесуточных, дневных и ночных значений SEVR при АС может служить субстратом нарушения метаболизма миокарда и потенцировать развитие нарушений ритма сердца. Выявленные отрицательные корреляционные взаимосвязи индекса активности ASDAS и СРБ со средним за день значением SEVR указывают на взаимосвязь процессов системного воспаления и АР при данной патологии. Взаимосвязи СРПВ средней за день с уровнем общего холестерина, индекса курения с аортальным давлением и давлением аугментации свидетельствуют о влиянии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на повышение АР у больных АС. Полученные данные представляются актуальными, поскольку риск появления ишемической болезни сердца у больных АС по результатам десятилетнего проспективного наблюдения достаточно высок [15].

Поскольку персистирующее иммунное воспаление приводит к формированию синдесмофитов и анкилозированию в крестцово-подвздошных суставах, выявление корреляционной взаимосвязи SEVR максимального за день с рентгенологической стадией сакроилеита также, по нашему мнению, отражает роль воспалительного компонента в повышении АР.

Определенный вклад в патогенез кардиальных нарушений вносит также значительная распространенность пато-

логических суточных профилей аортального и периферического давления. Профиль нон-диппер у больных АС являлся преобладающим при мониторинговании как периферического, так и центрального давления, достигая 57,2% по систолическому аортальному давлению. Отсутствие адекватного снижения давления в ночные часы может усугублять имеющиеся метаболические нарушения и потенцировать сосудистые катастрофы, однако, несомненно, требуются дальнейшие исследования в данной области.

Таким образом, в нашем исследовании было выявлено повышение показателей центрального аортального давления и параметров АР при суточном мониторинговании на аппарате VPLab v.3.2 у пациентов с АС, данные изменения могут быть в определенной мере обусловлены процессом системного воспаления.

Выводы:

1. Показатели артериальной жесткости у пациентов с АС были выше по сравнению со здоровыми лицами.
2. Была продемонстрирована взаимосвязь между клинико-лабораторными данными и параметрами жесткости артерий.
3. Профиль аортального давления нон-диппер преобладал у пациентов с АС.

Литература/References

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 год. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 266–70. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-266-270 / Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Dinamika zaboлеваemosti revmaticheskimi zaboлеvaniami vzroslogo naseleniia Rossii za 2010–2014 god. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2016; 54 (3): 266–70. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-266-270 [in Russian]
2. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 / Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaja O.A. Zaboлеваemost' bolezniami kostno-myshechnoi sistemy v Rossiiskoi Federatsii za 2015–2016 gg. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2018; 56 (1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 [in Russian]
3. Годзенко А.А. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. Современная ревматология. 2012; 6 (2). / Godzenko A.A. Metody otsenki vospalitel'noi aktivnosti i effektivnosti terapii pri spondiloartritakh. Sovremennaja revmatologija. 2012; 6 (2). [in Russian]
4. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Кардиоваскулярный риск у больных анкилозирующим спондилитом: роль системного воспаления и дисфункции эндотелия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 5: 71–6. / Poddubnyi D.A., Rebrov A.P. Kardiovaskuliarnyi risk u bol'nykh ankiлоziruiushchim spondilitom: rol' sistemnogo vospaleniia i disfunktsii endotelii. Ratsional'naiа farmakoterapiа v kardiologii. 2008; 5: 71–6. [in Russian]
5. Berg IJ et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. Rheumatol 2015; 4: 645–53.
6. Гуреева Н.А. Изменения параметров жесткости артериального русла у больных болезнью Бехтерева на фоне лечения инфликсимабом. Вестн. новых медицинских технологий. 2012; XIX (4). / Gureeva N.A. Izmeneniia parametrov zhestkosti arterial'nogo rusla u bol'nykh bolezniu Bekhtereva na fone lecheniia infliksimabom. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii. 2012; XIX (4). [in Russian]
7. Karoucas M et al. Arterial Stiffness and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: Results With Long-Term Two Year-Follow-Up. Arch Rheumatol 2014; 29: 250–6.
8. Tam LS et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial. Rheumatology (Oxford) 2014; 53 (6): 1065–74.
9. Laurent S et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588–605.
10. Rogoza A, Kuznetsov A. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens and SphygmoCor technology. Res Rep Clin Cardiol 2012; 3: 27–33.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
12. Davies JL, Struthers AD. Vascular Stiffness precedes arteriosclerosis and is a risk factor for arteriosclerosis. Studies clearly demonstrate that PWV and Augmentation Index are associated with the structural changes of the arteriosclerosis. J Hypertens 2003; 21: 463–72.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009.
14. Аксенова Т.А., Иващенко Н.Ф., Царенок С.Ю. Центральное аортальное давление и артериальная ригидность у больных анкилозирующим спондилоартритом при суточном мониторинговании. Забайкальский мед. вестн. 2016; 3: 52–9. / Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Tsarenok S.Iu. Tsentral'noe aortal'noe davlenie i arterial'naiа rigidnost' u bol'nykh ankiлоziruiushchim spondiloartritom pri sutochnom monitorirovani. Zabaikal'skii med. vestn. 2016; 3: 52–9. [in Russian]
15. Гайдукова И.З., Ребров А.П. Риск появления ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориазическим артритом по результатам десятилетнего проспективного наблюдения (исследование ПРОГРЕСС). Клиницист. 2016; 10 (3): 26–9. / Gaidukova I.Z., Rebrov A.P. Risk poavleniia ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh ankiлоziruiushchim spondilitom (bolezniu Bekhtereva) i psoriaticheskim artritom po rezul'tatam desiatiletnogo prospektivnogo nabludeniia (issledovanie PROGRESS). Klinitsist. 2016; 10 (3): 26–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксенова Татьяна Александровна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tatianaks@mail.ru

Иващенко Наталия Федоровна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: betsiij@mail.ru

Горбунов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Царенок Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Аксенов Константин Олегович – студент ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: aks.kosta2009@mail.ru

Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом

И.С.Дыдыкина^{✉1}, П.С.Коваленко¹, А.А.Коваленко²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]dydykina_is@mail.ru

В статье представлены сведения о физиологической роли витамина D и основных причинах дефицитных состояний. Описаны особенности метаболизма нативной и активной форм витамина D, в том числе в зависимости от возраста и коморбидных состояний. Указаны основные показания для назначения активных метаболитов витамина D. Отмечено, что альфакальцидол по причине отсутствия метаболизма в почках демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении различных типов остеопороза при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по терапии данного заболевания в отличие от нативного витамина D, так как продемонстрировал более выраженный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости, сокращения риска падений, уменьшения переломов и значимое снижение болевого синдрома. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок препарата Альфа D₃-Тева (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Ключевые слова: дефицит витамина D, причины дефицита витамина D, остеопороз, остеопоротические переломы, нативный витамин D, активные метаболиты витамина D, метаболизм витамина D, альфакальцидол.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 82–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.82-87

Review

Vitamin D deficiency: skeletal and non-skeletal disorders and its treatment with alfacalcidol

I.S.Dydykina^{✉1}, P.S.Kovalenko¹, A.A.Kovalenko²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

[✉]dydykina_is@mail.ru

Abstract

The article presents data on physiological role of vitamin D and primary causes of its deficiency. Aspects of native and active vitamin D forms metabolism including its dependence on age and comorbid conditions are discussed. Primary indications for active vitamin D metabolites prescription are described. It is noted that compared with native vitamin D alfacalcidol demonstrates better clinical effectiveness in different types of osteoporosis treatment due to the absence of its metabolism in kidneys and the safety profiles of the medications are similar. Unlike native vitamin D alfacalcidol monotherapy is included in clinical recommendations for this disorder treatment as it demonstrated better effectiveness in bone mineral density increase, risk of falls and fractures reduction, as well as significant relief of pain syndrome. Broad opportunities of Alpha D₃-Teva® individual dosage (alfacalcidol) allow to minimize risk of adverse effects development that together with new fractures prevention, pain syndrome reduction and motor activity improvement results in quality of life of patients of all ages improvement.

Key words: vitamin D deficiency, vitamin D deficiency causes, osteoporosis, osteoporotic fracture, native vitamin D, vitamin D active metabolites, vitamin D metabolism, alfacalcidol.

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Vitamin D deficiency: skeletal and non-skeletal disorders and its treatment with alfacalcidol. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 82–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.82-87

По мнению диетологов, физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. При этом среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [1]. Дефицит витамина D диагностируется при значениях 25-гидроксивитамина D – 25(ОН)D < 20 нг/мл в сыворотке крови; уровень 25(ОН)D > 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как недостаточность витамина D; концентрация 25(ОН)D > 30 нг/мл соответствует оптимальному уровню витамина D [2].

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона и тепла и практически не зависит от поступления извне. Примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно, и только около 20% поступает из экзогенных источников (питание и биологически активные добавки). Витамин D₂ (эргокальциферол) организм получает с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жир-

ных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых растениях, яичном желтке.

После синтеза в толще кожи витамин D гидроксيليруется в печени до неактивного метаболита – 25(ОН)D. Это основной циркулирующий в крови метаболит. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Для проявления физиологической активности 25(ОН)D метаболизируется (гидроксيليруется) в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(ОН)₂D], называемой также D-гормоном и кальцитриолом. Регуляция синтеза 1,25(ОН)₂D в почках осуществляется циркулирующим в крови паратиреоидным гормоном (ПТГ), на концентрацию которого, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого D-гормона, так и концентрация кальция в плазме крови. Образование 1,25(ОН)₂D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфора сыворотки

крови. Измерение в плазме крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не может являться индикатором запасов витамина D, так как вещество имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [3]. К тому же концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [2–5]. В кишечнике $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона, а в почках он регулирует, наряду с другими кальциемическими гормонами, реабсорбцию кальция.

Витамин D является стероидным гормоном, а его активный метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – лигандом для факторов транскрипции. Внутриклеточный VDR (рецептор к витамину D) обнаруживается практически во всех тканях организма человека. Многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ для своих потребностей. Экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, которые участвуют в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, регулируется также витамином D [2, 5]. Все эффекты последнего, прежде всего регулирование экспрессии генов, реализуются благодаря VDR. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ распознается своим рецептором на остеобластах, вызывая экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (receptor activator of nuclear factor κB ligand – RANKL). RANK, являясь рецептором для RANKL на преостеокластах, связываясь с лигандом, способствует образованию зрелых остеокластов из предшественников. Соответственно, остеокласты мобилизуют кальций и фосфор из костной ткани в процессе резорбции, поддерживая тем самым нормальный уровень этих макроэлементов в крови. D-гормон повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса, формированию микрозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани.

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что способствует нарушению всасывания кальция. Сокращение уровня кальция в плазме крови и уменьшение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, в свою очередь, может спровоцировать пролиферацию клеток паратиреоидной железы и увеличение секреции ПТГ. Возникший вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к остеопорозу (ОП) и повышению риска развития переломов [5, 6].

ОП – заболевание костной ткани, которое характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, снижением ее прочности и повышением риска возникновения переломов. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являются причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти. В России не менее 30% женщин и 24% мужчин в возрасте 50 лет и старше имеют ОП [7].

Эпидемиологические исследования, посвященные изучению содержания $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, выявили дефицит витамина D более чем у 30–50% населения в разных странах мира [8–11]. Недостаточность и дефицит витамина D распространены повсеместно, но наиболее часто встречаются на Среднем Востоке и в Южной Азии. У пожилого населения Европы недостаточность витамина D чаще выявляется в южных странах, чем северных, и более характерна для женщин, чем для мужчин [12]. Частота не-

достаточности и дефицита витамина D в популяции увеличивается с возрастом.

Среди основных причин дефицита витамина D рассматриваются:

- снижение синтеза витамина D в коже (использование солнцезащитных кремов, пигментация кожи, ношение одежды, закрывающей большую часть поверхности кожи, зимний период и сокращение светлого времени суток и др.);
- недостаток поступления витамина D с продуктами питания;
- нарушение функции печени и билиарного тракта;
- ожирение;
- у новорожденных: дефицит витамина D у матери и как следствие – низкое его содержание в материнском молоке;
- снижение синтеза витамина D при нарушении функции печени – $25(\text{OH})\text{D}$ – или почек – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$;
- повышенная экскреция $25(\text{OH})\text{D}$ и витамин D-связывающего белка при нефротическом синдроме гломерулонефрита;
- патология желудочно-кишечного тракта и снижение всасывания (целиакия, муковисцидоз, болезнь Уиппла, эрозивно-язвенный колит, состояния после оперативного лечения желудка или кишечника и др.);
- применение глюкокортикоидов или антиконвульсантов в терапии;
- коморбидная патология (первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз, саркоидоз, онкогенная остеомалация) [5, 13, 14].

Дефицит витамина D наиболее часто отмечается у детей, подростков и лиц пожилого возраста, особенно среди тех, кто проживает в странах и на территориях с низкой естественной инсоляцией (севернее 40° долготы в Северном полушарии) и/или у несоблюдающих правила рационального питания (сбалансированной диеты). В возрасте 65 лет и старше наблюдается 4-кратное снижение способности образовывать витамин D в коже [15, 16]. Определенный негативный вклад в развитие дефицита привносят хронические заболевания (щитовидной железы, печени, желудочно-кишечного тракта, почек), прием противосудорожных и других лекарственных средств.

Установлены статистически значимые корреляции между недостаточностью $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и снижением минеральной плотности кости (МПК). Так, на шведской когорте, в состав которой вошли 14 738 женщин, а наблюдение продолжалось 19 лет, продемонстрировано, что более высокое содержание и потребление витамина D в рационе питания коррелировало с более высоким его содержанием в сыворотке крови и с более высокими показателями МПК [17]. В популяционном исследовании корейских ученых (смешанная когорта из 1451 мужчины и 1870 женщин) установлено, что низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови (менее 20 нг/мл) достоверно ассоциировался с высоким риском возникновения ОП и снижением МПК [18]. Исследование другой корейской популяционной когорты (2305 человек в возрасте 50–79 лет) подтвердило взаимосвязь между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, снижением МПК и высоким риском возникновения ОП. Согласно данным опроса, проведенного во Франции среди пациенток с установленным диагнозом ОП, у 50% из них имела недостаточность витамина D [19]. Несмотря на жаркий климат в ближневосточном регионе (Саудовская Аравия), отмечена высокая встречаемость дефицита витамина D и ОП [20].

Снижение содержания D-гормона ведет к нарушению функции нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов от двигательных нервов к поперечно-полосатой мускулатуре и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфора, а также в ядре клеток,

где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать 25(OH)D в 1,25(OH)₂D. Таким образом, недостаточность D-гормона вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и как следствие – повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов.

Влияние витамина D на риск падений изучено в двух больших метаанализах. Так, M.Murad и соавт. показали статистически значимое снижение риска падений в 26 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при применении витамина D. Этот эффект был более значимым у пациентов с дефицитом витамина D [21]. H.Bischoff-Ferrari и соавт. провели метаанализ на основании 8 РКИ с 2426 участниками. В результате было показано, что у пациентов с уровнем 25(OH)D ≥ 60 нмоль/л в сыворотке крови относительный риск падений снижался на 23% [22]. Применение активного метаболита витамина D – альфакальцидола – в дозировке 1 мкг в день у пожилых женщин (средний возраст 75 лет) в течение 9 мес способствовало снижению количества падений (отношение шансов 0,46; 95% доверительный интервал 0,26–0,99, $p=0,04$) по сравнению с группой плацебо [23].

По мнению ученых, дефицит витамина D ассоциируется не только с нарушением кальций-фосфорного обмена и нервно-мышечной проводимости, но и функции иммунной системы, прогрессированием кожных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, системного воспаления, метаболического синдрома и сахарного диабета (СД), повышением смертности.

Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали взаимосвязь между низким уровнем 25(OH)D, СД, метаболическим синдромом и ожирением [24, 25]. В метаанализе, выполненном A.Pittas и соавт. по результатам 7 когортных исследований с включением более 43 тыс. человек, была обнаружена связь между низким уровнем 25(OH)D – от 37 до 51 нмоль/л – и количеством случаев артериальной гипертензии в течение 7–8 лет наблюдения [26]. Контроль за здоровьем медицинских работников (Health Professional Follow-up Study) с участием 18 тыс. мужчин показал повышение риска инфаркта миокарда в 2,42 раза у пациентов с содержанием в крови 25(OH)D < 15 нг/мл по сравнению с лицами, у которых был 25(OH)D > 30 нг/мл [27]. Вместе с этим в систематическом обзоре J.Magnieni и соавт. [28], метаанализе M.Elamin и соавт. [29] не обнаружена связь между витамином D и артериальной гипертензией, гиперлипидемией, риском инфаркта миокарда, инсульта.

Остается открытым вопрос о том, способен ли дополнительный прием витамина D положительно влиять на выживаемость. Очевидно, что более высокий уровень 25(OH)D отмечается у людей с хорошим состоянием здоровья в целом, соблюдающих здоровый образ жизни, достаточный уровень физической активности и правильное питание. В 2007 г. в метаанализе, который объединил 18 РКИ, было показано, что общая летальность у лиц, получавших витамин D, снизилась на 7% по сравнению с группой плацебо [30]. В дальнейшем было установлено, что витамин D в комбинации с кальцием эффективнее снижал риск смерти, чем прием только витамина D [31]. Данные когортного исследования (3258 человек) свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D (менее 8 нг/мл, или 20 нмоль/л) ассоциировался с более высокой смертностью у пациентов по сравнению с теми, кто имел более высокие показатели 25(OH)D (более 28 нг/мл, или 69 нмоль/л) [32]. В исследовании, проведенном с участием 2878 мужчин пожилого возраста, было уточнено: наименьший риск смерти наблюдался при уровне 25(OH)D 50–75 нмоль/л [33].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В 1-ю объединены нативные

витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D₃ – дигидротаксистерол. Витамин D₂ наиболее часто используется в составе поливитаминных препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D₂ эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D₂ выпускают в капсулах или таблетках по 50 000 МЕ (1,25 мг) или в масляном растворе для инъекций по 500 000 МЕ/мл (12,5 мг) в ампулах. Безрецептурные препараты для приема внутрь (растворы) содержат 8000 МЕ/мл (0,2 мг) витамина D₂. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относятся к пищевым добавкам, они обладают умеренной активностью. Препараты нативного витамина D показаны при D-дефиците, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей.

Во 2-ю группу входят активный метаболит витамина D₃ и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и др. [5, 6, 13, 34–36]. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, – перспективное направление в лечении распространенных видов патологии наряду с традиционными методами терапии. Оно открывает новые возможности для практической медицины [5, 36]. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности они способны преодолевать резистентность тканевых VDR к агонисту. Суточная потребность в витамине D при ОП колеблется от 800 до 2000 МЕ в зависимости от тяжести ОП, сопутствующих заболеваний и ожирения. При этом людям старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин вместо нативного витамина D рекомендуются активные метаболиты или аналоги витамина D [2, 4, 7, 15, 34].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен эндогенному витамину D и заключается в связывании с VDR в органах-мишенях. Активация этих рецепторов обуславливает соответствующие фармакологические эффекты (усиление всасывания кальция в кишечнике, угнетение повышенной костной резорбции и др.). Препараты витамина D относятся к числу наиболее безопасных и хорошо переносимых средств для лечения состояний, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена и заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как первичный и вторичный ОП, рахит, остеопороз. Это имеет большое практическое значение в связи с тем, что препараты витамина D применяются обычно длительно (месяцы и годы). При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в сыворотке крови риск развития побочных эффектов минимален.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что частота неблагоприятных реакций при применении нативных витаминов D₂ и D₃, а также активных метаболитов сопоставима [37–39]. Частота гиперкальциемии на фоне терапии альфакальцидолом составляет всего 0,22% [40]. Тем не менее при назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической болезнью почек, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфора в сыворотке крови (сначала 1 раз в неделю, затем 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы [41, 42]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы препарата, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [34].

Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидола, кальцитриола) от нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D₃ – 1 α -гидроксилирования в почках. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1% ежегодно, следовательно, отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии пациентов стар-

ше 45 лет, а также тех, кто страдает различными хроническими заболеваниями почек [34].

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии ОП в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Вместе с тем установлено, что действие кальцитриола развивается быстрее и сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом, чем у альфакальцидола, тогда как последний оказывает лучший эффект в отношении костной ткани. Кальцитриол является эффективным даже при тяжелых поражениях печени, но из-за особенностей фармакокинетики должен применяться 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации. Кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает неблагоприятные реакции. Альфакальцидол же считается пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм альфакальцидол не оказывает немедленного эффекта на всасывание кальция в кишечнике, его действие осуществляется после этапа гидроксирования в печени. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут, препарат может быть назначен однократно. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возраста. В России наиболее широко применяется препарат альфакальцидола Альфа Д₃[®]-Тева.

За последние 25 лет было проведено не менее 45 РКИ, посвященных изучению влияния витамина D в сочетании с приемом кальция или без него на переломы. Выполнены эпидемиологические, проспективные наблюдательные исследования и метаанализы. Однако выводы неоднозначны из-за того, что витамин D применялся в низких дозах, низкой приверженности пациентов лечению, множества сопутствующих заболеваний и полипрагмазии. Исследователями установлена определенная взаимосвязь между эффективной дозировкой витамина D (800 МЕ в день и выше) и невертебральными переломами и переломами проксимального отдела бедра. Совокупный анализ 11 РКИ с участием 31 тыс. человек показал, что меньший риск невертебральных переломов наблюдался у лиц с уровнем витамина D более 60 нмоль/л по сравнению с пациентами, у которых 25(ОН)D < 30 нмоль/л (риск переломов ниже на 31%), а уменьшение риска переломов шейки бедра составило 37% [22]. Метаанализ, проведенный F.Richy и соавт., показал, что применение альфакальцидола способствовало снижению риска невертебральных переломов у пациентов с первичным и глюкокортикоидным ОП [43].

Кроме того, следует отметить, что показанием к назначению активных метаболитов витамина D также являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, а также хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов [2, 4, 44]. В ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D при оценке уменьшения риска падений, особенно у пациентов со сниженной СКФ [37]; при компенсации дефицита 25(ОН)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [44] и диабетической нефропатией [45].

Таким образом, высокий уровень D-дефицита в популяции, ассоциация его с ОП и внескелетными заболеваниями (сердечно-сосудистыми, онкологическими, неврологическими, СД, метаболическим синдромом и др.) – основание для дальнейших исследований по изучению целесообразности включения активных метаболитов витамина D в комплексную программу профилактики и лечения этих заболеваний. При выборе препарата витамина D для лечения ОП необходимо учитывать возраст пациента, причину дефицита (недостаточности) витамина D, анализ сопутствующих заболеваний и проводимую терапию, функцию печени и почек. Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний и сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на эффективность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения его всасывания в кишечнике, метаболизма в печени или почках. Активные метаболиты витамина D, такие как альфакальцидол (Альфа Д₃[®]-Тева), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активную форму (D-гормон) нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения СКФ [22, 34–36]. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при разных типах и формах ОП, снижают риск падений, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормональной терапии) и солями кальция. Благодаря активной форме, отсутствию гидроксилирования в почках альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность при лечении ОП по сравнению с нативным витамином D при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению ОП, в то время как препараты нативного витамина D рассматриваются прежде всего как средство профилактики и лечения дефицитных состояний, а в комбинации с препаратами кальция – как обязательный компонент любой схемы лечения ОП для восполнения суточной потребности организма в этих веществах. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок препарата Альфа Д₃[®]-Тева (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Литература/References

1. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. / Spirichev V.B. Vitaminy, vitaminopodobnye i mineralnye veshstva. Spravochnik. M.: MCFER, 2004. [in Russian]
2. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84. / Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84. [in Russian]
3. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88: 582S–6S.
4. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. Osteoporoz. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. Е.И.Гусева, И.Н.Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – smena paradigmy. Pod red. E.I.Guseva, I.N.Zaharovo. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
6. Зоткин Е.Г., Шварц Г.Я. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов. Эффективная фармакотерапия. 2013; 38: 50–9. / Zotkin E.G., Shvarg G.Ya. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya vitamina D i ego aktivnyh metabolitov. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 38: 50–9. [in Russian]
7. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с. 146–63. / Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendacii. M.: GEOTAR-Media, 2005; s. 146–63. [in Russian]
8. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19 (2): 73–8.
9. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM. MLM prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. Pediatrics 2009; 124: 362–70.
10. Lee J, Smith JR, Philipp BL et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 42–4.
11. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). Педиатрия. 2014; 93 (2): 75–80. / Zaharova I.N., Malcev S.V., Borovik T.E. i dr. Nedostatochnost vitamina D u detej rannego vozrasta v Rossii (rezultaty mnogo-centrovogo issledovaniya – zima 2013–2014 gg.). Pediatriya. 2014; 93 (2): 75–80. [in Russian]
12. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H et al. Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995; 346 (8969): 207–10.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Engl J Med 2007; 357: 266–81.
14. Kulie T, Groff A, Redmer J et al. Vitamin D. An evidence-based review. J Am Board Family Med 2009; 22 (6): 698–706.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
16. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Vol. 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. The Stationery Office. London, 2003.
17. Snellman GL, Byberg L, Lemming EW et al. Long-term dietary vitamin D intake and risk of fracture and osteoporosis: a longitudinal cohort study of Swedish middle-aged and elderly women. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (3): 781–90.
18. Hwang YC, Ahn HY, Jeong IK et al. Optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for bone health in older Korean adults. Calcified Tissue Int 2013; 92 (1): 68–74.
19. Chernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. Curr Med Res Opin 2010; 26 (7): 1667–74.
20. Ardawi MS, Sibiany AM, Bakhsh TM et al. High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: Relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. Osteoporos Int 2012; 23 (2): 675–86.
21. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. The effect of vitamin D on falls. A systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (10): 2997–3006.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2009; 339: b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692
23. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 230–6.
24. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (6): 2017–29.
25. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care 2008; 31 (4): 701–7.
26. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010; 152 (5): 307–14.
27. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med 2008; 168 (11): 1174–80.
28. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005; 15 (3): 188–97.
29. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1931–42.
30. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167 (16): 1730–7.
31. Rejnmark L, Avenell A, Masud T et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (8): 2670–81.
32. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2008; 168 (12): 1340–9.

33. Johansson H, Oden A, Kanis J et al. Low serum vitamin D is associate with increased mortality in elderly men: MrOS Sweeden. *Osteoporos Int* 2012; 23 (3): 991–9.
34. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *PMЖ*. 2009; 17 (7): 477–86. / Shvarc G.Ya. Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrekciya. *RMZh*. 2009; 17 (7): 477–86. [in Russian]
35. Шварц Г.Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. Лекарственные средства. *Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия*. 2011; 2 (3): 33–42. / Shvarc G.Ya. Tipy deficiita vitamina D i ih farmakologicheskaya korrekciya. *Lekarstvennye sredstva. Prikladnaya farmakologiya i personalizirovannaya farmakoterapiya*. 2011; 2 (3): 33–42. [in Russian]
36. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. / Shvarc G.Ya. Vitamin D i D-gormon. М.: Anaharsis, 2005. [in Russian]
37. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcific Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
38. Richy F, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76 (3): 176–86.
39. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24: 63–70.
40. Orimo H. *Akt Rheumatol* 1994; 19 (Suppl.): 27–30.
41. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1121–32.
42. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. *Ревматология, травматология и ортопедия*. 2014; 10 (1): 16–22. / Lesnyak O.M. Effektivnost i bezopasnost alfakalcidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennyh dannyh. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya*. 2014; 10 (1): 16–22. [in Russian]
43. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticoid-induced osteoporosis: meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15 (4): 301–10.
44. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int* 2014. DOI: 10.1111/hdi.12209
45. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR et al. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Dis* 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1472-6823-14-66

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич – глав. врач санатория «Звенигород» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: alexsey-kovalenko@yandex.ru

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности

А.Е.Каратеев✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

✉aekarat@yandex.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – удобный и надежный инструмент анальгетической терапии. Они эффективно купируют боль и подавляют локальное воспаление, но, к сожалению, могут вызывать широкий спектр нежелательных реакций. И хотя сегодня в арсенале российского врача находится 28 различных наименований НПВП (многие из которых имеют десятки генериков), ни один из этих препаратов не может считаться идеальным по соотношению эффективности и безопасности. Это оправдывает появление новых представителей этой лекарственной группы. Так, в реальную клиническую практику нашей страны вновь входит теноксикам – препарат, хорошо известный врачам всего мира. Эффективность и безопасность теноксикама были подтверждены в ходе большого числа исследований. Но главным испытанием, которое препарат с успехом выдержал, стало его многолетнее применение в реальной медицинской практике. Терапевтические возможности теноксикама были показаны при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и подагре. Он успешно контролирует боль при наиболее распространенных ревматических заболеваниях – остеоартрите и неспецифической боли в спине. Теноксикам зарекомендовал себя в качестве эффективного компонента мультимодального периоперационного обезболивания в хирургической практике. Он также действенен при купировании боли в urgentных ситуациях: при острых травмах, зубной боли, почечной и желчной коликах. Теноксикам принимается один раз в сутки, имеет разные фармакологические формы и обладает благоприятным профилем безопасности. Несомненно, применение теноксикама расширяет возможности анальгетической терапии в практике врачей самых разных медицинских специальностей.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, теноксикам, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Каратеев А.Е. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 88–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.88-94

Review

Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in clinical practice: new opportunities

А.Е.Каратеев✉

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

✉aekarat@yandex.ru

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered safe and effective analgesics. These medications effectively reduce pain syndrome and suppress local inflammation but unfortunately may cause a wide range of adverse effects. Although there are 28 different NSAIDs registered in Russia (and many of them have dozens of generics), none of them can be considered ideal in terms of effectiveness and safety. It explains development of new drugs in this group. Nowadays tenoxicam is again included in clinical use in Russia. This medication is well known all over the world. Tenoxicam effectiveness and safety were acknowledged in many clinical trials. And its use in clinical practice for many years is the main test that the drug has successfully passed. Opportunities of tenoxicam therapeutic use were shown in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and gout. It allows to successfully reduce pain in patients with most common rheumatic disorders such as osteoarthritis and non-specific back pain. Tenoxicam proved to be an effective component of combined perioperative anesthesia in surgical practice. It is also effective for pain relief in urgent situations such as acute injuries, toothache, renal or gallstone colic. Tenoxicam is administered once a day, it has different pharmacological forms and a favorable safety profile. Undoubtedly, tenoxicam inclusion in clinical practice increases opportunities of analgesic therapy in practical use for various medical professionals.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, tenoxicam, effectiveness, safety.

For citation: Karateev A.E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in clinical practice: new opportunities. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 88–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.88-94

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – проверенный временем, надежный помощник врача в том случае, когда возникает необходимость купировать боль при самых разных заболеваниях и патологических состояниях. Области активного применения НПВП являются ревматические заболевания, боль после острой травмы и хирургических операций, головная боль напряжения и приступ мигрени, интенсивная висцеральная боль (почечная, желчная и кишечные колики), боль на терминальных стадиях онкологических заболеваний и т.д. [1–3]. Из-за широкой востребованности НПВП стали одной из самых больших групп лекарственных средств. На сегодняшний день в арсенале российского доктора насчитывается 28 международных непатентованных наименований НПВП. Общее количество коммерческих препаратов НПВП, представленных на фармакологиче-

ском рынке нашей страны, за счет множества генериков составляет более 300. Такое разнообразие препаратов, конечно, существенно расширяет возможности врача, но ставит при этом перед ним непростую задачу выбора наиболее подходящего средства для конкретного больного.

С точки зрения доказательной медицины, оперирующей данными хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), все представители группы НПВП имеют близкий терапевтический потенциал. Естественно, это правило соответствует действительности, когда НПВП используются достаточно долго и в адекватных противовоспалительных дозах [1, 2]. Но в реальной практике на эффективность препаратов оказывает влияние много различных моментов: особенности болезни или патологического состояния, характерологические свойства больного и его приверженность лечению, комор-

бидные заболевания и др. Существенную роль также играет химическое строение формулы лекарства, с которым связаны его биодоступность, скорость наступления лечебного действия, длительность эффекта и вероятность появления нежелательных реакций (НР) [3].

Среди многочисленных биохимических групп НПВП большой интерес привлекают оксикамы – производные эноликовой кислоты, в структуре которых, в отличие от большинства других представителей НПВП, отсутствует карбоксильная группа [4].

Независимо от биохимического строения, основной «мишенью» всех НПВП считается индуцируемая форма фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Экспрессия ЦОГ-2 происходит под влиянием провоспалительных цитокинов и приводит к локальной гиперпродукции простагландина (ПГ) H_2 – предшественника ПГ E_2 , важнейшего медиатора боли и воспаления [5, 6]. Белковая структура ЦОГ представляет две взаимосвязанные зеркальные макромолекулы, формирующие извитой тонкий гидрофобный канал. Здесь проходит перемещение и биохимическая трансформация субстрата – полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Обе «половинки» ЦОГ включают N-терминальную зону, фактор роста-подобную зону, 4-спиральную область и активный каталитический участок. Ферментный участок имеет циклооксигеназную область, где происходит окисление ПНЖК и формирование характерного для ПГ циклопентанового кольца, и область пероксидазы, где к субстрату присоединяется ОН-группа. Все НПВП блокируют циклооксигеназный участок каталитической области ЦОГ, препятствуя его взаимодействию с ПНЖК. При этом пероксидазная активность ЦОГ сохраняется [6, 7].

Хотя принцип работы всех НПВП одинаков, их взаимодействие с ЦОГ-2 за счет отличий в биохимической структуре может иметь свои нюансы. Это определяет продолжительность действия разных препаратов и наличие у них ЦОГ-2-селективности. Последнее очень важно, поскольку с блокадой ЦОГ-2 связан обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффект НПВП. При этом подавление биохимического «двойника» этого фермента – ЦОГ-1, постоянно присутствующего в органах и тканях и отвечающего за образование цитопротективных ПГ, – вызывает появление класс-специфических НР, в частности повреждение слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

Такие особенности имеют у оксикамов: фиксируясь в энзимной зоне ЦОГ, они образуют множественные гидрофобные связи и непосредственную водородную связь между 4-гидроксильной группой молекулы препарата и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. Это усиливает контакт между препаратом и структурами ЦОГ в каталитической области и месте сужения канала, образованного «половинками» фермента. При взаимодействии оксикама и ЦОГ-2 возникает особая пространственная конформация комплекса с появлением гидрофобного «кармана», представленного 8 аминокислотными остатками. Это, согласно компьютерной модели контакта оксикамов и ЦОГ, определяет более высокую ЦОГ-2-селективность и длительное терапевтическое действие [4].

Важным достоинством оксикамов считается их способность влиять не только на ЦОГ-2, но и на матриксную ПГ E_2 -синтазу (м-ПГ E_2 C). Последняя отвечает за синтез важнейшего медиатора воспаления – ПГ E_2 . Поэтому данный фермент представляется чрезвычайно интересной целью противовоспалительной терапии. К сожалению, создать устойчивый и безопасный ингибитор м-ПГ E_2 C пока не удалось. Перспективной молекулярной группой здесь являются производные бензотиопиран-S-диоксида, способные связывать м-ПГ E_2 C. Любопытно, что оксикамы имеют структурное сходство с бензотиопиранами, а значит, способны в определенной степени влиять на м-ПГ E_2 C [4].

Среди представителей группы оксикамов выделяется теноксикам – препарат, который широко используется во многих странах и завоевал доверие как надежный и весьма действенный анальгетик [8]. Достоинства теноксикама проверены временем: он вошел в клиническую практику в 1982 г. во Франции под названием Тилкотил. На сегодняшний день, согласно данным сайта www.drugs.com, кроме оригинального лекарства в мире имеются еще 83 генерика теноксикама [9]. Теноксикам зарегистрирован и применяется в 14 странах Евросоюза: Бельгии, Болгарии, Великобритании, Греции, Дании, Исландии, Испании, Италии, на Кипре, в Люксембурге, Португалии, Румынии, Франции и Швеции [10].

Хотя теноксикам относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет всего 1,34 (для примера, для индометацина – более 10) [11]. При этом теноксикам способен блокировать образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов (т.е. проявлять антиоксидантные свойства), а также подавлять синтез окиси азота [12–14].

Теноксикам практически полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность его составляет 99%, причем в плазме он определяется уже через полчаса после приема внутрь. Для достижения пиковой концентрации теноксикама в крови (2,7 мг/л; 2,3–3,0 мг/л) обычно требуется около 2 ч. Препарат почти полностью, на 99%, связывается с альбумином. Низкая липофильность и значительная гидрофобность делают поступление теноксикама в тканевые среды постепенным и плавным. Максимальная концентрация препарата в синовиальной жидкости достигает 1/3 от концентрации в крови примерно через 20 ч после приема. Метаболизм препарата происходит в печени путем образования 5'-гидрокси- и 6-О-глюкоронированных молекул, экскретирующихся мочой и желчью. Теноксикам отличается длительным периодом полужизни – 67 ч (49–81 ч), что определяет стойкий пролонгированный эффект препарата [8].

Использование теноксикама при ревматических заболеваниях

В начале своего использования теноксикам рассматривался прежде всего как удобное средство для лечения хронических заболеваний суставов и позвоночника, таких как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты (в частности, анкилозирующий спондилит). В этой области была выполнена серия масштабных РКИ, оценивающих лечебный потенциал и переносимость этого препарата.

Например, J.Simpson и соавт. в ходе 12-недельного РКИ сравнили теноксикам 20 мг/сут и пироксикам 20 мг/сут у 1328 больных ОА и РА [15]. Одновременно U.Moser и соавт. оценивали результат использования теноксикама 20 мг/сут, пироксикама 20 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у больных ОА с воспалительным поражением околосуставных мягких тканей [16]. Еще одним РКИ, выполненным по сходному дизайну, стало 12-недельное РКИ L.Ejstrup и соавт., сравнивших действие теноксикама 20 мг/сут и кетопрофена 200 мг/сут у 307 пациентов с ОА [17]. Все три работы продемонстрировали близкие результаты. Теноксикам по обезболивающему и противовоспалительному эффекту соответствовал или превосходил контрольные препараты, однако общее число НР оказалось значимо ниже. Так, у пациентов, принимавших теноксикам и кетопрофен, общее число НР было, соответственно, 29,0 и 47,3% ($p < 0,05$). Близкие результаты были получены в ходе 12-недельного сравнения теноксикама 20 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 98 пациентов с ОА. Эффективность препаратов не различалась, но при этом общее количество НР составило 43,8 и 66,0% соответственно ($p < 0,05$) [18].

R.Riedemann и соавт. провели метаанализ 18 РКИ, в которых изучались сравнительная эффективность и безопас-

ность теноксикама, пироксикама, диклофенака и индометацина. Анализ показал, что теноксикам превосходил по анальгетическому действию и реже вызывал НР, чем пироксикам; его эффект был аналогичен индометацину и диклофенаку, но число НР было значительно меньше, чем при использовании последних [19].

Ценную информацию дает серия национальных наблюдательных работ, в которых теноксикам проходил испытания в условиях реальной клинической практики. Британские ученые С.Langdon и соавт. применяли теноксикам у 2963 пациентов с ОА и РА в течение до 12 нед. Эта терапия успешно купировала основные симптомы артрита у большинства больных (рис. 1). По окончании 12-недельного срока большинство (60%) больных продолжали его прием более 3 мес, а 31% использовали его 12 мес и более [20].

Исследователи из Канады G.Kraag и соавт. опубликовали данные наблюдательного исследования, в котором участвовали 1809 пациентов с ревматическими заболеваниями (84,3% – с ОА). Всем больным был назначен теноксикам на 4 нед. Согласно полученным результатам, 81,1% больных отметили значительное улучшение, а НР были зафиксированы лишь у 12,6% [21].

В Италии R.Marcolongo и A.Fioravanti сравнили действие теноксикама 20 мг/сут, диклофенака 100 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 625 больных с ОА и воспалительным поражением околосуставных мягких тканей. Эффективность теноксикама оказалась равной или превышала лечебное действие препаратов контроля, а количество НР при его использовании составило лишь 7,4% – ниже, чем при использовании других НПВП [22].

К.Ibrahima и соавт. использовали теноксикам 20 мг/сут у 736 африканских больных с ревматическими заболеваниями. Через 2–4 нед терапии более 90% пациентов дали хорошую или отличную оценку новому препарату [23].

Возможность длительного успешного контроля основных симптомов хронических ревматических заболеваний при использовании теноксикама подтверждается рядом исследований, в которых он назначался на период от 6 мес и более. Так, O.Nived и соавт. сравнивали теноксикам с напроксеном в течение 6 мес [24], а B.Lund и соавт. – с пироксикамом в течение 12 мес [25]. «Рекордсменом» по длительности стала работа J.Lalos и соавт., в которой теноксикам с успехом использовался у 20 больных РА в течении 4 лет [26].

Большой интерес для оценки частоты НР при использовании теноксикама имеют исследования, в которых он сравнивался с ацеклофенаком – препаратом, который многие эксперты считают одним из наиболее удачных представителей НПВП в плане переносимости. Так, F.Rez-Ruiz и соавт. использовали теноксикам 20 мг/сут и ацеклофенак 200 мг/сут в течение 3 мес у 292 больных РА. Оценка обезболивающего действия обоих препаратов через 2 и 12 нед показала сходный результат. При этом число осложнений также практически не различалось – они были отмечены у 6,2 и 4,1% больных соответственно [27]. L.Villa Alcázar и соавт. использовали эти два препарата у 273 больных анкилозирующим спондилитом в течение 3 мес. К моменту завершения лечебного курса эффект препаратов в отношении снижения уровня боли и улучшения функции позвоночника не различался. Однако общее количество НР оказалось несколько выше на ацеклофенаке, чем на теноксикаме – у 30,9 и 27,0% больных соответственно. Терапия была прервана из-за НР у 2,2 и 1,4% пациентов. Таким образом, результаты обоих РКИ показывают, что теноксикам не уступал ацеклофенаку по своей переносимости [28].

Успешное применение теноксикама для купирования острой боли

Как видно из представленного материала, теноксикам прекрасно подходит для длительного лечения хрониче-

Рис. 1. Изменение интенсивности боли при использовании теноксикама 20 мг/сут у 2963 пациентов с ОА и РА (наблюдение в течение года) [20].

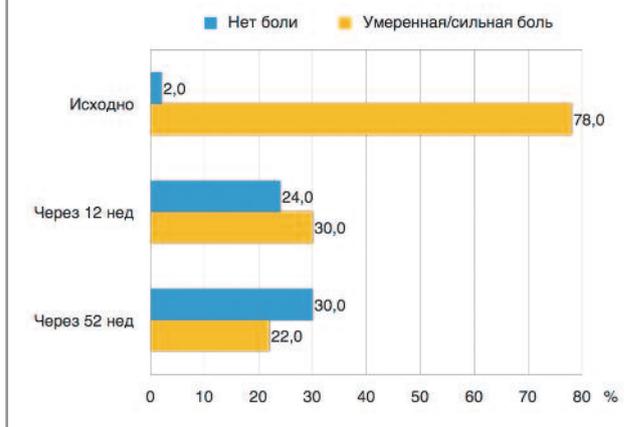


Рис. 2. Купирование острого приступа подагры: теноксикам vs плацебо (по данным из обзора Кокрановского общества, 2014 г.) [31].

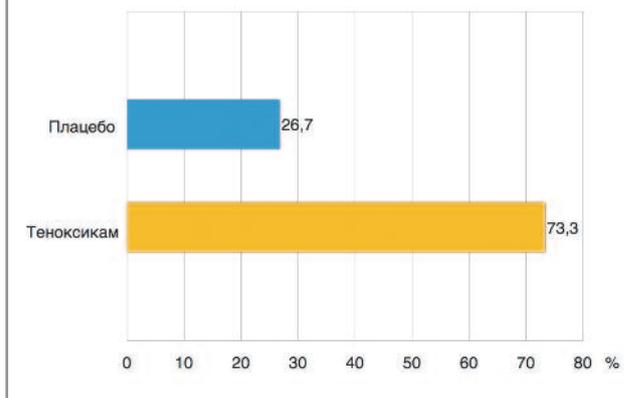
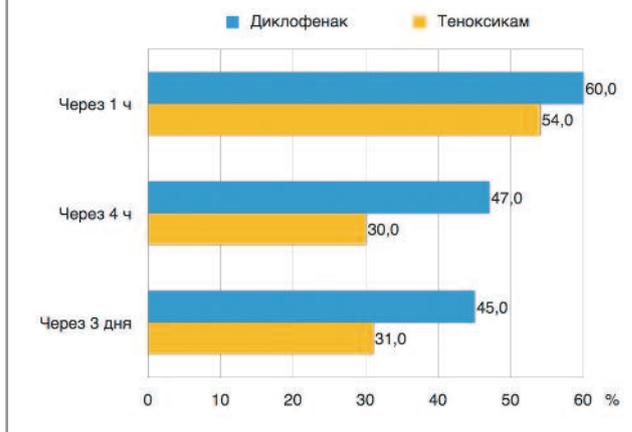


Рис. 3. Оценка анальгетического действия теноксикама и диклофенака после удаления зуба (динамика боли, 100 мм ВАШ) [38].



ских ревматических заболеваний. Но при этом он может с успехом использоваться и для контроля интенсивных болевых ощущений в urgentных ситуациях.

Теноксикам эффективно купирует острый приступ подагры [29, 30]. Необходимо заметить, что, по данным Кокрановского общества, теноксикам оказался единственным представителем НПВП, для оценки эффекта которого при остром подагрическом артрите использовалось плацебо. В работах G.dela Torre пациентам с приступом подагры

был назначен теноксикам 40 мг/сут или плацебо. Применение теноксикама оказалось однозначно более действенным (рис. 2). При этом у получавших теноксикам не возникло ни одной НР, а в группе плацебо осложнения были отмечены у 2 больных [31].

Теноксикам хорошо действует при неспецифической боли в спине – одной из наиболее частых причин появления острой/подострой боли в современной популяции. Так, M.Szpalski и J.Hayez провели 14-дневный курс лечения теноксикамом 20 мг у 78 больных с неспецифической болью в спине. Были отмечены значительное снижение интенсивности боли и улучшение функции позвоночного столба [32].

Серьезной проверкой терапевтического потенциала любого НПВП является их применение при острой зубной боли или боли, связанной со стоматологическими операциями. Теноксикам активно изучался при этой патологии, продемонстрировав качества эффективного анальгетика [33–35]. Теноксикам успешно прошел сравнение с высокими дозами глюкокортикоидов [36] и «слабыми» опиоидными препаратами, такими как комбинация кодеина 8 мг и парацетамола 500 мг [37].

Имеется большое количество РКИ, в которых проводилось сравнение теноксикама и других НПВП после стоматологических операций. Так, J.Roelofse и соавт. оценили действие теноксикама и диклофенака у 35 больных, перенесших экстракцию зуба. Оба НПВП вводились непосредственно перед манипуляцией: теноксикам 40 мг внутривенно, диклофенак 75 мг внутримышечно. Впоследствии больные переводились на пероральный прием теноксикама 20 мг 1 раз и диклофенака 50 мг 3 раза в день на 7 дней. Обезболивающий эффект теноксикама был достоверно выше как в первые послеоперационные часы, так и спустя 72 ч после операции (рис. 3) [38].

Аналогичное исследование провели недавно A.Çebi и соавт. Они оценили эффект предоперационного приема теноксикама или диклофенака калия у 50 пациентов, которым выполнили удаление третьего моляра. Боль была достоверно меньше в группе теноксикама через 8, 12, 24 и 48 ч после экстракции зуба, а также на 3, 5 и 7-й день после манипуляции ($p < 0,05$, $p < 0,01$) [39].

V.Karlan и соавт. сравнили результаты применения теноксикама 20 мг, флурбипрофена 200 мг и диклофенака 100 мг у 90 пациентов, перенесших удаление зуба мудрости. Первая доза одного из трех НПВП назначалась за 2 ч до экстракции зуба, а затем еще на 6 дней. Было показано, что анальгетическое действие теноксикама выше, чем у препаратов контроля. При этом отличие в эффективности отмечалось начиная с первых часов после операции и сохранялось в последующие сутки [40].

Важной областью применения НПВП является терапия острой почечной и печеночной колики. В ходе серии РКИ было показано, что теноксикам при внутривенном или внутримышечном введении эффективно снижает боль и уменьшает частоту осложнений, связанных с обструкцией конкрементом мочеточника или желчных протоков [41–45].

Теноксикам зарекомендовал себя как эффективное средство при комплексном обезболивании «больших» хирургических операций. Например, W.Chang и соавт. показали, что внутримышечное введение этого препарата снижает необходимость в использовании наркотических анальгетиков у больных, которым проводились хирургические вмешательства на позвоночнике [46]. Весьма показательны результаты работы I.Gunusen и соавт., оценивших интенсивность боли и необходимость в морфине у 120 женщин, перенесших гистерэктомию, которым был назначен теноксикам 20 мг, парацетамол 1 г или плацебо (все препараты и плацебо вводились внутривенно). У получавших теноксикам болевые ощущения оказались до-

стоверно менее интенсивными. При этом суммарная доза морфина, которую получили больные, была $44,8 \pm 17,4$, $64,6 \pm 19,6$ и $69,2 \pm 22,1$ мг соответственно ($p < 0,05$) [47]. Аналогичный результат в плане уменьшения дозы морфина после холецистэктомии на фоне применения теноксикама продемонстрировала работа F.Munro и соавт. [48].

T.Aкса и соавт. сопоставили действие 20 мг теноксикама или физиологического раствора у 80 больных, которым была проведена лапароскопическая холецистэктомия или пластика паховой грыжи. Препарат и плацебо вводились внутривенно за 1 ч до операции. У больных, получивших теноксикам, интенсивность болевых ощущений и необходимость в дополнительных анальгетиках спустя 4 и 8 ч после операции были достоверно ниже, чем у лиц, получивших плацебо [49].

A.Merry и соавт. сравнили действие внутривенного введения теноксикама 20 и 40 мг и плацебо на интенсивность болевых ощущений боли у 45 больных, которым была выполнена торакотомия. Боль в значительно большей степени уменьшалась после применения обеих доз теноксикама, чем плацебо, – ее уровень составил, соответственно, $17,4 \pm 14,8$, $16,5 \pm 13,3$ и $25,8 \pm 12,5$ мм Визуальной аналоговой шкалы – ВАШ ($p < 0,05$) [50].

Мы не относимся к сторонникам довольно распространенной практики внутри- и околоуставного введения НПВП при заболеваниях суставов или околоуставных мягких тканей. Это применение НПВП относится к понятию незарегистрированных показаний (off-label согласно англоязычной терминологии). Но нельзя не отметить, что такое использование теноксикама, которое оправдывается его медленной элиминацией из области введения, широко практикуется во многих странах мира [51].

Например, Z.Unlu и соавт. оценили эффект внутрисуставного введения теноксикама 20 мг (три еженедельные инъекции) и перорального приема теноксикама 20 мг/сут в течение 21 дня у 69 пациентов с ОА коленного сустава. Оказалось, что оба метода применения теноксикама существенно улучшили состояние больных. Снижение интенсивности боли в обеих исследуемых группах через 1, 3 и 6 мес наблюдения статистически не различалось [52].

Аналогичная работа была проведена M.Erbas и соавт. В этом исследовании также изучалось действие 3 внутрисуставных инъекций теноксикама и его перорального приема у 60 пациентов с ОА. И в этой работе различия в результатах применения двух методов использования теноксикама не было [53].

H.Şift и соавт. сравнили действие однократной внутрисуставной инъекции метилпреднизолона 40 мг и теноксикама 20 мг (3 инъекции еженедельно) у 40 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом. Результаты лечения не различались – через 6 нед в группе метилпреднизолона интенсивность боли (10 см ВАШ) уменьшилась с 6,2 до 3,6 см, в группе теноксикама – с 7,8 до 2,6 см [54].

В работе S.Guner и соавт. исследовался результат локального введения теноксикама 20 мг и метилпреднизолона 40 мг в комбинации с 2% лидокаином у 61 больного плантарным фасциитом («пяточная шпора»). Оба метода лечения показали сходное терапевтическое действие: не было отмечено статистически значимого различия по снижению боли через 6 и 12 мес после инъекции [55].

Ряд хирургов-ортопедов используют внутрисуставное введение теноксикама в комбинации с опиоидами и местными анестетиками для обезболивания при артроскопических операциях на суставах. Есть данные, подтвержденные серией РКИ, что такое применение теноксикама приводит к значительному снижению послеоперационной боли [56–58].

Так, R.Jawish и соавт. описали выраженное снижение воспалительного отека и боли у 134 больных, которым вы-

полнялась артроскопия коленного сустава и которым при завершении хирургического вмешательства было проведено внутрисуставное введение теноксикама 20 мг [59].

В ходе РКИ, проведенного S.Sanel и соавт., оценивался результат внутрисуставной инъекции теноксикама 20 мг + 0,5% бупивакаин и морфин 2 мг + 0,5% бупивакаин у 240 больных, перенесших артроскопические операции на коленном суставе. Оказалось, что использование теноксикама позволило добиться более значимого снижения послеоперационной боли и необходимости в дополнительных анальгетиках по сравнению с внутрисуставным введением морфина [60].

Оценка частоты осложнений при использовании теноксикама

Теноксикам относится к неселективным ЦОГ-2-ингибиторам («традиционным» НПВП), поэтому при использовании этого препарата могут возникать класс-специфические НР, характерные для всех представителей НПВП [61].

Однако, по данным серии РКИ и наблюдательных исследований, представленных нами, общий профиль безопасности теноксикама представляется более благоприятным в сравнении со многими другими популярными НПВП [19].

Большой интерес представляет исследование P.Müller и соавт., которые сравнили частоту изменений СО верхних отделов ЖКТ после 2 нед использования теноксикама 20 мг и диклофенака 100 мг/сут у 36 здоровых добровольцев. По данным эндоскопического исследования, теноксикам в значительно меньшей степени вызывал изменения СО: их выраженность по счету Lanza составила $1,3 \pm 0,7$ и $2,2 \pm 1,1$ ($p = 0,014$) [62].

A.Al-Quorain и соавт. оценили динамику состояния СО желудка у 36 больных, принимавших теноксикам 20 мг и диклофенак 100 мг в течение 28 дней. Видимые повреждения СО были зафиксированы у 21 и 41% пациентов. При этом множественные геморрагии и эрозии обнаружались у 5% пациентов, принимавших теноксикам, и 18% пациентов, использовавших препарат контроля [63].

В работе G.Perpignano и соавт. проводилась оценка частоты и характера эндоскопических изменений ЖКТ у 60 больных ОА, в течение 8 нед принимавших теноксикам 20 мг/сут или этодолак 600 мг/сут – умеренно селективный НПВП с хорошей переносимостью. Оказалось, что частота развития серьезной патологии ЖКТ – язв желудка (по 2 случая) – была одинакова в обеих лечебных группах [64].

Ценную информацию по количеству лекарственных осложнений на фоне приема теноксикама в реальной медицинской практике дает анализ системы фармакологического надзора Франции. Эта работа была проведена M.Laureyre-Mestre и соавт., оценившими 42 389 сообщений врачей о тех или иных НР, возникших на фоне приема НПВП с 2002 по 2006 г. В итоге для теноксикама была показана достаточно низкая частота НР – 0,42 случая на 1 млн назначенных доз препарата. По данному значению теноксикам не превышал мелоксикам и оказался значительно лучше, чем диклофенак и кетопрофен: 0,41, 0,58 и 0,78 случая на 1 млн назначенных доз соответственно [65].

Имеются лишь весьма ограниченные данные по частоте кардиоваскулярных осложнений при использовании теноксикама. Следует отметить, однако, что другие препараты из группы оксикамов (мелоксикам, пироксикам и лорноксикам) не показывают существенного повышения риска НР со стороны сердечно-сосудистой системы [66–68].

Данные о влиянии теноксикама на сердечно-сосудистую систему можно найти в результатах крупного исследования, в котором изучалось негативное воздействие НПВП на развитие сердечной недостаточности (СН). Исследуемую группу составили 92 163 пациентов с СН, наблюдавшихся в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии в 2000–2010 гг. Контроль, соответствующий по полу и

возрасту, был представлен 8 246 403 жителями этих стран, не имевшими патологии сердечно-сосудистой системы. В целом использование НПВП ассоциировалось с относительно небольшим ростом риска развития СН – относительный риск составил 1,19 (95% доверительный интервал – ДИ 1,17–1,22). Теноксикам вероятность развития СН практически не повышал: относительный риск 1,06 (95% ДИ 0,80–1,41). К примеру, данный показатель для диклофенака составил 1,19 (95% ДИ 1,15–1,24) [69].

Таким образом, мы можем заключить, что теноксикам представляет собой универсальный НПВП, который можно применять как для купирования острой боли, так и для продолжительного лечения хронических ревматических заболеваний [70]. Он удобен в использовании (однократный прием в сутки) и имеет разные лекарственные формы, в том числе для внутримышечного и внутривенного введения. Эффективность теноксикама в разных клинических ситуациях подтверждена множеством исследований, выполненных с соблюдением высоких стандартов доказательной медицины. Его преимущества также показывает длительный опыт использования в реальной клинической практике, накопленный врачами разных стран мира. В настоящее время в клиническую практику нашей страны входит новый генерик теноксикама – Тексаред®. Предлагается, что появление этого перспективного представителя группы НПВП существенно расширит возможности российских врачей в лечении острой и хронической боли.

Литература/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29> / Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. i dr. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaia revmatologija. 2018; 56: 1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29> [in Russian]
2. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014; 312 (8): 825–36. DOI: 10.1001/jama.2014.9405
3. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care* 2015; 21 (Suppl. 7): S139–47.
4. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life* 2014; 66 (12): 803–11. DOI: 10.1002/iub.1334
5. Díaz-González F, Sánchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur J Immunol* 2015; 45 (3): 679–86. DOI: 10.1002/eji.201445222
6. Vecchio AJ, Malkowski MG. The structural basis of endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 2011; 286 (23): 20736–45. DOI: 10.1074/jbc.M111.230367
7. Vecchio AJ, Simmons DM, Malkowski MG. Structural basis of fatty acid substrate binding to cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 2010; 285 (29): 22152–63. DOI: 10.1074/jbc.M110.119867
8. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26 (1): 16–43. <https://www.drugs.com/international/tenoxicam.html>
10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214741.pdf
11. Lora M, Morisset S, Ménard HA et al. Expression of recombinant human cyclooxygenase isoenzymes in transfected COS-7 cells in vitro and inhibition by tenoxicam, indomethacin and aspirin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56 (5): 361–7.
12. Van Antwerpen P, Nève J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxamic and sulfoanilide families. *Eur J Pharmacol* 2004; 496 (1–3): 55–61.
13. Ferrari GV, Natera J, Paulina Montaña M. Scavenging of photogenerated ROS by Oxycams. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B* 2015; 153: 233–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.024
14. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35 (2): 137–43.
15. Simpson J, Golding DN, Freeman AM et al. A large multicentre, parallel group, double-blind study comparing tenoxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract* 1989; 43 (9): 328–33.
16. Moser U, Waldburger H, Schwarz HA, Gobelet CA. A double-blind randomised multicentre study with tenoxicam, piroxicam and diclofenac sodium retard in the treatment of ambulant patients with osteoarthritis and extra-articular rheumatism. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 80: 71–80.
17. Ejstrup L, Knudsen JV, Petersen L. A randomised double-blind multicentre trial comparing tenoxicam and ketoprofen in osteoarthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 80: 48–53.
18. Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A et al. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1993; 20 (6): 999–1004.
19. Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol* 1993; 20 (12): 2095–103.
20. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res* 1990; 18 (6): 489–96.
21. Kraag GR, Gordon DA, Ménard HA et al. Patient compliance with tenoxicam in family practice. *Clin Ther* 1994; 16 (3): 581–93.
22. Marcolongo R, Fioravanti A. Clinical experiences with tenoxicam. Preliminary results of a multicenter study. *Recent Prog Med* 1991; 82 (4): 242–9.
23. Ibrahima K, Kodjo G, Issa S et al. Clinical efficacy and tolerability of tenoxicam in African patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tendinitis and/or bursitis: an open study. *Curr Med Res Opin* 1991; 12 (7): 471–8.
24. Nived O, Sturfelt G, Eckernäs SA, Singer P. A comparison of 6 months' compliance of patients with rheumatoid arthritis treated with tenoxicam and naproxen. Use of patient computer data to assess response to treatment. *J Rheumatol* 1994; 21 (8): 1537–41.
25. Lund B, Andersen RB, Fossgreen J et al. A long-term randomised trial on tenoxicam and piroxicam in osteoarthritis of the hip or knee: a 24-month interim report focusing on the 12–24 month interval. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987; 9 (2): 58–67.
26. Lalos J, Tsalchos P, Gallis L. Long-term (four year) clinical trial with tenoxicam and basis therapy in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 80: 67–70.
27. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15 (5): 473–7.
28. Villa Alcázar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitós E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1996; 23 (7): 1194–9.
29. Valdés EF. Use of tenoxicam in patients with acute gouty arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987; 9 (2): 133–6.
30. Waterworth RF, Waterworth SM. An open assessment of tenoxicam (Tilcotil) in the treatment of acute gout in general practice. *N Z Med J* 1987; 100 (837): 744–5.
31. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD010120. DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub2
32. Szpalski M, Hayez JP. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (1): 74–8.
33. Cheung LK, Rodrigo C. Tenoxicam for pain relief following third molar surgery. *Anesth Pain Control Dent* 1992; 1 (4): 229–33.
34. Zacharias M, De Silva RK, Herbison P, Templer P. A randomized crossover trial of tenoxicam compared with rofecoxib for postoperative dental pain control. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32 (6): 770–4.
35. Arslan H, Topcuoglu HS, Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. *J Oral Sci* 2011; 53 (2): 157–61.
36. İlhan O, Ağacayak KS, Gulsun B et al. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. *Med Sci Monit* 2014; 20: 147–52. DOI: 10.12659/MSM.890239
37. Merry AF, Swinburn PF, Middleton NG et al. Tenoxicam and paracetamol-codeine combination after oral surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 1998; 81 (6): 875–80.
38. Roelofse JA, Van der Bijl P, Joubert JJ. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. *Anesth Prog* 1996; 43 (4): 103–7.
39. Çebi AT, Kasapoğlu MB, Eren S, Kasapoğlu Ç. Comparison of the effects of diclofenac potassium and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Turk J Med Sci* 2018; 48 (2): 271–8. DOI: 10.3906/sag-1702-100
40. Kaplan V, Eroğlu CN. Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74 (10): 1946.e1–6. DOI: 10.1016/j.joms.2016.05.015
41. Cevik E, Cinar O, Salman N et al. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. *Am J Emerg Med* 2012; 30 (8): 1486–90. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.12.010

42. Kekeç Z, Yılmaz U, Sözüer E. The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. *BJU Int* 2000; 85 (7): 783–5.
43. Al-Waili NS, Saloom KY. Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopancompositum. *J Pak Med Assoc* 1998; 48 (12): 370–2.
44. Al-Waili NS. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. *Br J Urol* 1996; 77 (1): 15–6.
45. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8 (10): 713–8.
46. Chang WK, Wu HL, Yang CS et al. Effect on pain relief and inflammatory response following addition of tenoxicam to intravenous patient-controlled morphine analgesia: a double-blind, randomized, controlled study in patients undergoing spine fusion surgery. *Pain Med* 2013; 14 (5): 736–48. DOI: 10.1111/pme.12067
47. Gunusen I, Karaman S, Acar A et al. The efficacy of paracetamol versus tenoxicam on postoperative pain and morphine consumption after abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39 (1): 49–52.
48. Munro FJ, Young SJ, Broome IJ et al. Intravenous tenoxicam for analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26 (1): 56–60.
49. Akca T, Colak T, Kanik A et al. The effect of preoperative intravenous use of tenoxicam: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Surg* 2004; 17 (6): 333–8.
50. Merry AF, Sidebotham DA, Middleton NG et al. Tenoxicam 20 mg or 40 mg after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30 (2): 160–6.
51. Papathanassiou NP. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. *J Int Med Res* 1994; 22 (6): 332–7.
52. Unlu Z, Ay K, Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (1): 54–61.
53. Erbas M, Simsek T, Kiraz HA et al. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. *Braz J Anesthesiol* 2015; 65 (5): 333–7. DOI: 10.1016/j.bjane.2013.12.003
54. Çift H, Özkan FÜ, Tolu S et al. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome. *Eklemler Hastalıkları* 2015; 26 (1): 16–20. DOI: 10.5606/ehc.2015.05
55. Guner S, Onder H, Guner SI et al. Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment. *Orthopedics* 2013; 36 (10): e1322–6. DOI: 10.3928/01477447-20130920-27
56. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. *Br J Anaesth* 1997; 78 (2): 163–8.
57. Talu GK, Ozyalçın S, Koltka K et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10 (6): 355–60.
58. Oral EG, Hanci A, Ulufer Sivrikaya G et al. The Analgesic Effects of Morphine and Tramadol Added to Intra-articular Levobupivacaine-Tenoxicam Combination for Arthroscopic Knee Surgery on Postoperative Pain; a Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med* 2015; 5 (3): e24047. DOI: 10.5812/aapm.5(3)2015.24047
59. Jawish R, Najdi H, Abi Safi C, Chameseddine A. The effect of intra-articular Tenoxicam on knee effusion after arthroscopy. *Int Orthop* 2015; 39 (7): 1423–6. DOI: 10.1007/s00264-014-2640-3
60. Sanel S, Arpaz O, Unay K et al. Comparison of intra-articular bupivacaine-morphine with bupivacaine-tenoxicam combinations on post-operative analgesia in patients with arthroscopic meniscectomy: a prospective, randomised study. *Int Orthop* 2016; 40 (3): 601–5. DOI: 10.1007/s00264-015-2990-5
61. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
62. Müller P, Dammann HG, Marinis E, Simon B. Gastrointestinal tolerance of tenoxicam versus diclofenac-Na: an endoscopy double-blind controlled study in healthy probands. *Z Rheumatol* 1989; 48 (5): 243–5.
63. Al-Quorain AA, Satti MB, Marwah S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxicam and diclofenac. *J Int Med Res* 1993; 21 (2): 89–97.
64. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14 (5–6): 203–16.
65. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27 (2): 223–30. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x
66. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296 (13): 1633–44.
67. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoeconomics Drug Safety* 2013; 22: 559–70.
68. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2015; 23 (1): 1–16.
69. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
70. Каратеєв А.Е. Теноксикам. *Клин. фармакология и терапия*. 2017; 26 (5): 44–50. / Каратеєв А.Е. Теноксикам. *Клин. фармакологія і терапія*. 2017; 26 (5): 44–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каратеєв Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой».
E-mail: aekarat@yandex.ru

Тремор: классификация, клиническая характеристика

Т.Г.Говорова[✉], А.А.Таппахов, Т.Е.Попова, У.Д.Антипина

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К.Аммосова». 677000, Россия, Якутск, ул. Белинского, д. 58
✉govorovatatyana@mail.ru

В настоящем обзоре рассмотрены новый принцип классификации различных видов тремора, механизмы треморогенеза, кратко изложен патогенез, представлены основные клинические характеристики дрожательных гиперкинезов. Рассмотрены новые критерии диагностики эссенциального тремора как наиболее распространенного экстрапирамидного заболевания, характеризующегося развитием дрожательного гиперкинеза. Основным проявлением эссенциального тремора является кинетический и постуральный (кинетико-постуральный) тремор, вовлекающий чаще обе верхние конечности, голову, голосовые связки, реже другие части тела. В статье приводятся критерии дифференциальной диагностики различных видов тремора: паркинсонического, дистонического, первичного писчего и др.

Ключевые слова: тремор, гиперкинезы, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, дистония, классификация, патогенез, клинические особенности.
Для цитирования: Говорова Т.Г., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Антипина У.Д. Тремор: классификация, клиническая характеристика. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 95–100. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.95-100

Review

Tremor: classification, clinical characteristic

T.G.Govorova[✉], A.A.Tappakhov, T.E.Popova, U.D.Antipina

M.K.Ammosov North-Eastern Federal University. 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, d. 58
✉govorovatatyana@mail.ru

Abstract

In this review, a new principle for the classification of various tremor types, mechanisms of tremorogenesis, and the main clinical characteristics of trembling hyperkineses are presented. New criteria for the diagnosis of essential tremor, the most common extrapyramidal disease characterized by the development of trembling hyperkineses, are presented. The main manifestation of essential tremor is the kinetic and postural (kinetically-postural) tremor, involving more often both the arms, the head, the vocal cords, and rarely other parts of the body. In the article criteria of differential diagnostics of different types of tremor are given: parkinsonian, dystonic, primary writing tremor and others.

Key words: tremor, hyperkinesis, essential tremor, Parkinson's disease, dystonia, classification, pathogenesis, clinical features.

For citation: Govorova T.G., Tappakhov A.A., Popova T.E., Antipina U.D. Tremor: classification, clinical characteristic. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 95–100. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.95-100

Международное общество болезни Паркинсона (БП) и двигательных расстройств (The International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS) определяет тремор как непроизвольные, ритмичные, колебательные движения части тела, обусловленные поочередными или одновременными сокращениями мышц агонистов и антагонистов [1].

Тремор можно наблюдать у любого здорового человека (физиологический тремор – ФТ). Он представляет собой высокочастотное (8–12 Гц) низкоамплитудное дрожание в руках или любой другой части тела, которое внешне никак не определяется (за исключением случаев усиленного ФТ – УФТ).

Патологический тремор в отличие от ФТ виден невооруженным глазом и характеризуется более высокой амплитудой, низкой (реже – высокой) частотой и наличием провоцирующих или усиливающих его условий [2].

В ноябре 2017 г. экспертами IPMDS [1] предложен новый принцип классификации тремора, согласно которой его типы разделяются на 2 направления – оси (см. рисунок), что позволяет собирать всю клинически важную информацию от пациентов с тремором.

Классификация тремора

Первое направление (ось) – клинические характеристики тремора:

1. *Возраст на момент начала заболевания:*

- ранний детский (от рождения до 2 лет);
- детский (3–12 лет);
- подростковый (13–20 лет);
- молодой (21–45 лет);
- средний (46–60 лет);
- пожилой (старше 60 лет).

2. *В классификации указываются наличиеотягощенного семейного анамнеза, временная эволюция, а также связь с приемом треморогенных препаратов и употреблением наркотических веществ.*

3. *Классификация по локализации тремора.*

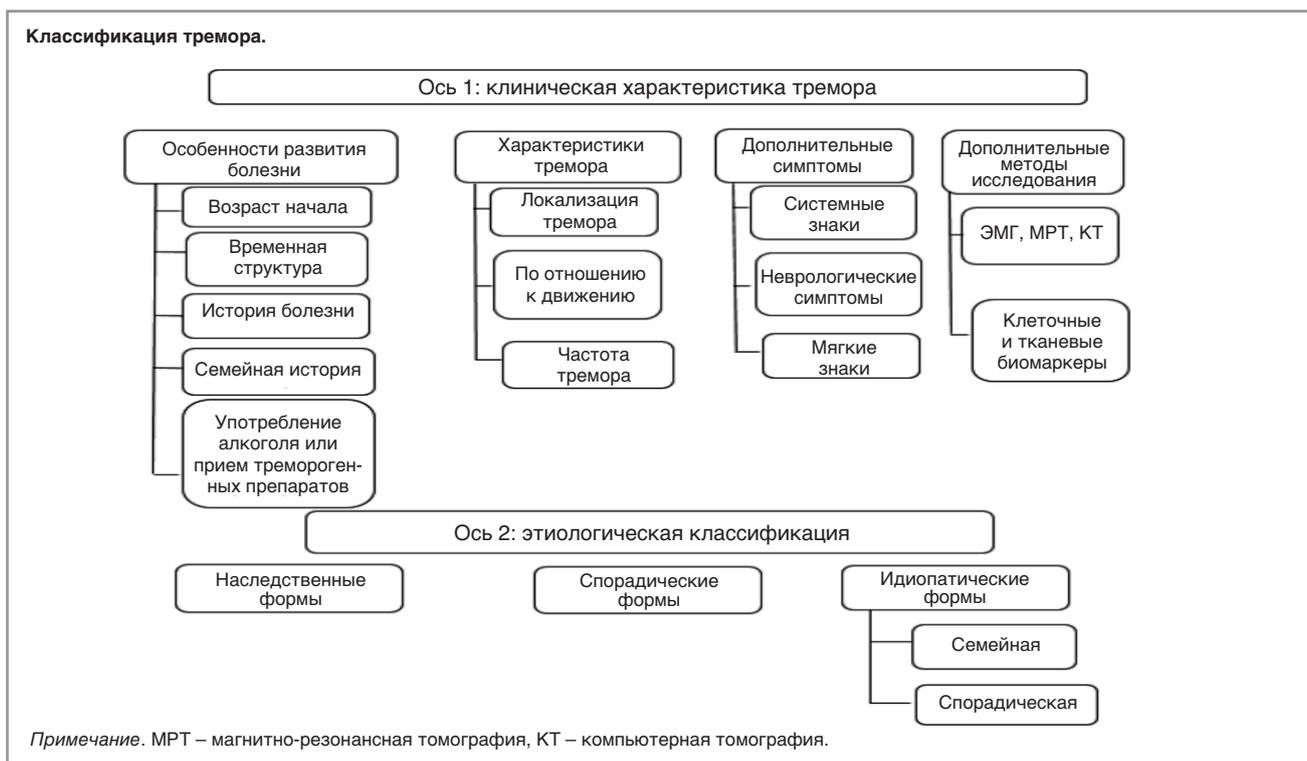
- Фокальный (затрагивает только одну анатомическую область, например руку, голову, челюсть, голос и т.д.).
- Сегментарный (когда тремор вовлекает две и более смежные части тела, например, тремор рук и головы или бибрахиальный тремор).
- Гемитремор (тремор вовлекает несколько областей тела с одной стороны).
- Генерализованный (тремор верхних и нижних частей тела). Тремор ног или тремор туловища, возникающий в горизонтальном положении, обозначается как ортостатический.

4. *По отношению к движению выделяют 2 основных типа тремора:*

- тремор покоя;
- тремор действия: постуральный, кинетический, кинезиоспецифический, изометрический [3, 4].

Постуральный тремор возникает при удержании определенной статичной позы (например, вытянутых вперед или разведенных в стороны рук). Его разновидностью является позиционный тремор, возникающий при удержании строго определенной позы, но отсутствующий в других позах той же части тела.

Кинетический тремор связан с двигательным актом. Его разновидностью считается простой кинетический тремор, который возникает при любых нецеленаправленных движениях, и интенционный тремор, появляющийся при це-



ленаправленных движениях и усиливающийся по мере приближения к цели (например, при выполнении пальце-носовой или коленно-пяточной проб).

Кинезиоспецифический тремор возникает только при определенных движениях или действиях (например, при письме – писчий тремор), но отсутствует при других движениях, вовлекающих те же мышцы.

Изометрический тремор наблюдается при изометрическом мышечном сокращении (например, при сжимании кисти в кулак или обхватывании и удержании кистью какого-либо предмета).

Тремор покоя – это тремор при расслаблении. Оценка производится, когда пациент полностью расслабил пораженную часть тела. При БП амплитуда тремора покоя почти всегда уменьшается во время целенаправленного движения и увеличивается при сильном напряжении [5], а также при ходьбе и движениях другой частью тела.

5. Классификация по частоте тремора.

Частота тремора наиболее точно измеряется с помощью электромиографии (ЭМГ) и датчиков движения:

1. Менее 4 Гц.
2. 4–8 Гц.
3. 8–12 Гц.
4. Более 12 Гц.

Частота тремора используется для его количественной характеристики, но в большинстве случаев определение частотных характеристик малоинформативно, поскольку подавляющая часть патологического тремора имеет частоту от 4 до 8 Гц. Однако у отдельных видов тремора частота менее 4 Гц (миоритмия, тремор мягкого неба) и, в противоположность, первичный ортостатический тремор (ОТ) имеет частоту от 13 до 18 Гц.

6. Две категории тремора:

- изолированный (тремор является единственным симптомом);
- комбинированный – сопровождается другими неврологическими симптомами (дистонические позы, повышение тонуса мышц, брадикинезия либо миоклонус) или соответствующими системными признаками (кольцо Кайзера–Флейшера, гепатоспленомегалия или экзофтальм).

Для диагностики некоторых видов тремора могут применяться дополнительные методы исследования (например, ЭМГ, нейровизуализационные, лабораторные).

Второе направление (ось) классификации – этиологическая:

- наследственный;
- идиопатический;
- приобретенный.

Механизмы генерации тремора

Патофизиология тремора может быть сведена к 4 основным механизмам:

- 1) механический тремор;
- 2) рефлекторный, т.е. тремор, возникающий в результате осцилляций в рефлекторных дугах;
- 3) связан с наличием так называемого центрального осциллятора;
- 4) дрожание, возникающее в результате дисфункции мозжечковых механизмов контроля движения. Первые два механизма тремора относят к периферическим, два других – к центральным [5].

Периферический механизм. Механический тремор представляет собой простые механические осцилляции конечности с некоторой резонансной частотой, зависящей от массы конечности, степени тонического сокращения мышц, жесткости суставов и т.д. [7]. Механические осцилляции во многом обуславливают генез нормального ФТ рук, но не играют роли в развитии патологического тремора в силу своей малой амплитуды.

Второй периферический механизм опосредуется активацией рефлекторных дуг, обусловленной потоком афферентной импульсации от мышечных веретен мышц-антагонистов. При возрастании количества такой импульсации, что наблюдается при увеличении силы мышечного сокращения, и определенных значениях проводимости афферентной и эфферентной дуг рефлексов могут возникать осцилляции конечности. В отличие от механического тремора на электромиограммах можно увидеть ритмичные всплески ЭМГ-активности, частота которых меняется при нагрузке [8].

Центральные механизмы. При поражении центральной нервной системы ведущую роль приобретают централь-

ные механизмы тремора, которые связаны с формированием в головном мозге генераторов тремора, центральных осцилляторов. Существует две гипотезы, объясняющие природу центрального осциллятора. Одна из них предполагает наличие нейронных контуров, по которым циркулирует волна деполяризации, генерируя сигнал определенной частоты. Подобный контур может включать в себя несколько ядер вместе с их аксональными связями. В соответствии со второй гипотезой центральный осциллятор представляет собой группу нейронов, обладающих спонтанной ритмической активностью и синхронизированных посредством межнейронных связей. В экспериментах на животных было подтверждено наличие подобных осцилляторных механизмов в клетках нижней оливы и таламуса [8]. Спектральный анализ тремора, связанного с активностью центрального осциллятора, выявляет доминирующий пик в спектре акселерометра и ЭМГ, практически не меняющий пиковую частоту при нагрузке (допустимо изменение пиковой частоты не более чем на 1 Гц) [8].

Еще один центральный механизм тремора связан с дисфункцией прямых контролируемых связей в центральной нервной системе (в особенности это касается мозжечка). Тремор подобного типа, как правило, возникает при целенаправленных движениях и является интенционным. Его возникновение связано с нарушением своевременности активации/торможения агонистов и антагонистов при выполнении произвольных движений [8].

Физиологический и усиленный физиологический тремор

ФТ отражает механическую тенденцию тела к постоянным осцилляциям, он не видим невооруженным взглядом и имеет постоянную частоту (8–12 Гц) [9]. ФТ становится заметным при выполнении особо тонких и точных движений, при длительном поддержании определенной позы либо при его усилении вследствие эмоционального напряжения, утомления, гипертиреоза, приема некоторых препаратов [10]. Умственное напряжение и психоэмоциональный стресс увеличивают амплитуду ФТ, но снижают при этом его частоту [11].

Генерация ФТ связана в основном с двумя механизмами: пассивными механическими осцилляциями конечности и центральными осцилляциями с частотой 8–12 Гц. Эти источники накладываются друг на друга на фоне нерегулярных флуктуаций мышечной силы и перемещения конечности [12].

УФТ – это ФТ с большей амплитудой, но с прежней частотой (8–12 Гц). УФТ рассматривается как симптоматический тремор, который полностью обратим при устранении вызвавшего его фактора (гипертиреоз, симпатомиметические препараты и др.). Часто его приходится дифференцировать с эссенциальным тремором (ЭТ), но в отличие от него длительность УФТ обычно менее 3 лет. С целью дифференциальной диагностики возможно применение электрофизиологического исследования, но специфичность и чувствительность этого метода не являются совершенными [13].

Характеристика патологических видов тремора

Эссенциальный тремор

ЭТ (идиопатическое или наследственное доброкачественное дрожание) – одна из частых причин тремора в клинической практике. Одновременно это одно из частых экстрапирамидных заболеваний, по распространенности опережающее БП примерно в 3–4 раза [3].

Предполагается, что в генезе тремора играют роль гиперактивность нейронов мозжечка, таламокортикальных связей и базальных ганглиев. При патоморфологическом исследовании у многих пациентов выявляются увеличение числа аксональных торпед в глубоких отделах белого ве-

щества мозжечка и снижение числа клеток Пуркинье в коре мозжечка, в более редких случаях обнаруживаются тельца Леви в области голубоватого пятна [14, 15]. Наличие тельца Леви при ЭТ подчеркивает общий патологический механизм с БП [16].

Для установления диагноза ЭТ используются следующие диагностические критерии [1]: изолированный кинетический тремор рук; длительность заболевания не менее 3 лет; с тремором или без тремора другой локализации (например, тремор головы, голоса или нижних конечностей); отсутствие других неврологических признаков, таких как дистония, атаксия или паркинсонизм.

Критерии исключения для ЭТ и ЭТ-плюс:

- изолированный тремор (тремор голоса, головы);
- ОТ с частотой более 12 Гц;
- позиционный и кинезиоспецифический тремор;
- внезапное начало и ступенчатое ухудшение [1].

ЭТ может манифестировать в любом периоде жизни, но его распространенность с возрастом повышается. Во многих случаях имеется положительный семейный анамнез с аутосомно-доминантным характером наследования [17].

Основным проявлением ЭТ является кинетический и постуральный (кинетики-постуральный) тремор, вовлекающий чаще обе руки, голову, голосовые связки, реже другие части тела [17]. Частота данного тремора составляет 4–12 Гц (в среднем 6–8 Гц). По размаху осцилляций он может быть переменным (от мелко- до крупноамплитудного). Тремор усиливается при волнении, спешке, умственном напряжении, после физической нагрузки и нередко уменьшается под воздействием алкоголя («положительная алкогольная проба»). Кинетический компонент в типичных случаях может быть охарактеризован как простой кинетический тремор, который нередко сочетается с интенционным.

При ЭТ рук нередко наблюдается некоторая асимметрия, однако выраженная асимметрия тремора, сохраняющаяся на протяжении длительного времени (10 лет и более), является предиктором развития БП в будущем даже при отсутствии тремора покоя и при наличии ЭТ в семейном анамнезе [18].

По мере нарастания дрожания больные испытывают все большие трудности при приеме пищи, письме, игре на музыкальных инструментах, занятиях ручным трудом. Со временем частота тремора способна уменьшаться, а амплитуда – увеличиваться, одновременно может присоединиться тремор покоя, заметный в положении сидя. Кроме того, в отличие от истинного тремора покоя при ЭТ дрожание не снижается с началом движения (этот вариант тремора правильнее обозначать не как тремор покоя, а как «тремор в покое», поскольку он является продолжением постурального дрожания в состоянии покоя) [17].

В классическом варианте ЭТ другие неврологические проявления отсутствуют. Лишь у сравнительно небольшой части больных (чаще при ЭТ с поздним началом) выявляются минимальные атактические проявления (неустойчивость при тандемной ходьбе), легкая гипомимия, ахейрокинез, феномен «зубчатого колеса» (результат попеременных мышечных сокращений), а также умеренные когнитивные расстройства [17]. При наличии дополнительных «мягких» неврологических симптомов (феномен «зубчатого колеса», нарушение тандемной ходьбы, легкая дистоническая установка головы) ЭТ обозначается как ЭТ-плюс [1].

Паркинсонический тремор

Классический вариант паркинсонического тремора (ПТ) представляет собой тремор покоя (rest tremor), возникающий при полном расслаблении мышц с типичной частотой 3–6 Гц. Вовлекает чаще руки, иногда ноги, подбородок, губы, но исключительно редко – голову. Тремор покоя

иногда встречается и при других нейродегенеративных заболеваниях, проявляющихся синдромом паркинсонизма, например, при болезни диффузных телец Леви, мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и т.д. [6, 17].

Тремор покоя в рамках паркинсонизма характеризуется асимметричным началом и манифестирует с одной стороны, как правило, руки (классический ПТ покоя), становится постоянным и распространяется на ипсилатеральную ногу, затем – на контралатеральные конечности, далее на нижнюю челюсть, губы и др. [19]. При этом дистальные мышцы конечностей вовлекаются в гиперкинез больше, чем проксимальные. Выраженный тремор покоя в руке имеет ротаторный компонент и напоминает «скатывание пилюль» или «счет монет».

Данный вид тремора усиливается при волнении и значительном умственном напряжении, а также нередко на фоне активных движений других частей тела. Уменьшение тремора покоя наблюдается при активных произвольных движениях пораженной конечности и особенно при точных целенаправленных движениях, вплоть до полного исчезновения дрожания.

С ПТ могут сочетаться постуральный и легкий кинетический тремор с частотой, характерной для тремора покоя [1]. Патогномоничной чертой постурального тремора при БП является наличие латентного периода (при вытягивании рук вперед или принятии иной позы), по прошествии которого тремор возобновляется, так называемый *ge-emergent tremor* (возобновляющийся тремор, вновь появляющийся) [6].

В основе ПТ лежат осцилляции в сети, включающей моторную кору, вентролатеральный таламус, бледный шар, субталамическое ядро [20], причем поражение или дисфункция любого звена в этой цепи подавляет тремор, но где основной источник (пейсмейкер) осцилляций, остается неизвестным. Мозжечок также активируется, при акционном треморе в большей степени, чем при треморе покоя. С другой стороны, по данным R.Helmich и соавт. [21], единым конечным звеном для генерации любого тремора служитocerebellоталамический путь. При этом тремор покоя возникает за счет модифицирующего действия со стороны паллидума. Некоторые исследователи высказывают предположение, что тремор может быть результатом компенсации основного патологического процесса при БП.

Ортостатический тремор

Это редкое заболевание вызывает ощущение неустойчивости при вставании, но при неврологическом обследовании не обнаруживается какой-либо патологии, за исключением пальпируемого высокочастотного сокращения мышц нижних конечностей [16].

Первичный ОТ определяется как изолированное высокочастотное дрожание (13–18 Гц), для постановки которого необходимо электрофизиологическое исследование [1]. Клинически характеризуется неустойчивостью в положении стоя (но практически никогда сидя и лежа), в тяжелых случаях при ходьбе, мелкоамплитудным тремором ног стоя, который можно пропальпировать, или же «звукон вертолета», слышимым при аускультации пораженных мышц [22]. Характерный паттерн ЭМГ-активности мышц возникает в вертикальном положении тела, изредка в горизонтальном при тонической нагрузке на мышцы ног. Уникальность данного синдрома состоит в том, что высокочастотный (13–18 Гц) ЭМГ-паттерн наблюдается и высококогерентен во всей произвольной мускулатуре тела [23].

Предполагается наличие единственного, но весьма мощного центрального осциллятора, локализация которого остается пока неизвестной. Учитывая, что стволовые и спинальные мотонейроны активируются этим осциллятором билатерально, можно предположить локализацию по-

следнего в некоем билатерально проецирующемся стволовом центре, регулирующем позно-тонические реакции [8].

При сочетании первичного ОТ с другими неврологическими заболеваниями (деменция, БП, спиноцеребеллярные атаки и др.) [24] правильнее их обозначать как первичный ОТ-плюс [25].

Дистонический тремор

Тремор является частым, типичным симптомом у пациентов с различными клиническими формами дистонии [26].

В классическом варианте тремор при дистонии возникает в части тела, пораженной дистоническим гиперкинезом, имеет кинетический и, несколько реже, постуральный характер [27].

Кроме собственно дистонического тремора (ДТ) выделяют так называемый тремор, ассоциированный с дистонией, который развивается в части тела, не вовлеченной в дистонический гиперкинез (например, постурально-кинетиический тремор рук при спастической кривошее) [28]. Нередко встречается изолированный постурально-кинетиический тремор эссенциального типа у членов семьи, в которой один из родственников страдает наследственно обусловленной формой торсионной дистонии, – так называемый тремор, ассоциированный с геном дистонии [29].

ДТ имеет частоту в среднем около 5 Гц (от 4 до 10 Гц, чаще всего 3–7 Гц) и наблюдается обычно в конечностях, мышцах шеи (тремор головы) и туловище. Амплитуда ДТ и его частота варьируемы [26].

ДТ является позиционно-чувствительным (т.е. значительно меняется в зависимости от позы). Например, при наличии левосторонней кривошеи попытка больного удерживать голову прямо или поворачивать ее вправо может сопровождаться латеральными осцилляциями головы – ДТ. И наоборот, после прекращения усилия, направленного против ротации головы или против другого произвольного дистонического спазма, обычно исчезает и ДТ (это положение называется нулевой точкой) [30]. В состоянии покоя ДТ отсутствует примерно у 1/2 больных [31].

Важными дополнительными критериями, позволяющими заподозрить именно дистонический генез дрожания до манифестации собственно дистонии, являются:

- наличие постоянного изолированного тремора в одной конечности;
- отрывистый, толчкообразный, нерегулярный характер дрожательных осцилляций;
- наличие жестов-антагонистов, ослабляющих выраженность тремора даже в отсутствие дистонии;
- избирательная чувствительность тремора к «антидистоническим» препаратам, в первую очередь к центральным холинолитикам, которые зачастую заметно уменьшают проявления дистонии и ДТ, но неэффективны при ЭТ [26].

Иногда бывает сложно дифференцировать дистонию от психогенных гиперкинезов. Это обусловлено тем, что последние при дистонии неритмичны, имеют причудливую форму; как правило, гиперкинезы и патологические позы очень динамичны, резко усиливаются при эмоциональном напряжении. Все эти особенности, а также отсутствие каких-либо других признаков поражения нервной системы, в частности относящихся к безусловно «органическим», нередко приводят к тому, что на начальных стадиях дистонии больному ставится диагноз функционального расстройства нервной системы. Постановке правильного диагноза способствуют наблюдение за пациентом в динамике, сохранение известной стереотипности (несмотря на разнообразие) характера гиперкинеза, постоянная его генерализация [32].

Изолированный тремор голоса диагностируется при отсутствии признаков ларингеальной дистонии (осиплость, прерывистость голоса во время разговора, сдавленный, «лающий» голос, нарушение дыхания) или же дисто-

нии другой локализации, а также при отсутствии тремора и других неврологических симптомов.

Наиболее часто тремор голоса наблюдается при аддукторной (90%) и реже (10%) абдукторной форме ларингеальной дистонии, при дистонии 6 (ДУТ6) и у носителей мутации ANO3 без клинических признаков дистонии [33].

Изолированный тремор головы – сложное в диагностике состояние, проявляется дрожанием головы по типу «да-да», «нет-нет» или в разных направлениях. Если раньше тремор головы рассматривался как вариант ЭТ, то в настоящее время изолированный тремор головы рассматривается как проявление цервикальной дистонии [34]. При ЭТ тремор головы обычно возникает на фоне уже проявившегося дрожания рук, которое имеет более высокочастотный (не менее 7 Гц) характер.

Первичный писчий тремор представлен ротаторными движениями кисти частотой 5–7 Гц, которые провоцируются письмом, а иногда принятием рукой позы для письма. Часть случаев имеет семейный характер. Феноменологически писчий тремор занимает промежуточное положение между тремором и фокальной дистонией, поэтому, как и первичный ОТ, его нередко рассматривают как отдельное заболевание. Описаны также редкие случаи пароксизмального тремора как семейного, так и спорадического характера, которые принято относить к пароксизмальным дискинезиям [35].

Тремор мягкого неба характеризуется его ритмичными сокращениями с частотой от 0,5 до 5 Гц. Классифицируется как эссенциальный и симптоматический варианты [36].

Этиология ЭТ мягкого неба считается неизвестной, он исчезает во сне и не сопровождается изменениями при магнитно-резонансной томографии [37]. Нередко у пациентов отмечаются щелчки в ухе, связанные с быстрым периодическим раскрытием устья евстахиевой трубы.

Симптоматический тремор мягкого неба, на долю которого приходится около 75% случаев, развивается в результате повреждения структур треугольника Гийена–Моллара с последующей вторичной гипертрофией нижних олив [38]. У части пациентов кроме тремора наблюдаются подергивания мышц лица, глаз, плеча, шеи, диафрагмы, что нередко сочетается с атаксией. При этом типе тремора находят изменения при нейровизуализации (изменения в стволе мозга, гипертрофия нижних олив) [1].

Интенционный тремор представляет собой кинетическое дрожание, с частотой менее 5 Гц, усиливающееся по мере приближения к цели, которое может вовлекать не только конечности, но также голову и туловище (туловищный тремор обозначают как титубация). Данный вид тремора обусловлен поражениемocerebellоталамического пути [39] и редко бывает изолированным.

Мозжечковый тремор может развиваться при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, опухоли мозжечка, сосудистые и нейродегенеративные заболевания, токсические поражения мозжечка (при употреблении алкоголя, ряда лекарственных препаратов), паранеопластические синдромы [6].

Тремор Холмса – крупноразмашистое низкочастотное (2–5 Гц) дрожание, сочетание тремора покоя, постурального и кинетического (тремор треморов), который обусловлен одновременным повреждением мозжечково-таламических путей (в составе верхней ножки мозжечка), мозжечково-оливарных и нигростриарных путей [40].

В покое амплитуда тремора обычно умеренная, но увеличивается при удержании позы и достигает пика при приближении конечности к цели. Проксимальные отделы конечностей часто вовлекаются в большей степени, чем дистальные. Тремор Холмса обычно сочетается с другими неврологическими симптомами (глазодвигательные нарушения, паркинсонизм, гемипарез) при сохранности кортикоспинальных трактов.

К наиболее частым причинам относят инсульты, опухоли, демиелинизирующий процесс или сосудистые мальформации в области среднего мозга, причем в случае острого повреждения тремор Холмса возникает не сразу, а спустя некоторый промежуток времени (от 2 нед до 2 лет).

Посттравматический тремор может наблюдаться в форме грубого среднемозгового («рубрального») тремора, описан тремор и после легкой черепно-мозговой травмы. Своеобразный транзиторный тремор в языке (синдром «галопирующего языка») также описан в качестве редкого последствия черепно-мозговой травмы.

Дрожание может развиваться и после периферической травмы. Возникает через несколько недель или месяцев после перенесенной травмы, сочетается с болевым синдромом и вегетативно-трофическими нарушениями, имеет частоту 2–8 Гц [35].

Тремор при полиневропатиях характеризуется постурально-кинетическим тремором, редко тремором покоя с частотой 3–10 Гц. Характерен для демиелинизирующего варианта болезни Шарко–Мари–Тута, хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, диспротеинемической полиневропатии и ряда других заболеваний [40].

К исключительно редко встречающимся синдромам относится так называемый **тремор бьющихся крыльев** (астериксис), проявляющийся крупноразмашистыми ритмическими движениями преимущественно в проксимальных отделах не только при удержании позы, но также при движениях или в покое. Этот тип тремора лучше всего заметен в положении отведения рук и сгибания их в локтевых суставах. Нередко именно данный тремор бывает начальным неврологическим проявлением болезни Вильсона–Коновалова [17].

Тремор при сосудистых поражениях мозга

Дрожание при сосудистых поражениях головного мозга возникает сразу же после острого нарушения мозгового кровообращения (после инсультов моста, мозжечка, таламуса или среднего мозга) или спустя несколько недель/месяцев. В клинической картине помимо тремора наблюдаются очаговые неврологические симптомы [17].

При ишемическом или геморрагическом инсульте в среднем мозге обычно возникает мезенцефалический тремор, который может быть односторонним либо двусторонним, но асимметричным. Сходный тремор возможен при ишемическом или геморрагическом поражении заднего (заднецентрального) и срединного таламуса, субталамуса, может сопровождаться дистонией, хореоатетозом, баллизмом, иногда ипсилатеральным гемипарезом. При поражении таламуса возможны и другие варианты тремора (интенционное дрожание или тремор покоя), в этих случаях необходим дифференциальный диагноз с миоклонической дистонией.

Значительно реже наблюдается тремор при поражении хвостатого ядра, обычно он бывает низкочастотным и имеет постурально-кинетический характер. При инфарктах скорлупы крайне редко возникает паркинсоноподобный тремор покоя, который иногда сопровождается дистонией или хореоатетозом. При поражении моста и мозжечка описан ОТ, тремор мягкого неба («небная миоклония»), сочетающийся с подергиванием глазных яблок, а иногда и других мышечных групп и иными симптомами поражения ствола и мозжечка. Кинетический тремор, уменьшающийся под действием β -адреноблокаторов, наблюдался при геморрагическом поражении теменно-затылочной области. У больных с инфарктами лобных долей описан писчий тремор.

У пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией нередко выявляется умеренный постурально-кинетический тремор (главным образом в руках), который обыч-

но сопровождается другие сосудистые двигательные нарушения, такие как паркинсонизм или лобная дисбазия. Однако неясно, имеет ли в этих случаях место сочетание сенного варианта ЭТ с дисциркуляторной энцефалопатией или этот тремор отражает нарушение функционирования моторного круга, связанное с ишемическим поражением базальных ганглиев, таламуса или их связей с моторной корой в белом веществе [3, 35, 40].

Функциональный тремор

Функциональный тремор встречается у пациентов с истерией и имеет ряд отличительных особенностей: острое эмоциональное начало, неклассифицируемый тремор с переменными характеристиками, наличие спонтанных ремиссий и рецидивов, усиливается при привлечении внимания и уменьшается при движениях противоположной конечностью, положительный эффект от плацебо [1]. Длительное наблюдение за психогенным тремором часто выявляет утомление, что нехарактерно для органического тремора.

Заключение

Нами рассмотрены основные виды дрожательных гиперкинезов с позиции достижений современной медицины. Трудности при постановке нозологического диагноза обусловлены широким спектром заболеваний, сопровождающихся тремором, включая соматическую патологию. Правильная интерпретация отдельных видов тремора с использованием дополнительных методов исследования, знание основных клинических отличий дрожательных гиперкинезов могут во многом помочь в диагностике и подборе лечебной тактики. Окончательная постановка диагноза возможна после тщательного обследования пациента, динамического наблюдения (иногда длительного), оценки эффективности антитреморных препаратов.

Литература/References

- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Dis* 2018; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121
- Deuschl G, Bain P, Brin M, Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Dis* 1998; 13 (Suppl. 3): 2–23.
- Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М., 2003. / Shtok V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. Ekstrapiramidnye rasstrojstva. M., 2003. [in Russian].
- Deuschl G, Petersen I, Lorenz D et al. Tremor in the elderly. *Mov Dis* 2015; 30: 1327–34.
- Raethjen J, Austermann K, Witt K et al. Provocation of Parkinsonian tremor. *Mov Dis* 2008; 23: 1019–23.
- Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Тремор: патогенез, особенности клинической картины, лечение. *Неврологич. журн.* 2013; 18 (5): 4–12. / Ivanova E.O., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. Tremor: patogenez, osobennosti klinicheskoy kartiny, lechenie. *Nevrologich. zhurn.* 2013; 18 (5): 4–12. [in Russian]
- Lakie M, Walsh EG, Wright GW. Passive mechanical properties of the wrist and physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psy* 1986; 49 (6): 669–76.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001; 24: 716–35.
- Raethjen J, Pawlusa F, Lindemann M et al. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1825–37.
- Morrison S, Mills P, Barret R. Differences in multiple segment tremor dynamics between young and elderly persons. *J Gerontol Biol Sci Med* 2006; 61: 982–90.
- Grimaldi G, Manto M. Tremor: From Pathogenesis to Treatment. San Rafael, CA: Morgan & Claypool, 2008.
- Elble RJ. Central mechanism of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 133–44.
- Elble RJ, Deuschl G. Tremor. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, eds. *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects*. Philadelphia, PA: W.B.Saunders, 2002: 1759–79.
- Axelrad JE, Louis ED, Honig LS et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol* 2008; 65: 101–14.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297–307.
- Залялова З.А. Что мы знаем о треморе? *Врач.* 2011; 14: 7–11. / Zalyalova Z.A. Chto my znayem o tremore? *Vrach.* 2011; 14: 7–11. [in Russian]
- Левин О.С. Тремор. Справочник поликлинического врача. 2017; 4: 51–6. / Levin O.S. Tremor. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 4: 51–6. [in Russian]
- Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V et al. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psy* 2005; 76 (1): 115–7.
- Deuschl G, Krack P. Tremors: differential diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. *Parkinsons Disease and Movement Disorders*. Ed. by J.Jankovic, E.Tolosa. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; p. 419–52.
- Brodkey JA, Tasker RR, Hamani C et al. Tremor cells in the thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg* 2004; 101: 43–7.
- Helmich RC, Janssen M, Oyen W. Pallidal Dysfunction Drives a Cerebellothalamic Circuit into Parkinson Tremor. *Ann Neurol* 2011; 69: 269–81.
- DeOrchis VS, Geyer HL, Herskovitz S. Teaching video neuroimages: orthostatic tremor: the helicopter sign. *Neurology* 2013; 80: 161.
- Borojerdi B, Ferbert A, Foltys H et al. Evidence for a non-orthostatic origin of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 284–8.
- Kobylecki C, Silverdale MA, Dick JP et al. Dystonia associated with idiopathic slow orthostatic tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015; 5: 351.
- Hassan A, Ahlskog JE, Matsumoto JY et al. Orthostatic tremor: clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. *Neurology* 2016; 86: 458–64.
- Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Червяков А.В. и др. Проблемы диагностики дистонического тремора. *Нервные болезни.* 2011; 2: 40–3. / Illarioshkin S.N., Fedotova E.Yu., Chervyakov A.V. i dr. Problemy diagnostiki distonicheskogo tremora. *Nervnye bolezni.* 2011; 2: 40–3. [in Russian]
- Deuschl G. Dystonic tremor. *Rev Neurol* 2003; 159: 900.
- Bain PG. Parkinsonism Relat. Disord 2007; 13: 369.
- Berendse HW, van Laar T. Parkinsonism and Related Disorders. Ed. by E.Ch.Wolters et al. Amsterdam, 2007; p. 309.
- Handbook of Essential Tremor and Other Tremor Disorders. Ed. by K.E.Lyons, R.Pahwa. Boca Raton, 2005.
- Tremor: From Pathogenesis to Treatment. Ed. by G.Grimaldi, M.Manto. San Rafael, CA, 2008.
- Asgeirsson H et al. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Dis* 2006; 21: 293.
- Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C et al. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations. *Mov Dis* 2014; 29: 928–34.
- Albanese A, Sorbo FD. Dystonia and tremor: the clinical syndromes with isolated tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6: 319.
- Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML et al. Essential tremor is not dependent up on cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat Dis* 2012; 18: 626–8.
- Zadikoff C, Lang AE, Klein C. The 'essentials' of essential palatal tremor: a reappraisal of the nosology. *Brain* 2006; 129 (Pt 4): 832–40.
- Pearce JM. Palatal myoclonus (syn. Palatal tremor). *Eur Neurol* 2008; 60 (6): 312–5.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011. / Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatelnye giperkinezy. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Atmosfera, 2011. [in Russian]
- Qureshi F, Morales A, Elble RJ. Tremor due to infarction in the ventrolateral thalamus. *Mov Dis* 1996; 11: 440–4.
- Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2010; 9: 613–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Говорова Татьяна Гаврильевна – аспирант, врач-невролог, учебно-научная лаб. нейрорепродуктивных исследований Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К.Аммосова». E-mail: govorovatatyana@mail.ru

Таппахов Алексей Алексеевич – аспирант, врач-невролог, учебно-научная лаб. нейрорепродуктивных исследований Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К.Аммосова». E-mail: dralex89@mail.ru

Попова Татьяна Егоровна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К.Аммосова». E-mail: tata2504@yandex.ru

Антипина Ульяна Дмитриевна – канд. мед. наук, доц. каф. нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К.Аммосова». E-mail: ud.antipina@s-vfu.ru

Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике

М.В.Путилина[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]profput@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и инсульт входят в десятку самых значимых проблем здравоохранения. Симптомы тревоги или субсиндромальные ТДР регистрируются у 76% населения планеты. Депрессия, с которой сталкиваются врачи-интернисты в повседневной практике, чаще всего протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, алгическими, соматическими проявлениями. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера. Базовыми препаратами терапии являются антидепрессанты. Препараты показаны не только когда вегетативные расстройства являются проявлением депрессии, но и когда они протекают в рамках тревожных и тревожно-фобических расстройств, даже если очевидной депрессии не выявляется.

Ключевые слова: депрессия, генерализованное тревожное расстройство, нейропатическая боль, антидепрессанты, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Путилина М.В. Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 101–107. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.101-107

Review

Algorithm of antidepressants use in clinical practice

М.В.Путилина[✉]

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

[✉]profput@mail.ru

Abstract

According to the World Health Organization data mixed anxiety and depressive disorder (MADD) and stroke are one of the ten most important healthcare problems. Anxiety symptoms and subsyndromal MADD are found in 76% of the world's population. Depression that internal medicine specialists come across in everyday practice mostly exists in an atypical latent form and is masked with various psychovegetative, algic and somatic manifestations. Pain syndrome is always combined with various psychopathologic and psychovegetative complaints. The basis therapy includes antidepressant medications that are indicated not only when autonomic disturbances are symptoms of depression but also when they are a part of anxiety and anxiety-phobic disorders even if there is no evident depression.

Key words: depression, generalized anxiety disorder, neuropathic pain, antidepressants, effectiveness, safety.

For citation: Putilina M.V. Algorithm of antidepressants use in clinical practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 101–107. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.101-107

По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и инсульт входят в десятку самых значимых проблем здравоохранения [1, 2]. Симптомы тревоги или субсиндромальные ТДР встречаются у 76% населения планеты [3–5]. Например, генерализованные тревожные расстройства (ГТР) регистрируются у 98,6% больных артериальной гипертензией и 89,6% пациентов с хронической сердечной недостаточностью [4]. ТДР – независимый фактор риска развития, неблагоприятного течения и исхода кардиологических и цереброваскулярных заболеваний. Депрессия может формироваться у пациента с поражением мозга гипоксического, аутоиммунного, метаболического, интоксикационного характера, при патологическом изменении гормонального статуса, любых соматических и эндокринных патологиях [4]. Наличие повышенной тревожности увеличивает вероятность внезапной смерти в 4,5 раза [5]. По данным Минздрава России, депрессия – наиболее распространенное психическое расстройство. Ею страдают 10% населения в возрасте старше 40 лет, из них 2/3 – женщины [6]. Риск депрессии увеличивается с возрастом, у пожилых людей она нередко протекает атипично и не распознается вовремя. В то же время депрессии и депрессивным состояниям подвержены около 5% детей-подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Общая распространенность депрессии (всех разновидностей) в юношеском возрасте составляет от 15 до 40% [7]. Депрессивные расстройства требуют ран-

ней диагностики и терапии, но в реальной клинической практике возникает ряд обстоятельств, мешающих решению данной проблемы.

Трудности диагностики

В обществе существует искаженное мнение, что депрессия – не болезнь и пройдет сама, некоторые пациенты годами наблюдаются и лечатся у врачей других специальностей. Клиницистами очень мало внимания уделяется вопросам терапии ТДР, особенно у пациентов с сосудистыми факторами риска и после перенесенного инсульта. С одной стороны, это объясняется недостаточным уровнем информированности медицинских работников, с другой – желанием избежать полипрагмазии и одновременной боязнью использования антидепрессантов. Само по себе наличие соматической патологии уже уменьшает вероятность постановки диагноза ТДР, врачи расценивают повышенную тревожность, например при артериальной гипертензии и диабете, как «нормальное явление», оправданное тяжелой соматической патологией. Вследствие этого диагноз аффективного расстройства не ставится и соответствующее лечение не проводится. Вероятно, это связано с разными факторами, в том числе с тем, что сами пациенты относят свои симптомы исключительно к физическому состоянию здоровья и бытовым причинам (например, хронической перегрузке на работе и т.д.). К сожалению, эта ситуация типична не только для Российской Федерации: 50% страдаю-

щих депрессией вообще не обращаются за медицинской помощью, а из оставшихся только 25–30% попадают на прием, но уже к психиатру [8]. Диагностика депрессивных состояний сложна по ряду причин. Во-первых, депрессия, с которой сталкиваются врачи-интернисты в повседневной практике, чаще всего протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, алгическими, соматическими проявлениями. Во-вторых, диагностика собственно депрессии объективно представляет сложность для врача, не являющегося психиатром. Выявить ТДР у неврологических пациентов еще сложнее, так как они протекают без типичных жалоб на сниженное настроение, тоску, потерю интереса к жизни и др. Они скрыты за соматическими жалобами, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией [9]. У пациентов преобладают невротические, соматизированные, вегетативные, алгические расстройства [10]. Эти варианты депрессивных состояний имеют много названий-синонимов: маскированная, ларвированная, скрытая, вегетативная, алекситимическая, «депрессия без депрессии», «смеющаяся депрессия» [11]. Основные признаки ларвированных депрессий представлены на рис. 1. Главными доминирующими в клинической картине являются нарушения сна, аппетита, полового влечения, хронические болевые синдромы, вегетативные пароксизмальные и перманентные нарушения, дистимии. К дистимиям относят легкие и умеренные депрессии, при которых редки суицидальные мысли.

Для выявления таких расстройств у пациентов терапевтического профиля с последующим назначением антидепрессантов прежде всего необходимо понимать, какая симптоматика превалирует. Следовательно, алгоритм выявления и последующей терапии депрессивных расстройств состоит из нескольких этапов.

Шаг первый – выявление типичных соматических масок

Соматические проявления депрессии широко представлены, имеют для больного витальную значимость и проявляются в виде вегетативной полиморфной гиперактивации и моторных нарушений [12]. Их облигатной особенностью являются полисистемный характер, несоответствие жалоб пациента и данных объективного обследования. Наиболее частые проявления:

- 1) сердечно-сосудистые: учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боли в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони;
- 2) дыхательные: ощущение «кома» в горле, чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания;
- 3) неврологические: головокружение, головные боли, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна;
- 4) желудочно-кишечные: тошнота, сухость во рту, диспепсия, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушения аппетита;
- 5) мочеполовые: учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция;
- 6) терморегуляторные: беспричинные субфебрилитеты и ознобы.

Нарушения сна (диссомнические расстройства) являются облигатными для ТДР. Чаще всего они представлены инсомнией и гиперсомнией. Типичны жалобы на ранние утренние пробуждения, у пациентов с тревожно-ажитированной депрессией нарушено засыпание, снотворные и анксиолитики малоэффективны в этой ситуации, что указывает на наличие депрессии. Терапевтическая стратегия нарушений сна включает применение антидепрессантов и нефармакологических методов лечения (фототерапия и депривация сна).

Рис. 1. Основные критерии ларвированных депрессий [11].



К двигательным (моторным) нарушениям относятся: замедленность действий (при коморбидности с тревогой – суетливость), мышечное напряжение с болевыми ощущениями разной локализации, тремор, неспособность расслабиться [13]. Особый анализ жалоб должен проводиться у пациентов старших возрастных групп. Такие проявления, как нарушение концентрации внимания и памяти, апатия, являются симптомами первичных депрессий в пожилом возрасте. Они носят название псевдодементных [14], характерны снижением памяти, особенно о недавних событиях, замедленность мышления, причем эти нарушения не соответствуют критериям деменции и часто возникают в течение нескольких дней или недель после стресса или значимых для больного социально-бытовых проблем. При электроэнцефалографии и нейровизуализации изменения обычно не выявляются. С другой стороны, депрессия часто сопровождается разными типами деменции, как дегенеративные, так и сосудистые. Учитывая, что с возрастом частота болезней Альцгеймера, так же как и других типов деменции, возрастает в несколько раз, значимость выявления и дифференциальной диагностики депрессий становится очевидной.

Ларвированные депрессии могут не выявляться даже при помощи тестов, поэтому при первом обращении пациента необходимо исключить соматическую или неврологическую органическую патологию и при несоответствии жалоб объективной симптоматике назначить специфическую терапию антидепрессантами.

Болевые синдромы

В последние годы все чаще используется термин «синдром депрессия–боль». Это связано с тем, что любая хроническая боль ассоциируется с ТДР. Болевые синдромы выявляются у 7 из 10 пациентов с депрессией, однако необходимо помнить, что ТДР развиваются у пациентов с объективными изменениями суставов, межпозвонковых дисков, головной болью [15]. Локализация боли может быть разной: боли в спине, грудной клетке, шее, челюстно-лицевой области, кардиалгии. При мигрени в 3 раза чаще, чем у пациентов без цефалгий, развиваются аффективные расстройства [16]. Депрессия лишь способствует поддержанию и усилению боли, провоцируя ее хронизацию [10], формирует «болевое поведение» (щадающее положение большого участка тела, ограничение физических нагрузок, соблюдение строгой диеты, постоянное растирание болевой точки и т.д.) [17, 18]. Наиболее распространенным видом маскированной депрессии являются цефалгический синдром и хронические диффузные мышечные боли (фибромиалгии), поэтому терапия антидепрессантами считается наиболее эффективной при данных расстройствах.

В связи с этим при диагностике синдрома депрессия–боль важно обращать внимание на несоответствие жалоб больного его состоянию, отсутствие объективных признаков патологии, нелокализованный характер боли, по-

стоянную миграцию боли, неэффективность или плохую переносимость лечения, отсутствие четких дефиниций в описании характера и локализации боли при наличии других симптомов, например демонстративных черт личности, рентгных установок, тоски, тревоги и колебаний настроения. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера.

Врачу на приеме приходится сталкиваться с пациентами, трудно поддающимися терапии, как правило с выраженными эмоционально-аффективными нарушениями типа панических атак (ПА). Для диагностики этих состояний необходим в первую очередь тщательный опрос пациента с целенаправленным акцентом на нарушения сна, аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, постоянную слабость, утомляемость, снижение интереса к окружающему. Основными проявлениями ПА являются вегетативные расстройства, возникающие спонтанно и «беспричинно» [19]. Диагностические критерии ПА включают в себя не менее 4 симптомов, появляющихся внезапно, достигающих пика в течение 10 мин, на фоне выраженного страха или дискомфорта [20]. Это усиленное сердцебиение, ощущение сердечных толчков или учащение сердечного ритма; обильное спонтанное потоотделение; дрожание или озноб; чувство нехватки воздуха или удушья; боль или неприятные ощущения в груди или животе; головокружение, «потемнение в глазах»; дереализация (чувство нереальности происходящего) или деперсонализация (отчуждение от самого себя); страх смерти; парестезии; приливы жара или холода. Динамику приступов ПА можно описать следующим образом: приступы паники – агорафобия – ипохондрия – депрессия. При длительном течении ПА превалирует клиническая картина, характерная для депрессии [21]. Эти закономерности определяют тот факт, что базовыми препаратами терапии являются антидепрессанты, препараты показаны не только когда вегетативные расстройства являются проявлением депрессии, но и когда они протекают в рамках тревожных и тревожно-фобических расстройств, даже если очевидной депрессии не выявляется [22].

Шаг второй – особое внимание на пациентов с нейропатической болью

Нейропатическая боль (НБ) – это вид боли, которая в отличие от обычной возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе [23]. Причинами развития нейропатического болевого синдрома могут быть разные этиологические факторы, такие как сахарный диабет (диабетическая нейропатия), заболевания печени; терминальная хроническая болезнь почек (в том числе при проведении гемодиализа); гипотиреоз; опоясывающий герпес; вирусный гепатит В и С; ВИЧ; клещевой боррелиоз; паранеопластические синдромы; заболевания крови; алкоголизм; дефицит витаминов группы В; туннельные синдромы; поражение черепных нервов; последствия лучевой терапии [24]. Этот неполный список причин появления НБ дает представление об актуальности знания диагностических критериев и методов терапии для врача-интерниста. Установление нозологической принадлежности полинейропатий вызывает объективные трудности. Даже в специализированных клиниках причина остается неизвестной в 25% случаев, не говоря уже о неспециализированных, где этиологический фактор поражения нервной системы устанавливается всего в 50% случаев. Врачу амбулаторного приема необходимо понимать, что нейропатия – заболевание всего организма с преимущественной мультифокальной реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы. Клинические проявления НБ характеризуются высокой интенсивностью болевого син-

дрома. Боль без четкой ограниченной локализации, «жгучая, стреляющая, покалывающая», мучительная для пациента. Однако возможно развитие и безболевого форм в виде онемения, парестезий, зябкости, зуда кожи, ощущения «стягивания» последней. Одним из типичных проявлений НБ являются аллодинии – болевые ощущения в ответ на неболевое раздражение разного типа (механическое, температурное и т.д.) [24]. Другим характерным феноменом является гипералгезия – интенсивная боль, возникающая при легком болевом раздражении, не соответствующая силе болевого стимула. Возможно появление гиперпатии – разлитой, жгучей боли при нанесении повторных ноцицептивных стимулов. Важно помнить, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) дает незначительный эффект или регистрируется полное его отсутствие [25]. Болевой синдром снижает качество жизни этих пациентов, отрицательно влияя на их физическую и эмоциональную стороны жизни, сон [13]. Две трети пациентов с НБ страдают от депрессии с симптомами умеренной или тяжелой степени выраженности или тревожного расстройства [26]. Любые полинейропатии сами по себе являются предикторами депрессии [26, 27].

Патогенетическая общность формирования депрессии и целого ряда клинических феноменов, нередко доминирующих в структуре соматических расстройств, делает оправданным широкое применение антидепрессантов в медицинской практике.

Шаг третий – назначение антидепрессантов

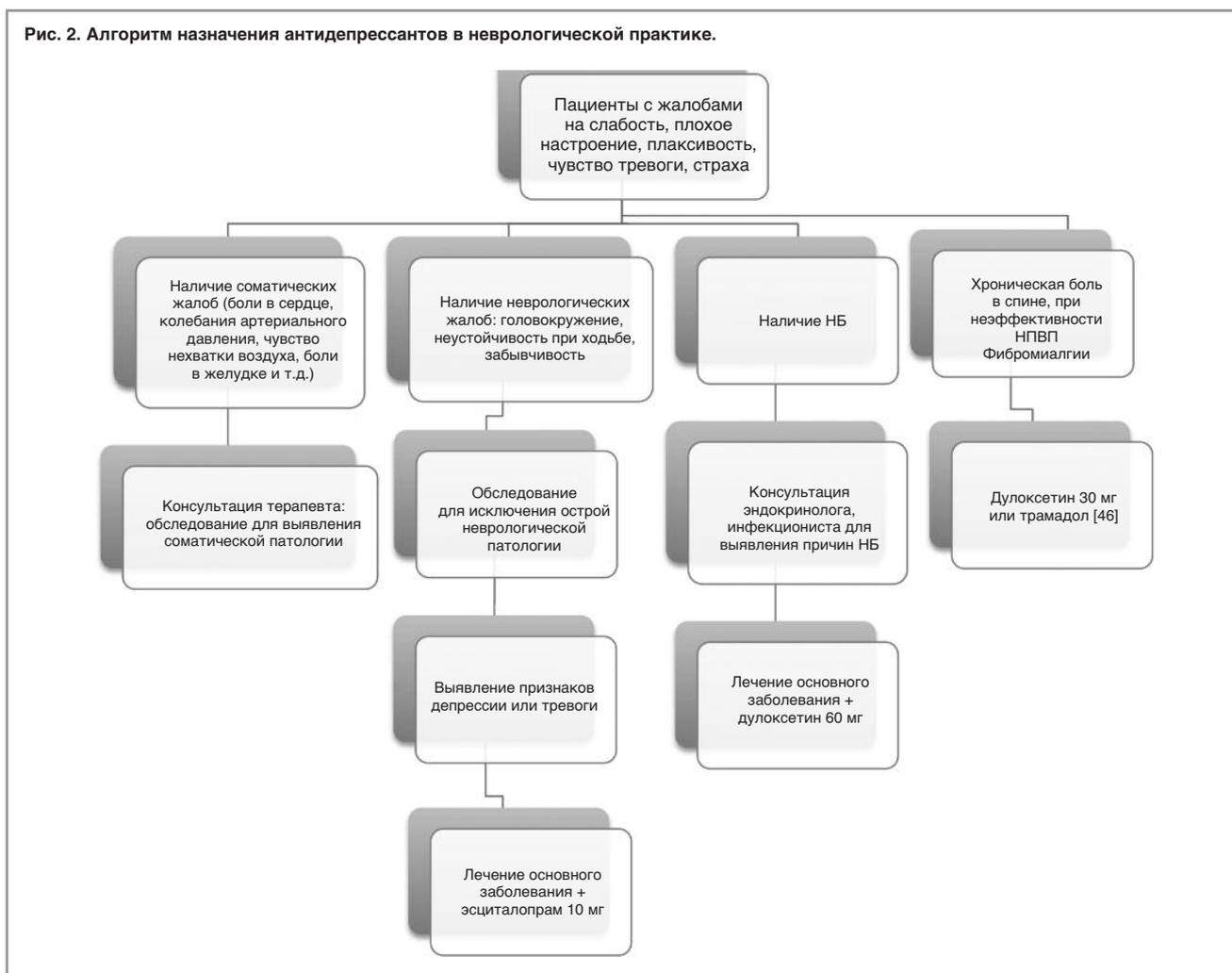
Антидепрессанты (тимоаналептики, тимолептики) – психотропные лекарственные средства, применяемые в основном для лечения депрессии [28]. Они оказывают комплексное воздействие на организм:

- Нормализуют уровень моноаминов.
- Нормализуют состояние рецепторов постсинаптической мембраны.
- Снижают гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.
- Нормализуют факторы выживания и роста клеток (циклический аденозинмонофосфат – цАМФ и цАМФ-реактивный элементсвязывающий протеин).
- Увеличивают мозговой нейротрофический фактор BDNF.
- Нормализуют активность NMDA-рецепторов в гиппокампальных нейронах и восстанавливают взаимодействие глутаматергических и моноаминергических систем.
- Улучшают нейропластичность.

При назначении препаратов этой фармакологической группы очень часто в рутинной медицинской практике встает вопрос: может ли их назначить не психиатр или когда пациента необходимо отправить к нему на консультацию? Лечение легкой и умеренно-тяжелой депрессии проводит невролог или врач общей практики, тяжелой депрессии (особенно при наличии суицидальных мыслей) – психиатр [29, 30]. Наличие суицидальных мыслей, идей виновности, выраженной заторможенности либо ажитации, резкого похудения, бессонницы сигнализирует о тяжести депрессивного состояния. Тяжелые (психотические) депрессии должны лечиться психиатрами. В каком случае невролог или терапевт обязан вызвать психиатра:

- Любого депрессивный эпизод с суицидальными мыслями.
- Любого депрессивный эпизод с психотическими расстройствами.
- Тяжелая депрессия.
- Резистентность к адекватному лечению селективными стимуляторами обратного захвата серотонина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- Биполярное депрессивное расстройство.

Рис. 2. Алгоритм назначения антидепрессантов в неврологической практике.



Терапия хронической боли и НБ проводится врачами терапевтических специальностей (терапевт, эндокринолог, невролог, врач общей практики).

Выбор конкретного препарата основывается на простых правилах: безопасность (минимальное количество побочных эффектов), отсутствие выраженного негативного эффекта на системную гемодинамику (артериальное давление) и когнитивную функцию. Исходя из этого, целесообразна монотерапия антидепрессантами с использованием удобных в употреблении лекарственных форм с простой схемой лечения и титрования. В общей клинической практике чаще всего депрессивные расстройства встречаются у коморбидных пациентов (сочетание двух и более заболеваний) в виде «стертых», атипичных форм с выраженной соматической окраской, поэтому на начальных этапах терапии рекомендуется использовать малые дозы, постепенно наращивая их до среднетерапевтических. Однако важно помнить, что одной из причин неэффективности терапии являются низкие дозы используемых антидепрессантов и преждевременная отмена препарата, которая может привести к резкому обострению симптоматики. Отмену препарата производят лишь при достижении стойкого эффекта и постепенно. Назначать терапию антидепрессантами надо не на 1 или 3 мес, а на 6–12. Показатели частоты отдельных неблагоприятных явлений на фоне терапии антидепрессантами могут значительно отличаться среди препаратов одного класса.

Непереносимость одного из СИОЗС не является основанием для заключения о непереносимости прочих представителей данного класса [31].

Среди современных классов антидепрессантов одними из наиболее используемых являются СИОЗС. Выбор пре-

парата определяется характером депрессивного синдрома. При тревожной депрессии показаны антидепрессанты с седативным действием: amitriptilin, mianserin, trazodon, fluvoxamin, а при преобладании заторможенности и апатии – со стимулирующим: imipramin, moclobemid, reboxetin, fluoksetin. Антидепрессанты сбалансированного действия – paroksetin, sertralin, циталопрам, эсциталопрам – могут назначаться в обоих случаях.

Расширенный метаанализ сравнительной эффективности 12 новых антидепрессантов при лечении рекуррентной депрессии выявил значительные преимущества эсциталопрама в виде минимального количества побочных явлений при высокой эффективности. На фоне приема этого антидепрессанта возникает меньше побочных эффектов, чем при использовании пароксетина и сертралина [32].

Эсциталопрам – СИОЗС с высокой аффинностью к первичному активному центру. Он также связывается с аллостерическим центром белка-транспортера серотонина с аффинностью ниже в 1000 раз. Аллостерическая модуляция белка-транспортера усиливает связывание эсциталопрама в первичном месте связывания, что приводит к более полному ингибированию обратного захвата серотонина. Препарат не имеет совсем или имеет очень слабую способность связываться с рядом рецепторов, включая: серотониновые 5-НТ_{1А}, 5-НТ₂-рецепторы, дофаминовые D₁- и D₂-рецепторы, α₁-, α₂-, β-адренергические рецепторы, гистаминовые H₁-, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Препарат является S-энантиомером рацемического циталопрама с собственной лечебной активностью. Доказано, что R-энантиомер не является инертным, а противодействует серотонинергическим свойствам и соответствующим фармакологиче-

ским эффектам S-энантиомера [33]. Абсолютная биодоступность эсциталопрама составляет 80% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 4 ч после многократного применения [34].

Сопоставление тимолептической эффективности при равных по длительности сроках терапии доказало преимущество эсциталопрама (10–20 мг) в сравнении с циталопрамом (20–40 мг) [35], пароксетином (20 мг) [36], а также по числу больных со стойкой ремиссией в сравнении с венлафаксином (75–150 мг) [37]. Особо следует подчеркнуть, что эсциталопрам существенно уменьшает выраженность симптомов депрессии уже после 1-й недели, а циталопрам, венлафаксин – после 2-й недели лечения [37, 38]. Препарат не вызывает декомпенсацию соматических заболеваний, ухудшение когнитивных функций, не влияет на клинические и биохимические показатели крови, динамику массы тела, показатели электрокардиографии и артериального давления, хорошо переносится пожилыми пациентами [39, 40]. В РФ зарегистрирована новая форма эсциталопрама: таблетки, диспергируемые в полости рта, – Элицея® Ку-таб® [41]. Дозы и режим титрования полностью совпадают с другими формами эсциталопрама [42]. Отличительной способностью является быстрое растворение во рту, не требующее запивания водой, возможен прием в виде раствора. Данные преимущества особенно актуальны у пожилых пациентов с разными формами хронической ишемии головного мозга с развитием псевдобульбарного синдрома. В 2011 г. проведено масштабное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности препарата Элицея® (эсциталопрам) при лечении ТДР [43], которое подтвердило клиническую эффективность препарата в дозе 10 мг. По мнению авторов, это означает, что для большинства пациентов данная доза была достаточной и эффективной от начала и до конца исследования. Безопасность изучалась методом анализа нежелательных явлений (НЯ), причинно связанных с приемом препарата. У 90% пациентов НЯ не развивались. Благодаря анксиолитическому эффекту число пациентов, получавших сопутствующую терапию алпразоломом, за время лечения существенно уменьшилось. Полученные результаты сопоставимы с данными международных исследований [43]. Таким образом, для широкого использования в общеклинической практике препарат Элицея® Ку-таб® наиболее оптимален по профилю безопасности, переносимости, эффективности сравнительно малых доз, а следовательно, легкости титрования.

Отдельным вопросом стоит терапия хронической боли и НБ. Для выбора правильной тактики необходимо соблюдать следующие правила [44]:

1. Оценить боль и установить причину (например, сахарный диабет, постгерпетическая боль и т.д.); если диагноз неясный, следует обратиться к специалисту по боли или неврологу.
2. Выявить сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, заболевания почек или печени, депрессии, нарушение координации), которые могут ослабляться/обостряться при лечении НБ либо требуют коррекции доз или дополнительного мониторинга лечения.
3. Необходимо лечить основное заболевание, вызвавшее НБ. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies) препаратами выбора при лечении невропатических болевых синдромов являются антидепрессанты и антиконвульсанты [45]. Среди них во многих странах лидируют СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин) в связи с тем, что трициклические антидепрессанты при высокой эффективности обладают большим количеством побочных эффектов. Последние рекомендации Американской коллегии врачей (American College of Physicians) по лече-

нию острой, подострой и хронической боли в нижней части спины от 2017 г. предписывают при хронической боли в нижней части спины в случае неэффективности нефармакологических методов применять в качестве препаратов 1-й линии НПВП, препаратов 2-й линии – трамадол и дулоксетин [46].

Дулоксетин является антидепрессантом двойного действия из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. В меньшей степени он ингибирует обратный захват дофамина в пресинаптических нейронах. Механизм анальгетического действия связан с системой серотонина и дофамина. Антидепрессант уменьшает симптомы боли за счет потенцирования нисходящих путей ингибирования болевого сигнала в центральной нервной системе. Дулоксетин одобрен в европейских странах для лечения депрессивного расстройства тяжелой степени, ГТР и диабетической периферической нейропатии [47]. В США он зарегистрирован для применения по другим показаниям (фибромиалгия, хронические скелетно-мышечные боли, нейропатии разного генеза) [48]. Дулоксетин не вызывает клинически значимых ЭКГ-изменений или колебаний артериального давления [49].

В 2016 г. в Словении было проведено неинтервенционное исследование безопасности и эффективности дулоксетина (Дулоксента®), в котором приняли участие 993 пациента с депрессией, ГТР, болевой формой диабетической нейропатии [50]. Результаты исследования продемонстрировали значимое ($p < 0,0001$) снижение степени тяжести заболевания за 8 нед терапии, о чем свидетельствует улучшение показателей по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale), снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) за 8 нед терапии в среднем составило $3,09 \pm 2,08$. Дулоксетин хорошо переносился большинством пациентов, у 85,8% отсутствовали связанные с лечением НЯ, они (наиболее частым была тошнота) в основном развивались в 1-й месяц терапии, имели легкую степень тяжести и самопроизвольно купировались при продолжении лечения. Средняя доза к концу наблюдения составляла 60 мг (1 капсула) в сутки. Начинать терапию рекомендуется с более низкой дозы – 30 мг 1 раз в сутки для минимизации риска возникновения НЯ, с переходом на дозу 60 мг 1 раз в сутки через 2 нед. В период с февраля 2016 по май 2017 г. в Словении было проведено эпидемиологическое исследование с целью изучения эффективности и безопасности дулоксетина (Дулоксента®) у пациентов с депрессивным расстройством, ГТР или болевой формой диабетической нейропатии [50]. Его результаты также подтверждают клиническую эффективность препарата Дулоксента® в дозах 60–120 мг/сут [статистически значимое снижение тяжести течения заболевания и улучшение клинического состояния, снижение интенсивности боли (ВАШ)] и безопасность, удобство в применении. Большинство пациентов, включенных в неинтервенционное и эпидемиологическое исследования, принимали другие препараты из разных терапевтических классов в дополнение к антидепрессантам, что позволило сделать вывод об отсутствии неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Большинство пациентов, включенных в неинтервенционное исследование, до назначения дулоксетина получали терапию другими препаратами, преимущественно антидепрессантами (88%), в основном из группы СИОЗС. Ведущей причиной (79%) назначения дулоксетина (Дулоксента®) была эффективность последнего, по мнению врачей.

Таким образом, назначение антидепрессантов у пациентов в общеклинической практике является обоснованным как с патогенетической точки зрения, так и в корреляции с клинической картиной. Выбор конкретного препарата всегда зависит от индивидуальной чувствительности пациента и, конечно же, эффективности лекарственного

средства при том или ином виде аффективных расстройств.

Алгоритм выбора антидепрессантов представлен на рис. 2.

Литература/References

1. World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva, Switz: World Health Organization, 1992.
2. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorder: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry* 2007; 29: 409–16.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: result from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3098–105.
4. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007. / Vejn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L. i dr. *Depressiya v neurologicheskoy praktike*. 3-e izd. M.: MIA, 2007. [in Russian]
5. Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 6 (114): 86–93. / Putilina M.V. *Trevozhno-depressivnye rasstrojstva i insult*. *Vozmozhnye etilogicheskie i patogeneticheskie korrelyacii*. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 6 (114): 86–93. [in Russian]
6. <http://www.infoecology.ru/important/statistik>
7. Kanner AM. *Depression in Neurologic Disorders. Diagnosis and Management*, Wiley-Black Well, 2012.
8. Лайкс Г., Мюллер Х. Психиатрия и психотерапия. Справочник. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Lauks G., Myuller H. *Psichiatriya i psihoterapiya*. *Spravochnik*. *Per. s nem. M.: MEDpress-inform*, 2010. [in Russian]
9. Mitchell J, Trangle M, Degnan B et al. Institute for Clinical Systems Improvement. *Adult Depression in Primary Care*. 2013. Available at: https://www.icsi.org/_asset/fnhdm3/Depr-Interactive0512b.pdf.
10. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2009, 2: 9–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31> / Voznesenskaya T.G. *Depressiya pri cerebrovaskulyarnyh zabolovaniyah*. *Neurologiya, nejiropsichiatriya i psihosomatika*. 2009, 2: 9–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31> [in Russian]
11. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 2012. / *Rukovodstvo po psichiatrii*. *Pod red. A.S.Tiganova*. M.: Medicina, 2012. [in Russian]
12. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization, 2017.
13. D'Amato C, Morganti R, Greco C et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13 (6): 418–28.
14. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18 (9): 963–74. DOI: 10.1038/mp.2013.20
15. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF. Comorbidity of pain and depression: investigation potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60: 1308–12.
16. Bruti G, Magnotti MC, Iannetti G. Migraine and depression: bidirectional co-morbidities? *Neurol Sci* 2012; 33 (Suppl. 1): 107. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1053-6>
17. Rudy TE, Kerns RD, Turk DC. Chronic pain and depression: towards a cognitive behavioral medication model. *Pain* 2012, 35: 129–40. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90220-5
18. Крупаткин А.И., Кулешов А.А., Соколова Т.В., Господ А.О. Патопсихологические аспекты болевых синдромов в нижней части спины. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 117 (4): 102–6. DOI: 10.17116/jnevro201711741102-106 / Krupatkin A.I., Kuleshov A.A., Sokolova T.V., Gospod A.O. *Patopsihologicheskie aspekty bolevyh sindromov v nizhnej chasti spiny*. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 117 (4): 102–6. DOI: 10.17116/jnevro201711741102-106 [in Russian]
19. Кузюкова А.А., Рачин А.П. Панические атаки в неврологической практике. *РМЖ*. 2017; 13: 986–91. https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Panicheskie_ataki_v_nevrologicheskoy_praktike_3/#ixzz5OXoG3Jtx / Kuzjukova A.A., Rachine A.P. *Panicheskie ataki v neurologicheskoy praktike*. *RMZh*. 2017; 13: 986–91. https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Panicheskie_ataki_v_nevrologicheskoy_praktike_3/#ixzz5OXoG3Jtx [in Russian]
20. Смуглевич А.Б., Колоцкая Е.В. Невротические и личностные расстройства. Психиатрия. Т. 2. Руководство для врачей. Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 2012. / Smulevich A.B., Kolyuckaya E.V. *Nevroticheskie i lichnostnye rasstrojstva*. *Psichiatriya*. T. 2. *Rukovodstvo dlya vrachej*. *Pod red. A.S.Tiganova*. M.: Medicina, 2012. [in Russian]
21. Караваева Т.А., Васильева А.А., Полторац С.В. и др. Критерии и алгоритм диагностики тревожно-фобических расстройств. *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2015; 4: 117–23. / Karavaeva T.A., Vasil'eva A.A., Poltorak S.V. i dr.

- dr. Kriterii i algoritm diagnostiki trevozhno-fobicheskikh rasstrojstv. Obozrenie psixiatrii i med. psixologii im. V.M.Bekhtereva. 2015; 4: 117–23. [in Russian]
22. Панические расстройства. Клинические рекомендации. Проект (версия 14.02.2018). Российское общество психиатров. [psychiatr.ru / Panicheskie rasstrojstva](http://psychiatr.ru/Panicheskie_rasstrojstva). Klinicheskie rekomendacii. Proekt (versiya 14.02.2018). Rossijskoe obshество psixiatrov. psychiatr.ru [in Russian]
 23. Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невралгической боли при поражении периферической нервной системы. РМЖ. 2016; 3: 154–62. / Barinov A.N., Ahmedzhanova L.T., Mahinov K.A. Algoritmy diagnostiki i lecheniya nevropaticheskoy boli pri porazhenii perifericheskoy nervnoy sistemy. RMZh. 2016; 3: 154–62. [in Russian]
 24. Быков Ю.Н., Калягин А.Н. Дифференциальная диагностика невралгической боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 4–10. / Bykov Yu.N., Kalyagin A.N. Differencialnaya diagnostika nevropaticheskoy boli. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psixosomatika. 2015; 1: 4–10. [in Russian]
 25. Бородулина И.В., Рачин А.П. Полинейропатии в практике врача: особенности патогенеза, клиники и современные подходы к лечению болевых и безболевого форм. РМЖ. 2016; 25: 1705–10. / Borodulina I.V., Rachin A.P. Polinejropatii v praktike vracha: osobennosti patogeneza, kliniki i sovremennye podhody k lecheniyu bolevyh i bezbolevyh form. RMZh. 2016; 25: 1705–10. [in Russian]
 26. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: handbook.cochrane.org
 27. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A. Painful Diabetic Polyneuropathy: Approach to Diagnosis and Management. Clin J Pain 2012; 28 (8): 726–43. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318243075c
 28. Russo SJ, Charney DS. Next generation antidepressants. PNAS 2013; 110 (12): 4441–2. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301593110>
 29. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. М.: ГЭОТАР, 2006. / Rukovodstvo po pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshi. M.: GEOTAR, 2006. [in Russian]
 30. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. No1219н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8517-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii...v-ambulatornyh-usloviyah-psihonevrologicheskogo-dispansera> / Prikaz MZ RF ot 20 dekabrya 2012 g. No1219n "Ob utverzhenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshi pri depressiyah legkoj i srednej stepeni tyazhesti i smeshanom trevozhnom i depressivnom rasstrojstve v ambulatornyh usloviyah psihonevrologicheskogo dispansera". <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8517-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii...v-ambulatornyh-usloviyah-psihonevrologicheskogo-dispansera> [in Russian]
 31. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. J Clin Psychiatry 1999; 60 (Suppl. 17): 28–31; discussion 46–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10446739#>
 32. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373 (9665): 746–58.
 33. Eiji Kirino. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence 2012; 6: 853–61.
 34. Инструкция по применению лекарственного препарата Эсциталопрам. / Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata Escitalopram. [in Russian]
 35. Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19: 149–55.
 36. Montgomery SA, Lader M, Burger V et al. Escitalopram and paroxetine in fixed doses for the treatment of social anxiety disorder (SAD). Nord J Psychiat 2003; 57: 103.
 37. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50: 57–64.
 38. Crocco EA, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly. Curr Treat Options Psych 2017; 4: 33. <https://doi.org/10.1007/s40501-017-0102-4>
 39. Bird ST, Crensil V, Temple R et al. Cardiac safety concerns remain for citalopram at dosages above 40 mg/day. Am J Psychiatr 2014; 171: 17–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070905>
 40. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and cardiovascular disease risk: a review. Curr Cardiol Rep 2016. DOI: 10.1007/s11886-016-0800-3
 41. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> 29.10.2017. 2. / Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> 29.10.2017. 2. [in Russian]
 42. Инструкция по применению лекарственного препарата Элицея® Ку-таб®. / Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata Eliceya® Ku-tab®. [in Russian]
 43. Wade AG, Crawford GM, Young D. A survey of patient preferences for a placebo orodispersible tablet. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 201–6. 3.
 44. Богданов Э.И., Саковец Т.Г. Особенности этиологии, патогенеза и клинических проявлений болевых нейропатий. Неврол. вестн. 2014; 3: 28–34. / Bogdanov E.I., Sakovets T.G. Osobennosti etiologii, patogeneza i klinicheskikh proyavlenij bolevyh nejropatij. Nevrol. vestn. 2014; 3: 28–34. [in Russian]
 45. Рекомендации по медикаментозному лечению невралгической боли, 2017 <http://www.medznat.ru/ru/node/4116> / Rekomendatsii po medikamentoznomu lecheniyu neiropaticheskoi boli, 2017 <http://www.medznat.ru/ru/node/4116> [in Russian]
 46. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017; 166 (7): 514–30.
 47. Able SL, Cui Z, Shen W. Duloxetine treatment adherence across mental health and chronic pain conditions. Clinicoecon Outcomes Res 2014; 6: 75–81. DOI: 10.2147/CEOR.S52950. eCollection 2014
 48. Hughes LM, Wiffen RA. Philip Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. J Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: 2.
 49. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain Res Manag 2013; 18 (3): 119–26. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/918216>
 50. Radovanović M, Pišljarić M, Barbič-Žagar B et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Depression, Generalized Anxiety Disorder and Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Viceversa 2017; 63: 60–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: profput@mail.ru

Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

А.А.Тяжельников¹, З.Х.Осмаева², П.Р.Камчатнов³, А.В.Чугунов³

¹ГБУЗ «Городская консультативно-диагностическая поликлиника №121» Департамента здравоохранения Москвы. 117042, Россия, Москва, Южнобутовская ул., д. 87;

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». 364024, Россия, Грозный, ул. А.Шерипова, д. 32;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Цереброваскулярные заболевания – основная причина смертности и стойкой инвалидизации. Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний – наиболее эффективный путь решения проблемы сосудистых поражений головного мозга. В случае уже развившегося сосудистого поражения головного мозга улучшение исхода заболевания может быть достигнуто при помощи включения в комплексную терапию нейрометаболических препаратов. Рассматриваются клинические эффекты L-карнитина (Элькар) у больных с острой и хронической ишемией головного мозга. Отмечено, что максимальный эффект его применения может быть достигнут при одновременном использовании немедикаментозного лечения и адекватной лекарственной терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, ишемический инсульт, L-карнитин, Элькар, нейрометаболическая терапия, лечение.

Для цитирования: Тяжельников А.А., Осмаева З.Х., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 108–112. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.108-112

Review

Neuromethabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders

А.А.Тяжельников¹, З.Х.Осмаева², П.Р.Камчатнов³, А.В.Чугунов³

¹City Consultative and Diagnostic Polyclinic №121 of the Department of Health of Moscow. 117042, Russian Federation, Moscow, Iuzhnobutovskaya ul., d. 87;

²Chechen State University. 364024, Russian Federation, Grozny, ul. A.Sheripova, d. 32;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Abstract

Cerebrovascular diseases – the main cause of death and persistent disability. Prevention of cardiovascular diseases is the most effective way to solve the problem of vascular lesions of the brain. In the case of an already developed vascular lesion of the brain, an improvement in the outcome of the disease can be achieved by including neurometabolic drugs in the complex therapy. The clinical effects of L-carnitine (Elkar) in patients with acute and chronic cerebral ischemia are considered. It is noted that the maximum effect of its use can be achieved with the simultaneous use of non-drug treatment and adequate drug therapy.

Key words: chronic cerebral ischemia, ischemic stroke, L-carnitine, Elkar, neurometabolic therapy, treatment.

For citation: Tyazhelnikov A.A., Osmayeva Z.Kh., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Neuromethabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 108–112. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.108-112

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) широко распространены в популяции и связаны с прогрессирующим нарушением когнитивных и двигательных функций, эмоциональными и поведенческими расстройствами, снижением качества жизни больных и нарастающей инвалидизацией. Несмотря на многолетнее изучение проблемы, на сегодняшний день требует уточнения целый ряд вопросов патогенеза и классификации ХЦВЗ, нуждаются в совершенствовании подходы к лечению таких больных.

Наиболее частой причиной ХЦВЗ является микроангиопатия – поражение артерий мелкого калибра. В значительной степени это обусловлено тем, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не анастомозируют друг с другом [1]. Эти артерии исключительно уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете, их сочетании. Стойкое повышение системного артериального давления (АД), высокое пульсовое давление, обусловленное отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга (отсут-

ствие демпфирующего механизма, способного сгладить амплитуду пульсовой волны) и ряд других причин приводят к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [2]. Развитие липоглиалиноза и зон фибриноидного некроза вызывает значительное уменьшение просвета сосуда и снижение перфузии в кровоснабжаемой из него зоне головного мозга. Ситуация осложняется и тем, что малые церебральные артерии выполняют функции резистивного сосудистого русла, играя исключительно важную роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, что обуславливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильность поступления крови к нуждающимся в ней областям мозга [3]. В значительной степени указанные неблагоприятные явления связаны с дисфункцией эндотелия.

Гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия и инсулинорезистентность, сочетание указанных факторов способны активировать процесс системного воспаления, нарушение синтеза оксида азота, образование избыточного количества свободных радикалов (оксидант-

ный стресс), что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [4].

Частой причиной поражения мозговых артерий малого калибра является отложение в сосудистой стенке лептоменингеальных и кортикальных артерий и артериол амилоида – амилоидная ангиопатия [5]. Помимо нарушения эластичности сосудистой стенки, наличие амилоидной ангиопатии значительно повышает риск как микрокровоизлияний, так и лобарных внутримозговых гематом. Вероятность развития амилоидной ангиопатии возрастает с возрастом, при этом у больных значительно повышен риск развития когнитивных нарушений в рамках болезни Альцгеймера и деменции смешанного типа.

Одна из важных причин церебральной гипоперфузии с развитием соответствующей симптоматики – атеросклеротическое стенозирующее поражение среднего и крупного калибра. Следствием распространенного атеросклеротического процесса является значительное повышение жесткости артериальной стенки аорты и крупных артерий. Развитие ХЦВЗ в этой ситуации обусловлено не столько непосредственно стенозирующим поражением, сколько нарушениями регуляции просвета сосудов. Убедительно показано, что повышение жесткости стенки аорты достоверным образом ассоциировано с выраженностью поражения перивентрикулярного белого вещества [6]. Важно, что повышение жесткости аортальной стенки ассоциировано с поражением белого вещества не только у пожилых больных, имеющих и другие факторы сердечно-сосудистого риска, но и людей в возрасте 30–45 лет [7]. Кроме того, наличие эмбологенных атеросклеротических бляшек несет угрозу развития артерио-артериальных эмболий.

Нарушение проходимости крупных артерий наблюдается и при менее частых состояниях – ангиитах, врожденной гипо- или аплазии сосудов, гипергомоцистеинемии и пр. Определенную роль в развитии ХЦВЗ играют нарушения сердечного ритма (в первую очередь мерцательная аритмия) и другие источники системных артериальных эмболий. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев эмболия артериального ствола приводит к развитию обширной зоны инфаркта, который клинически проявляется соответствующей симптоматикой, имеются все основания полагать, что наличие источника артериальных эмболий является фактором риска развития и прогрессирования ХЦВЗ [8].

Задачи лечения пациентов с ХЦВЗ включают в себя предупреждение развития острого инвалидизирующего инсульта и замедление прогрессирования заболевания. Основными направлениями лечения таких больных является максимально возможное устранение влияния факторов сердечно-сосудистого риска наряду с нормализацией уровня АД и гликемии, существенное значение имеют контроль массы тела, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя. Трудно переоценить роль таких лечебно-профилактических мероприятий, как обеспечение должного уровня физических нагрузок и создание для пациента обогащенной эмоциональными и интеллектуальными стимулами среды. Систематические физические нагрузки оказывают разнообразное действие на организм, приводя к нормализации уровня АД, концентрации глюкозы в крови, способствуя поддержанию когнитивных функций и замедлению темпов нарастания их нарушений [9]. Обсуждается вопрос о том, что более выраженный эффект на состояние интеллектуальных функций могут оказывать игровые нагрузки (спортивные игры – теннис, бадминтон и пр.), тогда как нагрузки циклические (ходьба, плавание) оказывают менее значимый эффект в отношении интеллектуальной сохранности пациентов.

Важным направлением лечения пациентов с ХЦВЗ является назначение нейрометаболических препаратов, оказывающих положительное воздействие на обмен веществ

в головном мозге. Несмотря на существенные различия в механизмах действия таких препаратов и разные точки приложения их фармакологических эффектов, смысл их назначения заключается в активации собственных репаративных процессов в ткани головного мозга и повышении эффективности проводимых реабилитационных мероприятий. Следует иметь в виду, что применение нейрометаболических препаратов без адекватной немедикаментозной стимуляции пациента (лечебная гимнастика, эрготерапия, логопедические занятия, разные варианты когнитивного тренинга и пр.) оказывает менее значимый эффект. Использование нейрометаболических препаратов у значительной части больных способно замедлить дегенеративные процессы, индуцируемые и поддерживаемые церебральной ишемией, и отложить во времени развитие деменции, вместе с тем подавляющее большинство этих препаратов не оказывает значимого влияния на течение основного сосудистого заболевания, в связи с чем применение их в качестве средств профилактики острой и хронической ишемии головного мозга не представляется целесообразным.

На протяжении длительного времени значительный интерес исследователей в области цереброваскулярной патологии и клиницистов вызывает возможность лекарственного воздействия на обмен веществ в ткани головного мозга в условиях его острой и хронической ишемии.

Было показано, что коррекция энергетического метаболизма, нормализация скорости образования и утилизации свободных радикалов, угнетение процессов перекисного окисления, устранение повреждающего действия возбуждающих нейротрансмиттеров и провоспалительных цитокинов одновременно с восстановлением кровотока способны обеспечить уменьшение объема зоны инфаркта, и, соответственно, повысить выживаемость пациентов, уменьшить выраженность неврологического дефицита [10]. Один из представителей лекарственных средств для нейрометаболической терапии – левовращающий изомер карнитина – L-карнитин (Элькар, компания ПИК-ФАРМА, Россия). Практическое применение препарата, введение которого больному приводит к уменьшению выраженности последствий тканевой гипоксии, способствует активации энергетического метаболизма, улучшает состояние микроциркуляции [11, 12], является перспективным направлением лечения пациентов как с острым инсультом, так и с ХЦВЗ.

Элькар обладает способностью активизации энергетического метаболизма за счет утилизации в митохондриях свободных жирных кислот, оказывает антиоксидантное действие, улучшает передачу сигнала в ацетилхолинергических синапсах. Помимо многостороннего действия, оказываемого L-карнитином на метаболизм головного мозга, большой интерес вызывает его влияние на функциональное состояние эндотелия, и, соответственно, на показатели микро- и макроциркуляции, регионарной и системной гемодинамики. Хорошо установлено, что эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим механизмом как острого, так и хронического ишемического поражения головного мозга. Наблюдающиеся при эндотелиальной дисфункции расстройства ауторегуляции мозгового кровообращения и нарушения микроциркуляции усугубляют тяжесть ишемического поражения мозгового вещества и препятствуют достижению полноценного эффекта проводимой терапии. В условиях эксперимента была продемонстрирована способность L-карнитина уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции.

Учитывая роль АГ в развитии цереброваскулярной патологии, интересными представляются данные о влиянии L-карнитина на течение заболевания. Так, в результате серии клинических исследований появилось подтверждение эффективности применения препарата у пациентов с АГ. Одно из рандомизированных двойных слепых исследова-

ний было проведено в группе больных АГ и ишемической болезнью сердца [13]. Пациенты основной группы на протяжении 8 нед получали комбинацию одной из лекарственных форм L-карнитина и α -липовой кислоты, а группа сравнения – плацебо. В результате было установлено, что уровень АД в основной группе к моменту окончания исследования был достоверно ниже, чем в группе сравнения, при этом достоверное снижение регистрировалось как у пациентов с исходно наиболее высоким его уровнем, так и у всех больных с метаболическим синдромом. Также следует отметить, что применение указанной комбинации препаратов сопровождалось увеличением показателей поток-индуцированной вазодилатации (исследование проводилось на плечевой артерии) за счет снижения сосудистого тонуса. Результаты данного исследования дают основание считать, что положительное влияние L-карнитина на состояние центральной гемодинамики, в частности, на уровень системного АД, обусловлено восстановлением функции эндотелия. Эти данные расширяют представления о механизмах действия препарата и дают основания для расширения показаний к его клиническому применению.

Попутно следует отметить способность L-карнитина принимать участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия, в частности, за счет влияния, оказываемого на функционирование карбоангидразы [11]. Возможно также, что восстановление функционирования механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при введении L-карнитина обусловлено участием препарата в восполнении щелочного резерва крови. Учитывая сложности доставки молекул лекарств в область пенумбры при острой церебральной ишемии и ограниченные возможности создания их эффективной концентрации в этой области, представляется, что максимальный эффект в отношении восстановления механизмов церебральной ауторегуляции можно ожидать у пациентов с ХЦВЗ. То есть в полной мере данный эффект может быть достигнут при сохранности определенного уровня мозгового кровотока.

Обсуждая вопрос о влиянии L-карнитина на состояние церебральной гемодинамики, следует отметить, что значительный интерес представляют результаты исследования, проведенного в группе здоровых добровольцев, получавших с пищей избыточное количество жиров, у которых методом регистрации поток-зависимой вазодилатации оценивалась функция эндотелия [14]. В условиях двойного слепого исследования испытуемые были рандомизированы в 2 группы, основная группа получала L-карнитин (2 г в сутки на протяжении 3 нед), группа сравнения – плацебо. Поток-зависимая вазодилатация изучалась на плечевой артерии натощак и после приема унифицированной пищи с высоким содержанием жира. Было установлено, что в группе сравнения через 1,5 ч после еды имело место достоверное снижение пиковой скорости кровотока, отражавшее выраженность эндотелиальной дисфункции. Напротив, в основной группе прием L-карнитина сопровождался значительным приростом скорости кровотока при проведении пробы, подтверждая восстановление функции эндотелия.

Широкий спектр фармакологических эффектов, оказываемых Элькаром в организме, явился основанием для изучения возможности его применения у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения, а также сочетанной кардиоцеребральной патологией. За счет своих антиоксидантных свойств предполагается, что L-карнитин препятствует развитию апоптоза и предотвращает дальнейшее повреждение нервной ткани в результате ишемического инсульта; снижает уровень лактата в ишемическом очаге, возможно, за счет переключения энергетического ресурса с анаэробного гликолиза на цикл Кребса [15]. К настоящему времени в нашей стране накоплен обширный

опыт применения L-карнитина для лечения пациентов с острым инсультом [16, 17]. Было убедительно продемонстрировано, что внутривенное применение препарата обеспечивает достоверное уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Положительный эффект при применении препарата наступал вне зависимости от локализации очага поражения в каротидных или вертебрально-базиллярной системах, при преимущественно глубинном или поверхностном расположении зоны инфаркта. В ряде исследований была показана возможность одновременного применения L-карнитина и других лекарственных препаратов, необходимых для лечения пациента с острым инсультом.

Результаты исследований последних лет продемонстрировали высокую эффективность применения Элькара у пациентов с острыми расстройствами мозгового кровообращения. Как показали результаты клинического исследования, в которое были включены 40 больных с острым ишемическим инсультом, инъекции препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл показали достаточно высокую эффективность [18]. В ходе исследования было продемонстрировано, что раннее, начиная с 1-х суток заболевания, введение препарата приводило к выраженному достоверному уменьшению выраженности очагового неврологического дефицита [оценивался на основании стандартной шкалы оценки суммарной выраженности неврологического дефицита (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS); $p < 0,05$] и, соответственно, расширению уровня независимости от посторонней помощи в повседневном быту на момент выписки из стационара (оценивался на основании расчета индекса Бартел; $p < 0,01$). Кроме того, было установлено, что темпы и полнота восстановления моторных и сенсорных функций у больных, получавших Элькар, значительно превосходили таковые у пациентов группы сравнения, при этом различия носили достоверный характер. Помимо этого авторы отметили хорошую переносимость препарата, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Представляет несомненный практический интерес сделанный авторами вывод о том, что применение Элькара оказалось более эффективным у пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим подтипом ишемического инсульта (различия носили достоверный характер по сравнению с пациентами с атеротромботическим инсультом). Вполне вероятно, что такого рода эффект обусловлен положительным влиянием, которое L-карнитин оказывает на обмен веществ в сердечной мышце [19]. Указанное наблюдение делает перспективным дальнейшее изучение целесообразности применения Элькара у пациентов с разными формами кардиоцеребрального синдрома.

Учитывая, что ядро клинической картины ХЦВЗ составляют когнитивные нарушения, тщательно была изучена возможность применения L-карнитина у таких пациентов.

Заслуживает внимания исследование эффективности внутривенного введения отечественного препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) у мужчин (основная группа) старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией II и III степеней с кардиоцеребральным синдромом, по сравнению с контрольной группой, принимающей стандартную терапию. В группе исследования L-карнитин применялся в дозе 1 г/сут однократно в течение 10 дней в комплексе с основной этиопатогенетической терапией. Проведены всестороннее клиническое и инструментальное (мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая доплерография сосудов, электрокардиография) исследования и применены специальные опросники для диагностики когнитивных нарушений и 6-минутный тест ходьбы для оценки толерантности к физической на-

грузке. Через 10 дней терапии увеличилась дистанция ходьбы, статистически значимо повысились когнитивные функции у пациентов по данным неврологических тестов (таблица Шульте, тест Мини-Ког, рисование часов). Исследователи рекомендуют назначение L-карнитина как мультимодального препарата, обладающего кардиопротекторными, антиоксидантными и нейропротекторными эффектами, к широкому применению у больных дисциркуляторной энцефалопатией и кардиоцеребральным синдромом [20].

В исследовании безопасности и эффективности применения препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта использовали внутримышечное введение по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней в комплексной терапии II этапа постинсультной реабилитации. Эффективность лечения оценивали на 1, 7–10 и 28–30-й дни терапии по шкалам: NIHSS, MFI-20, HADS, Визуальная аналоговая шкала и по индексу Бартел. Применение L-карнитина у больных с ишемическим инсультом заметно повысило их удовлетворенность своим состоянием. На фоне терапии значимо снизилась частота жалоб как церебрального, так и общесоматического характера, что сочеталось с достоверным уменьшением тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS. Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависящих от посторонней помощи (индекс Бартел) [21].

В связи с этим интерес вызывают результаты исследования, в ходе которого было показано, что применение L-карнитина повышает поступление в ткань мозга ингибитора ацетилхолинэстеразы – галантамина, широко используемого для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и другими типами деменции [22]. При этом было обнаружено увеличение концентрации ацетилхолина – ключевого нейротрансмиттера реализации когнитивных функций, преимущественно в лобной коре и гиппокампе, в количествах, значительно превышающих соответствующие показатели в контрольной группе. Также продемонстрировано участие одного из метаболитов L-карнитина – ацетил-L-карнитина – в синтезе ацетилхолина в головном мозге [23].

Убедительно продемонстрирована эффективность применения Элькара в составе комплексной терапии не только у больных с острым инсультом или его последствиями, но и у пациентов с

ХЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга), вертебрально-базиллярной недостаточностью [10, 11]. Оценка влияния L-карнитина на состояние когнитивных функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших лакунарные инфаркты, развитие которых было обусловлено наличием сахарного диабета 2-го типа, была проведена в ходе открытого рандомизированного исследования [12]. Контроль состояния больных включал в себя использование методов нейровизуализации, комплексное нейропсихологическое тестирование; наряду с L-карнитином задействованные в исследовании больные получали другие нейрометаболические препараты, в частности антиоксиданты. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне приема Элькара имело место достоверное улучшение показателей абстрактного и конкретного мышления, памяти. По мнению авторов, клинические эффекты были обусловлены ин-

гибированием процессов перекисного окисления липидов, а также нормализацией уровня глюкозы крови, наблюдавшейся на фоне применения L-карнитина (у части пациентов оказалось возможным уменьшение дозы принимаемых сахароснижающих препаратов).

Длительность курса лечения и точные дозы L-карнитина определяются индивидуально. Принимать препарат следует длительное время, не ожидая чрезмерно скорого наступления клинического эффекта. Одновременно необходимо проведение лечения и обеспечение мероприятий вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений, направленных на устранение имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска, в частности, коррекцию уровня АД, устранение нарушений липидного и углеводного обмена.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают эффективность и

безопасность применения препарата Элькар (L-карнитин) раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. Назначение препарата проводится в составе базисной комплексной фармакотерапии. Данную информацию необходимо учитывать врачам при выборе оптимального препарата, обладающего мультимодальным действием с антиоксидантными, кардиопротекторными и нейропротекторными свойствами, особенно для лечения коморбидных пациентов.

Литература/References

- Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP et al. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci* 2013; 16: 889–97. <http://doi.org/10.1038/nn.3426>
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009. / Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Patologicheskaja anatomija narushenij mozgovo- krovoobrashchenija pri ateroskleroze i arterial'noi gipertenzii. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]
- Nishimura N, Rosidi NL, Iadecola C, Schaffer CB. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1914–27. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.157>
- Kampoli AM, Tousoulis D, Briasoulis A et al. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (37): 4147–58.
- McLaughlan D, Malik GA, Robertson NP. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. *J Neurol* 2017; 264: 2184–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8608-7>
- Cooper L, Woodard T, Sigurdsson S et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension* 2016; 67: 176–82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06398>
- Pase MP, Himani JJ, Mitchell GF et al. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham third generation cohort study. *Hypertension* 2016; 67 (3): 513–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06610>
- Prystowsky EN, Padanilam BJ. Preserve the Brain: Primary Goal in the Therapy of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (6): 540–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.038
- Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 2018; 361: k1675. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1675>
- Gusev E, Skvortsova V. Brain Ischemia. New York-Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003.
- Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). *PMЖ*. 2003; 11 (10): 5–9. / Kuzin V.M. Karnitina khlorid (25 let v klinicheskoj praktike). *RMZh*. 2003; 11 (10): 5–9. [in Russian]
- Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Эксп. клин. фарм.* 2003; 66 (3): 32–5. / Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Iu., Kim E.K. Antioksidantnaia aktivnost' milronata i L-karnitina pri lechenii patsientov s tserebrovaskuliarnymi zabolevaniiami. *Eksp. klin. farm.* 2003; 66 (3): 32–5. [in Russian]
- McMackin C, Widlansky M, Hamburg N et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (4): 249–55.
- Volek J, Judelson D, Silvestre R et al. Effects of carnitine supplementation on flow-mediated dilation and vascular inflammatory responses to a high-fat meal in healthy young adults. *Am J Cardiol* 2008; 102 (10): 1413–7.
- Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин – ведущий фактор регенерации нервной ткани. *Мед. информационный вестн.* 1999 (февраль): с. 11–23. / Gusev E.I., Kuzin V.M., Kolesnikova T.N. i dr. Karnitin – vedushchii faktor regeneratsii nervnoi tkani. *Med. informatsionnyi vestn.* 1999 (fevral'): s. 11–23. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. *Нервные болезни.* 2002; 1: 3–10. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Neuroprotektivnaia terapiia ishemicheskogo insulta. *Nervnye bolezni.* 2002; 1: 3–10. [in Russian]
- Попова Т.Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом. *Дис. ... канд. мед. наук.* М., 2001. / Popova T.E. Osobennosti razvitiia i korektsii gipoksii u bol'nykh s ishemicheskim insultom. *Dis. ... kand. med. nauk.* М., 2001. [in Russian]
- Бодыхов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А., Чер Сун И. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *PMЖ. Неврология. Психиатрия.* 2011; 19 (9): 3–8. / Bodykhov M.K., Stakhovskaia L.V., Salimov K.A., Cher Sun I. Otsenka bezopasnosti i effektivnosti preparata "El'kar" (levokarnitin) u patsientov v ostrom periode ishemicheskogo insulta v karotidnoi sisteme. *RMZh. Nevrologiia. Psikhiiatriia.* 2011; 19 (9): 3–8. [in Russian]
- Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 79–91.
- Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом. *Врач.* 2018; 29 (4): 51–3. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09 / Golovkin V., Zuev A., Privalova M. i dr. Kognitivnye narusheniia i kardiorespiratornaia disfunktsiia pri distsirkulatornoi entsefalopatii s kardiotserebral'nym sindromom. *Vrach.* 2018; 29 (4): 51–3. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09 [in Russian]
- Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 12 (2): 65–9. / Chichanovskaia L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. Issledovanie bezopasnosti i effektivnosti L-karnitina u bol'nykh v ranнем vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2017; 12 (2): 65–9. [in Russian]
- Svoboda Z, Květina J, Herink J et al. Galantamine antiacetylcholinesterase activity in rat brain influenced by L-carnitine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149 (2): 335–7.
- Nalecz K, Miecz D, Berezowski V et al. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. *Mol Aspects Med* 2004; 25 (5–6): 551–67.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тяжелников Андрей Александрович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «КДП №121»

Осмаева Зарета – ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Медицинского института ФГБОУ ВО ЧГУ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Новые методы фармакотерапии хронической боли

Для цитирования: Новые методы фармакотерапии хронической боли. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 113–117. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.113-117

Clinical Conference

New methods of chronic pain pharmacotherapy

For citation: New methods of chronic pain pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 113–117. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.113-117

В мае 2018 г. в Ростове-на-Дону состоялась XXIV Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию». В рамках данной конференции на симпозиуме, посвященном терапии хронической боли, обсуждались возможности новых методов фармакотерапии этого довольно сложного состояния.

В качестве докладчиков на симпозиуме выступили:

Гузель Рафаиловна Абузарова – доктор медицинских наук, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Михаил Львович Кукушкин – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ответственный секретарь Российского общества по изучению боли;

Андрей Евгеньевич Каратеев – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой».

Проблема терапии хронической боли – одна из самых серьезных для медицинской науки. Каждый человек на протяжении жизни сталкивается с болью. Если острая боль как физиологический феномен, свидетельствуя о каком-либо неблагополучии в организме, выполняет защитные функции, то хроническая боль, зачастую становясь неотъемлемой частью жизни человека, значительно снижает ее качество. О том, какие возможности для борьбы с болью предоставляет современная медицина, рассказывают ведущие специалисты в этой области.

Гузель Рафаиловна Абузарова посвятила свой доклад новому лекарственному средству для лечения умеренной и сильной боли – тапентадолу. Она говорила о том, что ежегодно в России умирают около 300 тыс. пациентов с онкологическими заболеваниями. Практически все эти люди нуждаются в опиоидных анальгетиках. За последние годы успехи в онкологии позволили увеличить число пациентов, успешно перенесших тяжелую противоопухолевую терапию. По данным американских исследований, к 2024 г. число таких пациентов вырастет до с 14,5 до 19 млн. В Великобритании к 2030 г. эта группа пациентов станет на 67% больше. Около 40% из них нуждается в обезболивании. В России сейчас насчитывается почти 2 млн таких пациентов. И если заложить прирост только в 20%, то к 2024 г., вероятно, у нас добавится 340 тыс. этих пациентов, а общее число больных, испытывающих болевые синдромы, превысит 1 млн 200 тыс. человек. И все эти пациенты также будут нуждаться в адекватном обезболивании, поскольку болевой синдром онкологические пациенты испытывают не только в терминальной стадии. И для того чтобы пациенты, перенесшие противоопухолевую терапию, полноценно и качественно жили, необходимо помочь им контролировать боль.

Еще недавно отечественные специалисты говорили, что в Европе доступно очень много неинвазивных опиоидных анальгетиков, тогда как в России практически ничего нет. Однако за последние годы ситуация изменилась, и мы имеем некоторое разнообразие опиоидных анальгетиков в виде неинвазивных лекарственных форм, которые оптимальны для лечения хронического болевого синдрома. И вот буквально в этом году российские специалисты получили новый для нашей страны препарат тапентадол в виде таблеток пролонгированного действия.

Механизм действия тапентадола

Тапентадол – анальгетик центрального действия. Эта уникальная молекула обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, тапентадол является агонистом μ -опиоидных рецепторов, с другой – он ингибирует обратный захват норадреналина (рис. 1). Тапентадол разработан учеными немецкой компании «Грюненталь» на основе трамадола. В 2008 г. тапентадол получил одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) в США, в 2011 г. стал доступен в европейских странах, и вот теперь, с 2018 г. – в России.

В опытах на животных было показано, что сродство этой уникальной молекулы к μ -опиоидным рецепторам в 50 раз ниже, чем у морфина, на человеческих клетках – в 18 раз ниже. Но при этом по анальгетическому эффекту он уступает морфину всего в 2–3 раза. Это достигается путем синергизма двух механизмов действия тапентадола. И данное уникальное свойство молекулы тапентадола приводит к снижению опиоидной потребности и уменьшению частоты опиоид-ассоциированных побочных эффектов. Именно в этом заключается важное отличие тапентадола и от своего предшественника – трамадола, и от других классических опиоидов, таких как, например, морфин или оксикодон. Кроме того, молекула тапентадола является активным веществом, тогда как трамадол – пролекарство.

Рис. 1. Тапентадол: одна молекула – два эффекта.



Для активации, т.е. для реализации обезболивающего эффекта, трамадолу необходимо пройти через систему цитохрома P450, характеризующуюся выраженным генетическим полиморфизмом: примерно у 6% популяции наблюдается ускоренный метаболизм трамадола, в этом случае достигается очень высокий анальгетический эффект, но при этом возрастает и частота возникновения побочных эффектов. Тогда как 8–10% популяции просто не ощущают эффекта трамадола из-за его низкой активации. Терапию тапентадолом, напротив, можно считать более управляемой, поскольку его активность не зависит от предварительной активации.

Кроме того, метаболизируется тапентадол путем глюкuronизации, он не влияет на активность системы цитохрома P450, соответственно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств, и риск лекарственных взаимодействий при приеме тапентадола с другими препаратами минимален.

Доказательная база тапентадола

Для доказательства эффективности и безопасности препарата были проведены беспрецедентные клинические исследования, в которых приняли участие более 7 тыс. пациентов с умеренной и сильной хронической болью при онкологических заболеваниях, диабетической полинейропатии, боли в спине и боли при остеоартрите.

Некоторые исследования (в дальнейшем они были подвignуты глобальному анализу для сведения результатов к единому знаменателю) проведены по единому дизайну: 3 нед титрации и 12 нед терапии. В одном из исследований при хронической боли в нижней части спины сравнивались тапентадол, оксикодон и плацебо. Тапентадол и оксикодон показали равную эффективность, значительно отличающуюся от плацебо. При этом профиль переносимости тапентадола в сравнении с оксикодоном по таким показателям, как тошнота, рвота, запоры, головокружение, сонливость и зуд, был значительно лучше. Также в группе пациентов, получавших тапентадол, была выявлена большая приверженность терапии по сравнению с оксикодоном (речь идет о пролонгированном оксикодоне, назначаемом в дозах от 20 до 50 мг дважды в сутки) (R.Buynak, 2010).

Интересные данные получены в исследовании при болях в спине с невропатическим компонентом: тапентадол в дозе 500 мг (в максимальной суточной дозе) показал такую же эффективность при невропатической боли, как тапентадол 300 мг в сочетании с прегабалином 300 мг. При этом побочные эффекты монотерапии тапентадолом встречались реже по сравнению с комбинацией (R.Varon, 2014). При боли при остеоартрите тапентадол показал высокую эффективность, сопоставимую с оксикодоном, при меньшем числе побочных эффектов (M.Afilalo, 2010). Похожие результаты были получены в исследовании при диабетической невропатии (S.Schwartz, 2011).

С точки зрения врача-онколога наиболее интересным будет исследование тапентадола при злокачественных новообразованиях, в том числе сравнение его с морфином (H.Kress, 2014). Так вот, показано, что к тому времени, когда был достигнут достаточно эффективный обезболивающий эффект, на этапе титрации, медианная суточная доза тапентадола и морфина составила 300 и 120 мг соответственно. Этот факт дал основание сделать вывод, что тапентадол к морфину имеет эквивалентный коэффициент 2,5:1. При сравнении профиля безопасности можно отметить, что также наблюдается меньшее количество побочных эффектов со стороны тапентадола, в первую очередь гастроинтестинальных.

Объединенный анализ безопасности тапентадола (данные более 6 тыс. участников исследований) показал, что тошнота, запоры и рвота – это основные побочные эффек-

ты оксикодона и тапентадола, но у тапентадола они выражены практически в 2 раза меньше.

Есть данные и пролонгированных исследований тапентадола, например, по применению препарата в течение 1 года (в сравнении с оксикодоном). Данные исследования свидетельствуют об отсутствии развития толерантности или пристрастия. Доза исследуемых препаратов нарастала к 4-й неделе, а затем оставалась стабильной, нарастания интенсивности боли не наблюдалось.

Тем не менее нельзя относиться к этому препарату как к обычному, полностью исключить аддитивный потенциал у тапентадола нельзя. Без сомнения, существует определенный потенциальный риск злоупотребления, пусть и невысокий, поэтому все пациенты, которым будет назначаться тапентадол, подлежат тщательному контролю.

Можно сделать вывод, что с точки зрения онколога область применения тапентадола – это 2-я ступень и начальная часть 3-й ступени лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Схема подбора дозировки препарата достаточно проста: стартовая доза: по 1 таблетке пролонгированного действия 50 мг дважды в сутки, каждые 3 дня при необходимости следует ступенчато поднимать дозу по 100 мг/сут до достижения оптимального баланса между контролем боли и переносимостью препарата. Максимальная суточная дозировка тапентадола – 500 мг, большие дозы не исследовались. Обычно большинство пациентов достигают эффективного обезболивания на фоне приема 200–300 мг тапентадола.

Патогенетический подход при лечении хронической боли

Профессор Михаил Львович Кукушкин начал свой доклад с общего определения боли, которое дает Международная ассоциация по изучению боли (IASP): боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Он подчеркнул, что это определение лишней раз показывает, насколько такое понятие, как боль, субъективное, не поддающееся никаким аппаратным оценкам. Врач должен понимать, что слова больного – это истина в последней инстанции. Его жалоба на боль есть основание обеспечить должное обезболивание.

При этом важно понимать, что когда речь идет об острой или хронической боли, то эти болевые синдромы сильно разнятся по этиопатогенезу. Идентифицировать их можно только чисто клинически, и поэтому взгляд на морфологию, на поиск некоего такого тканевого субстрата в развитии хронической боли очень непростой.

Когда существует выраженный остеоартрит или любая другая дегенеративно-воспалительная патология, то, действительно, хроническое воспаление, наличие повреждения ткани – может активировать ноцицепторы и создавать основу для длительной персистирующей боли. Такую боль называют ноцицептивной. Но по терминологическим основам ее следует называть не столько хронической, сколько длительной, поскольку эксперты Международной ассоциации по изучению боли дали четкое определение хронической боли – это не только более 3 мес, но и сверх нормального периода заживления ткани. То есть мы говорим о хронической боли в истинном смысле слова тогда, когда действительно вроде бы тканевая основа исчезает. И когда мы рассматриваем больных с хронической неспецифической болью в спине (мы не говорим о спондилоартритах, онкологии, переломах), то поиск субстрата у этих больных становится проблематичным.

Вторая группа заболеваний с длительным болевым синдромом (он может иметь как персистирующий характер, так и постоянный) – это пациенты с невропатической болью. И соответственно, это пациенты с другим этиопатогенезом.

незом хронического болевого синдрома. Это боль, обусловленная повреждением соматосенсорной нервной системы, имеющая совсем иную патофизиологическую основу и, соответственно, другую клинику. Определиться, какая боль у данного конкретного человека, можно клинически, при использовании специальных опросников.

И третий момент, но не менее важный. Боль может быть дисфункциональной. Это тоже длительная боль, которая не имеет ни тканевой, ни нейрональной основы, и ее возникновение во многом определяется нарушением регуляции системы болевой чувствительности. И каждый раз при столкновении с хроническим болевым синдромом чаще всего определяется смешанный компонент по той простой причине, что клинически в этом случае можно выделить и невропатическую, и психогенную, и ноцицептивную составляющую. Это выявление всех патогенетических составляющих и является определяющим для грамотного лечения пациентов с болевым синдромом. Именно поэтому сегодня хроническая боль рассматривается как самостоятельная болезнь. Хочется надеяться, что в Международной классификации болезней 11-го пересмотра это будет четко прописано, и наши специалисты смогут выставить адекватный диагноз и проводить соответствующее лечение.

Основные подходы к терапии болевого синдрома

Если посмотреть на рекомендации по терапии хронической боли, сформулированные ВОЗ, то они понятны и достаточно просты. Желательно использовать неинвазивные технологии, потому что инъекционные препараты с коротким периодом действия приводят к снижению качества жизни пациентов. Анальгетики следует назначать регулярно по схеме в соответствии с длительностью эффекта препарата, не дожидаясь развития сильной боли, исключая возможность «прорывов» боли. При выборе анальгетика нужно ориентироваться на интенсивность боли, назначать препараты «по восходящей», в зависимости от выраженности анальгетического эффекта конкретного лекарственного средства.

И самое главное, – это индивидуальный подход и внимание к деталям, ориентированность на поиск тех клинических знаков, которые позволят заподозрить характер боли и выявить причину.

Лечебные подходы к терапии ноцицептивной боли позволяют воздействовать на разные звенья формирования болевого ощущения. Но поскольку ноцицептивная боль – это все-таки боль, связанная с повреждением тканей, а любое повреждение инициирует воспалительный процесс, то на первом месте стоят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые необходимо назначать индивидуально с учетом коморбидной патологии, имеющейся у конкретного больного.

Еще одна составляющая лечения ноцицептивной боли – это ограничение поступления ноцицептивной афферентации из зоны воспаления в центральные структуры. Поэтому инвазивные техники, блокады с использованием местных анестетиков весьма эффективны. Например, пластырь с лидокаином Версатис® как раз и ограничивает поступление ноцицептивной афферентации в структуры центральной нервной системы.

Следующий пункт – прямое подавление возбудимости ноцицептивных нейронов. Здесь представлено несколько средств: парацетамол, флупиртин, трамадол. В отношении флупиртина, к сожалению, следует сказать, что Европейское агентство по контролю за лекарственными препаратами запретило использовать его в Европе, поскольку получены экспертные заключения, что его побочные эффекты, в первую очередь связанные с гепатотоксичностью, превосходят клинический эффект от обезболивания. (В России также с 14 августа 2018 г. Росздравнадзор отме-

нил регистрацию всех обезболивающих, содержащих флупиртин. – Прим. ред.)

Чаще всего препараты, применяемые для прямого подавления ноцицептивных нейронов, рассматриваются как альтернативные средства, когда нельзя назначить НПВП, т.е. имеются противопоказания для назначения НПВП в связи с коморбидной патологией. В этом случае требуются парацетамол, трамадол или комбинированный препарат Залдиар®, содержащий два этих средства в меньшей дозировке, чем в монопрепаратах. Такая комбинация позволяет обеспечить длительный и хороший обезболивающий эффект и снизить риск побочных действия (рис. 2).

Ну и, наконец, миорелаксанты, инфльтрационные блокады, ботулотоксин как средство, устраняющее мышечный спазм, который может быть основой для выраженной ноцицептивной афферентации, вполне уместны у ряда больных со скелетно-мышечными болями, где есть проявление мышечного спазма.

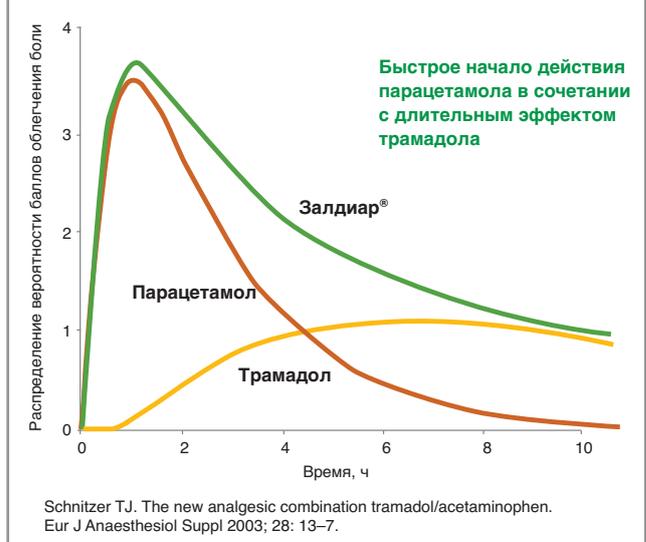
Таким образом, для лечения ноцицептивных болей должен быть использован этот подход. При этом не все группы препаратов должны назначаться одновременно. Необходимо подойти к выявлению главного ведущего фактора, определить показания и противопоказания и тогда обеспечить терапию больных.

Если мы ориентируемся на лестницу обезболивания в зависимости от интенсивности боли, предложенную ВОЗ, то отталкиваемся от того, что слабая по интенсивности боль купируется НПВП, средняя – комбинацией неопиоидных анальгетиков и слабых опиоидов в виде трамадола, а сильные боли – сильными опиоидами. Во многом, когда речь идет о ноцицептивной боли, этот принцип сохраняется у нас на основе законодательной базы (приказы Минздрава России), и мы можем назначать в том числе и сильные опиоиды больным, страдающим выраженным болевым синдромом неонкологического генеза. Причем назначать их может не только онколог, специалист паллиативной помощи, но и любой другой специалист. Если встает вопрос о помощи больному, то, конечно, мы должны обеспечивать обезболивание всеми доступными средствами. Но следует сразу отметить те риски, которые могут наблюдаться при назначении сильных опиоидов. В связи с этим необходимо четко понимать стратегию назначения опиоидных препаратов, в том числе пациентам неонкологического профиля, ориентируясь на ситуацию каждого конкретного больного. Сильные опиоиды назначаются только при длительной выраженной постоянной боли, при этом врач должен оценить потенциал аддиктивности у данного больного. С этой целью используются специальные опросники, анкеты, которые выявляют риски развития зависимости. Сегодня подход к терапии с использованием опиоидов приобретает более взвешенный характер и позволяет обеспечить безопасность пациентов, нуждающихся в устранении болевого синдрома.

Двойной механизм действия тапентадола, с одной стороны, позволит сохранить выраженный обезболивающий потенциал препарата, с другой, снизить риски формирования зависимости при его использовании. Когда тапентадол появился за рубежом, во многих странах были проведены клинические исследования, которые при различных нозологиях доказали его эффективность при хронических болевых синдромах разного генеза, как ноцицептивного, так и невропатического. Таким образом, учитывая меньший аддиктивный потенциал тапентадола и его выраженный обезболивающий эффект, мы можем назначать его больным со средней и выраженной болью. Другими словами, мы создаем основу для хорошего качественного обезболивания.

Андрей Евгеньевич Каратеев рассказал о современных принципах лечения боли, возникающей при хронических ревматических заболеваниях.

Рис. 2. Комплементарная фармакокинетика при обезболивании препаратом Залдиар®.



Он отметил, что такой мощный инструмент обезболивающей терапии, как тапентадол, должен иметь в своем арсенале каждый практикующий врач, занимающийся лечением боли при хронических заболеваниях. Но специалист должен четко понимать «точки приложения» для этого инструмента.

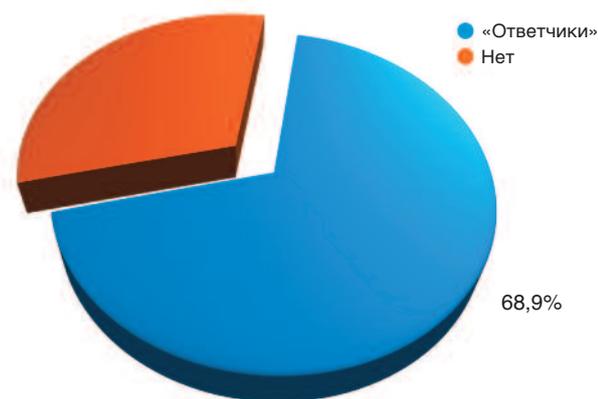
Заболевания суставов обычно воспринимаются как доброкачественная патология. Однако, если не оказать необходимую помощь больному вовремя и правильно, болезнь будет прогрессировать и может вызвать глубокую инвалидизацию пациента. Даже самые современные методы терапии не всегда приводят к успеху, особенно если лечение начато поздно или проводится неадекватно. Поэтому многие больные с ревматическими заболеваниями вынуждены принимать обезболивающие средства. Например, сегодня для лечения ревматоидного артрита широко используются новейшие, очень эффективные «таргетные» генно-инженерные биологические препараты. Но вот пример из реальной практики: среди 3140 пациентов с ревматоидным артритом, наблюдавшихся в Германии, 76% постоянно принимают анальгетики, 33% – опиоиды и 37% – антидепрессанты.

Даже радикальное хирургическое лечение не всегда решает проблему боли при ревматических заболеваниях. Так, некоторые «эксперты», указывая на недостаточное действие современной фармакотерапии остеоартрита, считают единственным эффективным методом лечения этого заболевания эндопротезирование. Но у многих пациентов боль сохраняется и после операции. Так, по данным американского исследования, примерно из 12 800 лиц, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, через 6–12 мес 41% были вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а 23% – опиоиды.

К сожалению, среди ревматологических больных есть глубоко инвалидизированные люди, которые прежде всего нуждаются в паллиативной помощи, т.е. облегчении страданий, и мероприятиях, направленных на улучшение качества жизни.

Важно понимать, что боль при ревматических заболеваниях носит многофакторный, смешанный характер. Для ревматических заболеваний наиболее типична ноцицептивная боль, связанная с повреждением, воспалением и активацией периферических болевых рецепторов. Есть боль невропатическая, которая возникает из-за органического повреждения соматосенсорной системы. Есть боль, развитие которой определяется дисфункцией ноцицеп-

Рис. 3. Тапентадол при неэффективности трамадола.



129 онкологических больных с неадекватным контролем боли на трамадоле

Kress HG, Koch ED, Kosturski H et al. Direct conversion from tramadol to tapentadol prolonged release for moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Eur J Pain 2016; 20 (9): 1513–8. DOI: 10.1002/ejp.875

тивной системы, центральной сенситизацией. И очень важно подбирать анальгетическую терапию исходя из причины и характера боли. Если боль связана с различными патогенетическими механизмами, целесообразно использовать лекарства с различным механизмом действия (принцип мультимодальности). Конечно, идеально, если один анальгетик влияет на разные патогенетические звенья развития боли.

К сожалению, многие пациенты с ревматическими заболеваниями имеют коморбидную патологию, ограничивающую применение популярных обезболивающих средств. Прежде всего речь идет об НПВП. Эти лекарства могут вызывать серьезные тромбозоэмболические осложнения, и если у пациента имеется высокий кардиоваскулярный риск, то, несмотря на сильные боли, НПВП ему противопоказаны.

Альтернативой НПВП в этом случае могут стать опиоидные анальгетики. Опиоиды также нужны для контроля боли у пациентов, не отвечающих на лечение НПВП. И наконец, опиоидные анальгетики могут применяться как компонент мультимодальной терапии в тех случаях, когда речь идет о лицах с хронической болью, имеющей смешанный генез.

Сегодня мы рассматриваем новый для российских врачей препарат – тапентадол. Это очень перспективный анальгетик с двойным механизмом действия, сочетающий свойства опиоида и селективного ингибитора обратного захвата серотонина.

Помимо высокой эффективности тапентадол имеет еще одно серьезное достоинство. Для него отсутствуют противопоказания, связанные с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А это значит, что тапентадол можно использовать у больных с очень высоким ЖКТ- и кардиоваскулярным риском.

В своем докладе А.Е.Каратеев добавил к данным по эффективности и безопасности тапентадола, представлен-

ным Г.Р.Абузаровой, результаты работы Х.Кресса – известного австрийского специалиста по лечению боли. Так, в группе из 129 больных с онкологической патологией, не имевших ответа на трамадол, после назначения тапентадола почти в 70% случаев было отмечено существенное улучшение. Иными словами, тапентадол может быть эффективен даже в тех случаях, когда трамадол не оказывает должного действия (рис. 3).

Важно отметить, что основная патология, при которой изучалась эффективность тапентадола, не онкологическая и невропатическая боль, а ревматические заболевания, остеоартрит и хроническая боль в спине. А.Е.Каратеев продемонстрировал результаты метаанализа 4 исследований продолжительностью от 12 до 52 нед (суммарно 4094 больных), где проводилось изучение эффективности тапентадола при данной патологии. Все пациенты, включенные в эти исследования, испытывали выраженную боль при неэффективности предшествующей терапии. Они уже получали НПВП и чаще всего также использовали «мягкие» опиоиды, такие как трамадол и кодеин. И в этой ситуации тапентадол работал: он был отчетливо эффективнее, чем плацебо и другой популярный на Западе опиоидный анальгетик – оксикодон.

При этом тапентадол гораздо реже, в сравнении с оксикодоном, вызывал нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Очень важны данные по влиянию тапентадола на сердечно-сосудистую систему; согласно метаанализу 3 исследований (суммарно 1646 больных) было показано, что тапентадол гораздо безопаснее, чем оксикодон. Всем известно, что одним из наиболее важных негативных эффектов НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы является дестабилизация артериальной гипертензии. Тапентадол, по данным многочисленных исследований, напротив, снижает артериальное давление.

В заключение А.Е.Каратеев отметил, что лечение боли сегодня не просто важная, но и интересная задача для врача. В арсенале специалиста по лечению боли появляются новые действенные инструменты. Оценивая клиническую ситуацию, врач должен определить источник болевых ощущений, природу боли, проанализировать, как ему помогают обычные анальгетики, и есть ли серьезная коморбидная патология.

Тапентадол должен рассматриваться как альтернатива НПВП, когда последние противопоказаны или неэффективны, а также как компонент комплексной терапии хронической боли, устойчивой к обычным обезболивающим средствам.

Нередко врачи неправильно используют анальгетические препараты, назначая их в низких дозах и слишком короткими курсами, без учета возможных осложнений. В отношении опиоидов – это довольно сложный инструмент, и врач должен научиться с ним работать, чтобы добиваться максимального терапевтического результата, избегая нежелательных реакций и привыкания. Следует понимать, что лечение боли – это долгий процесс, который может потребовать длительного применения нескольких анальгетиков с разным механизмом действия. И врач должен четко объяснить цели и возможности терапии пациенту, чтобы в дальнейшем не было проблем с недостаточной приверженностью лечению или ошибок при использовании сильнодействующих средств.

