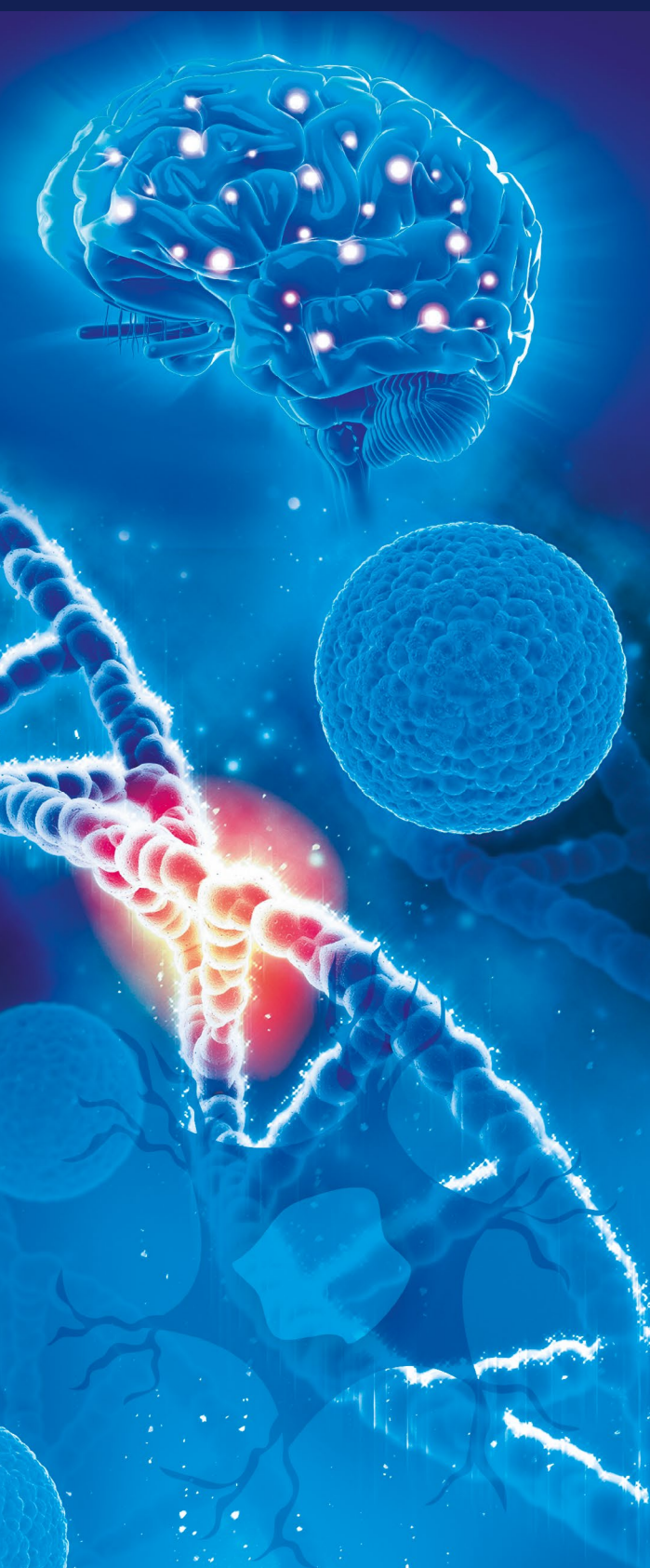


CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №2, 2023

VOL. 25, No. 2, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий

Сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями как специфический МРТ-паттерн у пациентов с инфекционным эндокардитом

Влияние стресса на гемостаз

Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России

Клиническое наблюдение торсионной дистонии 30-го типа

Лечение остеоартрита коленного сустава в условиях реальной клинической практики

Новые терапевтические возможности для ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов и синовитом

Киста Бейкера

Витамины группы В – возможности мультидисциплинарного применения

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 25, №2, 2023

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2023, том 25, №2

Гусев Евгений Иванович,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Крылов Владимир Викторович,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Яхно Николай Николаевич,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Насонов Евгений Львович,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой,
Москва, Россия

Федин Анатолий Иванович,
д.м.н., профессор, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 27 700 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

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

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2023 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Лариса Минченко

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 25, NO. 2, 2023

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2023, Volume 25, No. 2

Evgenii I. Gusev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Vladimir V. Krylov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Nikolai N. Iakhno,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Anatolii I. Fedin,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 27 700 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2023.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotin, Larisa Minchenko

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDocctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Сеницын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
 Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
 Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Семилгазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПЕДИАТРИЯ

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olsiova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognernubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHYSIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий В.А. Парфенов	81
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями как специфический МРТ-паттерн у пациентов с инфекционным эндокардитом Д.А. Демин, А.А. Кулеш, Е.В. Николаева, Е.И. Шапошникова, М.В. Лежикова, П.А. Астанин	86
	ОБЗОР
Влияние стресса на гемостаз В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Н.А. Варавин, А.С. Красовская, А.А. Сантаков	91
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России Д.С. Коробко, И.Е. Архипов, А.И. Прокаева, Е.В. Третьякова	95
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Торсионная дистония 30-го типа. Клиническое наблюдение А.Ш. Латыпов, С.В. Котов, Е.В. Проскурина, О.П. Сидорова, Е.С. Новикова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина	102
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Сравнение результатов применения гликозаминогликан-пептидного комплекса в качестве монотерапии и в комбинации с диацереином для лечения остеоартрита коленного сустава в условиях реальной клинической практики А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.С. Потапова, Е.В. Матьянова, Е.С. Филатова, С.И. Глухова, А.М. Лиля	105
	ОБЗОР
Новые терапевтические возможности для ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов и синовитом. Клинический пример Ю.С. Филатова, А.М. Груздев, В.Р. Гауэрт	113
	ОБЗОР
Киста Бейкера: этиопатогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика осложнений В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, С.В. Борисовская, Р.Н. Обьедков, Ф.Л. Лазко, Р.Ю. Юдин, В.Г. Салтыкова, И.Г. Никитин	119
	ОБЗОР
Влияние COVID-19 на развитие и обострение кожных форм красной волчанки Э.С. Михеева, Ю.М. Голубева, Е.Е. Радионова, О.В. Жукова, И.М. Корсунская	124
	ОБЗОР
Витамины группы В – возможности мультидисциплинарного применения Л.А. Кузина, Г.С. Кайшибаева	128

Contents

REVIEW

Cognitive disorders in patients with atrial fibrillation

Vladimir A. Parfenov

81

ORIGINAL ARTICLE

Combination of cortical-subcortical infarction with lobar microbleeds as a specific MRI pattern in patients with infective endocarditis

Dmitry A. Demin, Aleksey A. Kulesh, Ekaterina V. Nikolaeva, Elena I. Shaposhnikova, Marina V. Lezhikova, Pavel A. Astanin

86

REVIEW

Impact of stress on hemostasis

Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Nikita A. Varavin, Alisa S. Krasovskaya, Alexander A. Santakov

91

CASE REPORT

The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia

Denis S. Korobko, Ivan Ie. Arkhipov, Anna I. Prokaeva, Ekaterina V. Tret'iakova

95

CASE REPORT

Torsion dystonia type 30. Clinical observation

Artur Sh. Latypov, Sergey V. Kotov, Elena V. Proskurina, Olga P. Sidorova, Ekateina S. Novikova, Irina A. Vasilenko, Darya V. Kassina

102

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of the use of the glycosaminoglycan-peptide complex as monotherapy and in combination with diacerein for the treatment of knee osteoarthritis in real-world practice

Andrey E. Karateev, Elena Iu. Polishchuk, Alena S. Potapova, Elena V. Matyanova, Ekaterina S. Filatova, Svetlana I. Glukhova, Aleksander M. Lila

105

REVIEW

New therapeutic opportunities in management of patients with joint hypermobility syndrome and synovitis. Clinical example

Yulia S. Filatova, Alexey M. Gruzdev, Veronika R. Gauert

113

REVIEW

Baker's cyst: etiopathogenesis, clinical picture, differential diagnosis of complications

Vera V. Lyalina, Elina A. Skripnichenko, Svetlana V. Borisovskaya, Ruslan N. Obyedkov, Fedor L. Lazko, Roman Iu. Yudin, Victoria G. Saltykova, Igor G. Nikitin

119

REVIEW

Impact of COVID-19 on the occurrence and exacerbation of cutaneous forms of lupus erythematosus

Eleonora S. Mikheeva, Iuliia M. Golubeva, Ekaterina E. Radionova, Olga V. Zhukova, Irina M. Korsunskaya

124

REVIEW

Group B vitamins: prospective for multidisciplinary application

Liubov A. Kuzina, Gulnaz S. Kaishibaeva

128

Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий

В.А. Парфенов[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Когнитивные нарушения (КН) представляют одну из ведущих причин инвалидности среди людей пожилого возраста. Фибрилляция предсердий (ФП) – независимый и корригируемый фактор риска КН и деменции. Развитие КН при ФП связано с возникновением клинически явных и немых церебральных инфарктов, церебральных микро- и макрокровоточиваний, сочетанной болезни мелких церебральных артерий, церебральной гипоперфузии, с сопутствующим нейродегенеративным заболеванием. Ведущее значение в предупреждении развития и прогрессирования КН у пациентов с ФП имеет профилактика первого и повторного ишемического инсульта, которая включает использование антагониста витамина К и новых оральных антикоагулянтов (НОАК – апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), контроль артериального давления и другие методы профилактики. Применение НОАК более эффективно, чем использование антагониста витамина К, снижает риск развития КН и деменции. Обсуждаются вопросы применения отдельных НОАК, различные методы профилактики КН и болезни Альцгеймера у пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, новые оральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, антагонист витамина К

Для цитирования: Парфенов В.А. Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):81–85. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202220

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Cognitive disorders in patients with atrial fibrillation: A review

Vladimir A. Parfenov[✉]

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Cognitive disorders (CD) represent one of the leading causes of disability among the elderly. Atrial fibrillation (AF) is an independent and corrected risk factor for CD and dementia. The development of CD with AF is associated with the occurrence of cerebral infarcts, silent infarcts, cerebral micro and macro hemorrhages, a cerebral small vessels disease, cerebral hypoperfusion, and comorbid neurodegenerative disease. The prevention of the first and recurrent ischemic stroke (IS) is the leading importance in preventing the development and progression of the CD in AF, which include the use of the vitamin K antagonists (VKA) and new oral anticoagulants (the NOACs – apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban), control of arterial pressure and other methods of prevention. The use of the NOACs is more effective than using VKA, reduces the risk of CD and dementia. The use of individual NOACs, various methods for the prevention of CD and Alzheimer's disease in patients with AF are discussed.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive disorders, dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, new oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, vitamin K antagonists

For citation: Parfenov VA. Cognitive disorders in patients with atrial fibrillation: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):81–85.

DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202220

Введение

Когнитивные нарушения (КН) представляют одну из ведущих причин инвалидности среди людей пожилого возраста и несут огромные социально-экономические потери современному обществу; выраженными КН, достигающими степени деменции (большой нейрокогнитивный дефицит), в настоящее время страдают около 50 млн человек [1]. Сосудистые КН выраженной степени (сосудистая деменция) составляют 15–30% всех случаев деменции и по частоте уступают только болезни Альцгеймера (БА) [2]. Чистая сосудистая деменция вызывает не более 10% всех случаев деменции, у большинства пациентов она сочетается с БА [3]. Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) представляет независимый и, что очень важно, корригируемый фактор риска КН и деменции [4]. В настоящее время увеличивается число пожилых людей; как ФП, так и КН преобладают в старших возрастных группах, к 2050 г. чис-

ло пациентов с ФП может превысить 100 млн [5], а число пациентов с деменцией – достичь 131 млн [6].

ФП – фактор риска КН

ФП представляет независимый фактор риска развития КН и деменции [4], что отмечено более 25 лет назад [7]. Длительность ФП, ее развитие в возрасте до 70 лет ассоциируются с повышением риска возникновения КН [8]. Развитие КН при ФП может быть вызвано возникновением клинически явных и немых инфарктов, церебральных микро- и макрокровоточиваний, церебральной гипоперфузии, сопутствующим нейродегенеративным заболеванием (БА) [4]. Возникновение новых немых и клинически явных инфарктов расценивается как наиболее значимая причина умеренных и выраженных КН [9].

В метаанализе, включившем более 3,5 млн пациентов в 43 наблюдательных исследованиях, отмечено, что ФП по-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Парфенов Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

[✉]Vladimir A. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

вышает риск развития деменции (95% доверительный интервал – ДИ 1,3–2,1), возникновения КН (95% ДИ 1,4–1,8), появления деменции даже при отсутствии перенесенного инсульта (95% ДИ 1,4–3,5) [10]. По данным метаанализа, наличие ФП повышает риск развития как сосудистой деменции (95% ДИ 1,2–2,3) так и БА (95% ДИ 1,2–1,6).

В другом систематическом обзоре и метаанализе, включившем 2 822 974 пациента в период 3,8–25 лет их наблюдения, показано, что в общей популяции ФП ассоциируется с увеличением риска развития КН на 39% (95% ДИ 1,25–1,53) [11]. В группе пациентов, перенесших инсульт и наблюдающихся в течение 0,25–3,78 года, наличие ФП повышало риск развития КН в 2,7 раза (95% ДИ 1,66–3,74). Наличие ФП ассоциировалось с болезнью мелких церебральных артерий, признаками лейкоэнцефалопатии (гиперинтенсивностью белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии), церебральными микрокровоизлияниями, немными инфарктами головного мозга, снижением церебральной перфузии и объема головного мозга в группе пациентов, которые не переносили инсульт.

Роль ФП в развитии деменции подтверждается также тем, что в случае восстановления нормального ритма методом абляции пациенты в дальнейшем имеют существенно меньшую вероятность развития деменции, чем пациенты с сохранившейся ФП [12]. Наличие редкой частоты сердечных сокращений (менее 50 уд/мин), как и высокой (более 90 уд/мин), повышает риск развития деменции у пациентов с ФП [13]. Возможно, что поддержание частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП в нормальном интервале может снизить частоту развития КН и деменции [10].

С развитием выраженных КН у пациентов с ФП ассоциируются множественные церебральные инфаркты, единичные стратегические инфаркты, выраженная степень лейкоэнцефалопатии на фоне болезни мелких церебральных артерий, внутримозговые кровоизлияния [14, 15]. Множественные инфаркты могут быть следствием как артериальной, так и кардиальной эмболии (на фоне ФП или других причин), а также окклюзии прецеребральных и церебральных артерий. Даже небольшие церебральные инфаркты способны вызвать существенное когнитивное снижение, если локализируются в зрительном бугре, угловой извилине, хвостом ядра и бледном шаре доминантного полушария. Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние ассоциируется с высоким риском развития КН, которые во многом определяются объемом и локализацией кровоизлияния, а также наличием маркеров церебральной болезни мелких сосудов [16].

Другие факторы риска КН у пациентов с ФП

Пациенты с ФП имеют риск развития не только сосудистых КН, постинсультной деменции, но и БА, поэтому при оценке вероятности развития КН следует учитывать разные факторы риска возникновения КН (табл. 1).

Вероятность КН у пациентов с ФП существенно возрастает, если они перенесли инсульт, имеют наследственную отягощенность по КН, артериальную гипертензию, сахарный диабет и другие факторы риска. Снижают вероятность возникновения КН (защитные факторы): высокий уровень образования, интеллектуальная работа, когнитивная и физическая активность [17].

КН развиваются более чем у 1/2 пациентов, перенесших инсульт, из них у 2/3 больных возникают умеренные КН, а у 1/3 – выраженные КН [18]. Инсульт удваивает риск развития деменции и повышает риск развития КН в последующие годы [19]. Факторы риска развития КН после перенесенного инсульта включают пожилой возраст, низкий уровень образования, наличие предшествующих КН, особенности инсульта (внутримозговое кровоизлияние, супратенториальный инсульт, поражение доминантного

Таблица 1. Факторы риска выраженных КН

Фактор риска	Сосудистая деменция	Постинсультная деменция	Любая деменция	БА
Увеличение возраста	++	++	++	++
Генетические факторы	+/-	+/-	++	++
Курение	++	++	++	++
Ожирение	++	+	++	++
Артериальная гипертензия в среднем возрасте	++	++	++	++
Артериальная гипертензия в позднем возрасте	+/-	+/-	+/-	++
Сахарный диабет	++	++	++	++
Дислипидемия	+/-	+/-	++	+/-
Инсульт	++	++	++	+
Ишемическая болезнь сердца	++	+	++	+
ФП	++	++	++	+
Заболевание периферических артерий	++	++	++	++
Хронические болезни почек	++	+	++	+
Хроническая сердечная недостаточность	+	+	++	++
Депрессия	++	+	++	++

Примечание. «+++» – доказанная связь, «+» – вероятная связь, «+/-» – противоречивые данные.

полушария, повторный инсульт), изменения при магнитно-резонансной томографии (болезнь мелких церебральных артерий, кортикальная атрофия, атрофия медиальных отделов височной доли) [18]. Риск развития КН ассоциируется со степенью неврологических нарушений; деменция развивается в течение года у 1/3 пациентов с 10 и более баллами по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), только у 8% больных с 0–3 баллами по NIHSS и у 5% пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [20].

Профилактика инсульта и КН при ФП на основе антикоагулянтной терапии

Длительное время для профилактики инсульта у пациентов с ФП применялся антагонист витамина К (АВК) варфарин, однако более 10 лет назад опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с неклапанной ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатрана [21], ривароксабана [22], апиксабана [23], эдоксабана [24]. Результаты этих исследований показали, что НОАК не уступают по эффективности АВК в отношении профилактики ишемического инсульта (ИИ) и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутрисердечных кровотечений [21–24].

Среди НОАК только апиксабан показал преимущество над АВК (исследование ARISTOTLE) по трем ключевым показателям: снижение частоты инсульта и системной эмболии, уменьшение больших кровотечений и снижение общей смертности [23]. Кроме того, апиксабан показал преимущество над ацетилсалициловой кислотой – АСК (исследование AVERROES) у пациентов с ФП, которым не показано лечение АВК [25]. Результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с неклапанной ФП апиксабан эффективнее АВК в снижении уровней всех трех ключевых исходов: инсульта или системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности. На основании результатов исследования сделано заключение о том, что

Таблица 2. Предпочтительное использование отдельных НОАК в некоторых клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Предпочтительный НОАК
Возраст ≥ 80 лет	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям); дабигатран 110 мг 2 раза в день
Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям); дабигатран 110 мг 2 раза в день
Хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин	Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день
Дисфагия (использование назогастрального зонда)	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям); ривароксабан 20 мг (15 мг по показаниям)

если 1 тыс. пациентов с неклапанной ФП начнут принимать апиксабан вместо АВК в течение 1,8 года, будет дополнительно предотвращено в среднем 6 инсультов, 18 больших кровотечений и 8 смертельных исходов. Результаты исследования AVERROES показывают, что если 1 тыс. пациентов с неклапанной ФП будут получать в течение одного года апиксабан вместо АСК, у 21 пациента будет предотвращен инсульт или системная эмболия, 9 пациентов сохранят жизнь, при этом только у 2 пациентов разовьется большое кровотечение. Результаты проведенного субанализа показывают, что если у 100 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вместо АСК использовать апиксабан, то в течение года можно предотвратить 6,4 инсульта, не увеличив при этом риск кровотечения.

На основании проведенных исследований у больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне неклапанной ФП, апиксабан рекомендуется по 5 мг внутрь 2 раза в день независимо от приема пищи. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки. Лечение апиксабаном, как и другими НОАК, не требует рутинного лабораторного контроля.

В настоящее время рекомендуется у пациентов с ФП, перенесших ТИА, незамедлительное назначение НОАК, у пациентов, перенесших ИИ, на 2–14-й дни при низком риске геморагической трансформации и после 14-го дня при ее высоком риске согласно мнению экспертов Американской ассоциации по инсульту и сердечной патологии [26]. Недавно опубликовано правило «1-2-3-4», согласно которому НОАК рекомендуется назначать в первый день ТИА, на 2-й день ИИ с легкой степенью инвалидности (менее 8 баллов по NIHSS), на 3-й день инсульта с умеренной степенью инвалидности (8–15 баллов по NIHSS) и на 4-й день инсульта с выраженной инвалидностью (более 15 баллов по NIHSS) [27]. Сравнение результатов раннего (1–4-й день) и отсроченного (5–10-й день) назначения НОАК указывает на относительную безопасность раннего назначения НОАК, низкую частоту развития повторного инсульта и смертельного исхода, если не большие кровотечения [28]; при этом размер церебрального инфаркта остается важным фактором риска возникновения геморагической трансформации, которая составляет 22% при размере инфаркта 2–5 см и 58% – при размере более 5 см [29].

В настоящее время при начале терапии антикоагулянтами у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне неклапанной ФП, рекомендуется использовать НОАК [26]. При данным регистра, включившего 198 321 пациента, показано, что у пациентов 65 лет и старше апиксабан более эффективен, чем АВК, в отношении снижения риска инсульта, системных эмболических осложнений, больших кровотечений; у других НОАК не выявлено таких преимуществ над АВК [30]. Наблюдение за 1361 пациентом с ФП показа-

ло, что прием апиксабана имеет преимущество над другими НОАК в отношении снижения риска больших кровотечений и смертности, только при использовании апиксабана отмечено существенное снижение желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с АВК [31]. Можно выделить несколько клинических ситуаций, в которых следует предпочесть определенные НОАК (табл. 2) [32].

Показано, что прием НОАК более значительно, чем использование АВК, снижает риск развития деменции у пациентов с ФП [33, 34]. В наблюдательное популяционное исследование включены 53 236 пациентов с неклапанной ФП, в возрасте 50 лет и более и которые не имели признаков деменции на период включения с 1 января 2013 по 31 декабря 2016 г. в Южной Корее [34]. В наблюдаемой популяции (41,3% женщин; средний возраст 70,7 года) зарегистрировано 2194 случая развития деменции при среднем периоде наблюдения 20,2 мес. В сравнении с группой пациентов, принимавших АВК, пациенты, которые использовали НОАК, имели более низкий риск развития деменции (95% ДИ 0,69–0,90).

В наблюдательное исследование, проведенное в Бельгии, включены 237 012 пациентов с ФП в период с 2013 по 2019 г. [35]. Применение НОАК ассоциировалось со снижением риска развития деменции (95% ДИ 0,85–0,98) в сравнении с приемом АВК. Установлено достоверное снижение числа случаев сосудистой деменции (95% ДИ 0,76–1,04) и снижение других неустановленных причин деменции (95% ДИ 0,84–0,99) при отсутствии достоверного снижения частоты развития БА в сравнении с приемом АВК. Среди всех НОАК только прием апиксабана и эдоксабана ассоциировался со снижением случаев деменции в сравнении с АВК; прием дабигатрана и ривароксабана не приводил к достоверному снижению случаев деменции в сравнении с приемом АВК.

Преимущество НОАК над АВК в предупреждении КН может быть связано с тем, что НОАК дают более стабильный антикоагулянтный эффект, сопровождаются более высокой приверженностью пациентов лечению, снижают риск развития как ИИ, так кровоизлияний в мозг [33]. Отмечено, что применение НОАК может приводить к снижению не только случаев сосудистой деменции, но и БА в сравнении с приемом АВК [34, 36].

Другие направления профилактики инсульта и КН у пациентов с ФП

Профилактика повторного ИИ у пациентов с ФП включает нелекарственные методы: отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем, здоровое питание, регулярную физическую активность [26]. Целесообразно достижение физической активности, которая отмечалась до инсульта, и ее постепенное увеличение, если она являлась низкой. Если вследствие двигательных нарушений пациент не может передвигаться после инсульта, показан комплекс физических упражнений в домашних условиях под наблюдением специалиста (врач-физиотерапевт, специалист по лечебной гимнастике). Целесообразно использование в достаточном количестве фруктов и овощей, растительного масла и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином. Снижение избыточной массы тела возможно путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности.

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА; значительную часть инсультов можно предупредить путем постепенного снижения артериального давления (АД) [26]. Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств.

Таблица 3. Рекомендации по образу жизни и ведению сочетанных заболеваний с целью предупреждения БА (по J. Yu и соавт., 2020 [37], с изменениями)

Образ жизни, сочетанные заболевания	Рекомендация
Масса тела	Поддерживать нормальную массу тела на основе правильного питания, регулярной и адекватной физической активности
Физическая активность	Регулярная и адекватная физическая активность
Образование	Получение максимально возможного образования, продолжение образования
Умственная деятельность	Активная умственная деятельность, включая чтение, игру в шахматы и другие виды интеллектуальных занятий и игр
Курение	Отказ от курения
Сон	Обеспечение хорошего качества сна, при наличии нарушений сна – их коррекция
Диабет	Профилактика развития и эффективное лечение при возникновении
Сердечно-сосудистые заболевания	Профилактика развития и эффективное лечение при возникновении
Черепно-мозговые травмы	Профилактика возникновения
АД	Профилактика развития артериальной гипертензии и ортостатической гипотензии, эффективное лечение при их возникновении
Депрессия	Эффективное лечение при возникновении
Фибрилляция предсердий	Лечение согласно имеющимся показаниям, применение НОАК в большинстве случаев
Стрессовые состояния	Избегание развития, релаксация и другие эффективные методы лечения при возникновении
Гипергомоцистеинемия	Достижение нормального уровня гомоцистеина в сыворотке крови путем приема витаминов группы В, фолиевой кислоты

Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II рассматриваются как наиболее эффективные средства вторичной профилактики ИИ. Целевой уровень АД, которого следует добиться в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, в среднем рекомендуется поддержание АД на уровне 130/80 мм рт. ст. При ФП достижение нормального АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, потому что снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов.

Статины показаны пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, в тех случаях, когда имеются коронарная болезнь сердца (ишемическая болезнь сердца) или другие показания для их назначения [26]. Статины назначаются в различных дозах, чтобы достичь снижения холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл).

Для улучшения когнитивных функций у пациентов с выраженными КН (деменцией) могут использоваться ингибиторы центральной антихолинэстеразы и блокаторы NMDA-рецепторов мемантин [17]. В профилактике развития и прогрессирования КН большое значение имеют профилактика первого и повторного инсульта, регулярная физическая активность, умственная деятельность, социальные и психологические методы терапии при эмоциональных нарушениях [36].

В целом ведение пациентов с ФП должно включать все возможные методы для профилактики БА и других КН (табл. 3), которые анализируются в одном из последних метаанализов [37].

Заключение

Таким образом, ФП представляет независимый фактор риска развития КН и деменции. Профилактика развития и прогрессирования КН при ФП основывается на предупреждении первого и повторного инсульта и в большинстве случаев включает регулярный прием НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), которые не требуют, в отличие от АВК, регулярного лабораторного контроля, не уступают ему по эффективности и имеют более низкую частоту кровотечений, особенно внутричерепных. В настоящее время показано, что прием НОАК более эффективен, чем прием АВК, предупреждает развитие КН и деменции. Для профилактики развития и прогрессирования КН у пациентов с ФП важно достигать нормального АД и использовать все другие методы профилактики КН.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>. Accessed: 17.04.2023.
- Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, et al. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011–2013. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):28-37. DOI:10.1016/j.jalz.2016.04.002
- van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18003. DOI:10.1038/nrdp.2018.3
- Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, et al. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:612-9.
- Wong CX, Brown A, Tse HF, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: the Australian and Asia-Pacific perspective. *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):870-9.
- Ponjoan A, Garre-Olmo J, Blanch J, et al. Epidemiology of dementia: prevalence and incidence estimates using validated electronic health records from primary care. *Clin Epidemiol*. 2019;11:217-28.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316-21.
- Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017;38:2612-8.
- Kühne M, Krsai P, Coslovsky M, et al. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2022;43:2127-35.
- Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(10):3122-35. DOI:10.1007/s11606-021-06954-8
- Koh YH, Lew LZW, Franke KB, et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *Europace*. 2022;24(8):1229-39. DOI:10.1093/europace/euac003

12. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(8):839-45.
13. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(3-4):143-8.
14. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-96. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30079-1
15. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):4-17 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-35-4-17
16. Donnellan C, Werring D. Cognitive impairment before and after intracerebral haemorrhage: a systematic review. *Neurosci*. 2020;41(3):509-27. DOI:10.1007/s10072-019-04150-5
17. Iadecola C, Duering M, Hachinski V et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.034
18. Casolla B, Caparros F, Cordonnier C, et al. Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review. *J Neurol*. 2019;266(11):2593-604. DOI:10.1007/s00415-018-9089-z
19. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA*. 2015;314:41-51. DOI:10.1001/jama.2015.6968
20. Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):248-58. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30442-3
21. Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
26. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-467. DOI:10.1161/STR.0000000000000375
27. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022;STROKEAHA.121036695. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.036695
28. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022;146(14):1056-66. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666
29. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020;10(1):e01497. DOI:10.1002/brb3.1497
30. Amin A, Keshishian A, Dina O, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):240-9. DOI:10.1007/s11239-019-01838-5
31. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018;122(5):785-92. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.05.012
32. Кулеш А.А., Демин Д.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):115-21 [Kulesh AA, Demin DA. Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):115-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2022-6-115-121
33. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96:1-9.
34. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184-95. DOI:10.1093/europace/eaab192
35. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. Comparing the risk of dementia in subjects with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a Belgian nationwide cohort study. *Age Ageing*. 2023;52(3):afad038. DOI:10.1093/ageing/afad038
36. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):61-7 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):61-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-35-61-67
37. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201-9. DOI:10.1136/jnnp-2019-321913

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями как специфический МРТ-паттерн у пациентов с инфекционным эндокардитом

Д.А. Демин¹, А.А. Кулеш^{✉2,3}, Е.В. Николаева⁴, Е.И. Шапошникова¹, М.В. Лежикова¹, П.А. Астанин⁵

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия;

⁴ГБУ Ставропольского края «Пятигорская городская клиническая больница №2», Пятигорск, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Ишемический инсульт и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) – самые частые проявления неврологических осложнений инфекционного эндокардита (ИЭ), при этом их сочетание мало изучено.

Цель. Оценить паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевым ЦМК или субарахноидальным кровоизлиянием (САК) у пациентов с «левосторонним» ИЭ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль», включающее пациентов с ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение в ФГБУ ФЦССХ. Критерии включения: возраст пациентов ≥ 18 лет; достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца (аортальный и/или митральный клапаны); доступность для анализа данных предоперационной магнитно-резонансной томографии головного мозга. В контрольную группу включены пациенты без ИЭ, имеющие нелакунарный (предположительно эмболический) ИИ. В обеих группах проводилась оценка паттерна сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевым ЦМК или САК. В рамках описательной статистики для качественных признаков рассчитывались доли, для количественных признаков – медиана и межквартильный размах. Оценка различий между группами осуществлялась с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Дополнительно рассчитывались отношения шансов для бинарных признаков. Для оценки информативности исследуемого паттерна рассчитывались классические метрики качества классификации: точность, чувствительность и специфичность.

Результаты. У пациентов с ишемическим инсультом инфаркты соответствовали основным характеристикам кардиоэмболии: поражение разных сосудистых бассейнов (84%), множественные инфаркты (88%), кортикально-субкортикальная локализация (100%), высокая частота геморрагической трансформации (44%). ЦМК выявлены в 64% случаев (в 93,8% локализация ЦМК долевого), САК – у 28% пациентов (при этом в 6 из 7 случаев имелись ЦМК). Паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевым ЦМК или САК наблюдался у 64% в группе ИЭ (в контрольной – у 12%). Отношение шансов для наличия ИЭ – 13,0 (95% доверительный интервал 3,04–55,9; $p < 0,001$). Точность признака составила 76%, специфичность – 71%, чувствительность – 84%.

Заключение. Сочетание кортикально-субкортикальных инфарктов с долевыми ЦМК или САК может служить признаком, характерным для ИЭ-ассоциированного инсульта.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, инсульт, церебральные микрокровоизлияния, нейровизуализация

Для цитирования: Демин Д.А., Кулеш А.А., Николаева Е.В., Шапошникова Е.И., Лежикова М.В., Астанин П.А. Сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями как специфический МРТ-паттерн у пациентов с инфекционным эндокардитом. Consilium Medicum. 2023;25(2):86–90. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202230

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кулеш Алексей Александрович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», зав. неврологическим отд-нием для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ №4». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Демин Дмитрий Алексеевич – врач-невролог ФГБУ ФЦССХ. E-mail: demin2404@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2670-4172

Николаева Екатерина Викторовна – врач-рентгенолог ГБУ СК «Пятигорская ГКБ №2». E-mail: novayakatia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5701-2449

Шапошникова Елена Игоревна – зав. отд-нием лучевой диагностики ФГБУ ФЦССХ. E-mail: lena.pincetic@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-9065-1189

Лежикова Марина Владимировна – врач-невролог ФГБУ ФЦССХ. E-mail: mvlezhikova@mail.ru; ORCID: 0009-0005-9534-3843

Астанин Павел Андреевич – ассистент каф. медицинской кибернетики и информатики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: med_cyber@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1854-8686

✉ **Aleksey A. Kulesh** – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University, City Clinical Hospital №4. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Dmitry A. Demin – Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: demin2404@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2670-4172

Ekaterina V. Nikolaeva – Radiologist, Pyatigorsk City Clinical Hospital №2. E-mail: novayakatia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5701-2449

Elena I. Shaposhnikova – Head of the Department of Radiology, Federal Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: lena.pincetic@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-9065-1189

Marina M. Lezhikova – Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: mvlezhikova@mail.ru; ORCID: 0009-0005-9534-3843

Pavel A. Astanin – Assistant of Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: med_cyber@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1854-8686

Combination of cortical-subcortical infarction with lobar microbleeds as a specific MRI pattern in patients with infective endocarditis

Dmitry A. Demin¹, Aleksey A. Kulesh^{2,3}, Ekaterina V. Nikolaeva⁴, Elena I. Shaposhnikova¹, Marina V. Lezhikova¹, Pavel A. Astanin⁵

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia;

²Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

³City Clinical Hospital №4, Perm, Russia;

⁴Pyatigorsk City Clinical Hospital №2, Pyatigorsk, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Ischemic stroke (IS) and cerebral microbleeds (CMB) are the most common types of neurological complications of infective endocarditis (IE), while their combination is poorly understood.

Aim. To evaluate the pattern of combination of cortical-subcortical infarction with lobar CMB or subarachnoid hemorrhage (SAH) in patients with "left-sided" IE.

Materials and methods. A retrospective case-control study was conducted, including patients with IE who received cardiac surgery at the Federal Center for Cardiovascular Surgery. Inclusion criteria: age of patients ≥ 18 years; definite or possible (Duke criteria) IE of the left heart (aortic and/or mitral valves). The control group included patients without IE, with non-lacunar (likely embolic) IS. In both groups, the pattern of combination of cortical-subcortical infarction with lobar CMB or SAH was assessed. Differences between groups of patients were assessed using the χ^2 test, Fisher's exact test and the Mann-Whitney test. Additionally, odds ratios for binary features were calculated. To assess the information content of the studied pattern, classical classification quality metrics were calculated: accuracy, sensitivity, and specificity.

Results. In patients with IS, infarcts corresponded to the main characteristics of cardioembolism: involvement of multiple cerebral arterial territories (84%), multiple infarcts (88%), cortical-subcortical localization (100%), and a high incidence of hemorrhagic transformation (44%). CMB was detected in 64% of cases (in 93.8%, CMB localization was lobar), SAH – in 28% of patients (with CMB in 6 out of 7 cases). The pattern of combination of cortical-subcortical infarction with lobar CMB or SAH was observed in 64% in the IE group (in the control group – in 12%). Odds ratio for the presence of IE was 13.0 (95% confidence interval 3.04–55.9; $p < 0.001$). The accuracy of the sign was 76%, specificity – 71%, sensitivity – 84%.

Conclusion. The combination of cortical-subcortical infarcts with lobar CMB or SAH may be a sign characteristic of IE-associated stroke.

Keywords: infective endocarditis, stroke, cerebral microbleeds, neuroimaging

For citation: Demin DA, Kulesh AA, Nikolaeva EV, Shaposhnikova EI, Lezhikova MV, Astanin PA. Combination of cortical-subcortical infarction with lobar microbleeds as a specific MRI pattern in patients with infective endocarditis. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):86–90.

DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202230

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) приводит к развитию церебральных неврологических осложнений (ЦНО) у каждого 4-го пациента, а при выполнении рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга частота возрастает до 80% [1, 2]. К основным типам ЦНО относятся ишемический инсульт (ИИ) и транзиторная ишемическая атака, внутрочерепные кровоизлияния – субарахноидальные (САК), внутримозговые и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), а также инфекционные осложнения, включающие менингит, энцефалит, абсцесс и инфекционные аневризмы. Церебральные поражения могут влиять на первичную диагностику эндокардита, ухудшать прогноз заболелания и оказывать влияние на сроки хирургического лечения. При проведении МРТ головного мозга возможно выявление широкого спектра ЦНО, относящегося к малым критериям ИЭ по Duke (инфаркты, внутрочерепное кровоизлияние, аневризмы). Это может сократить время диагностической неопределенности и, соответственно, задержки лечебных мероприятий. По данным ранее проведенных исследований, церебральные инфаркты и ЦМК – наиболее частые типы ЦНО, выявляемые по данным МРТ у пациентов с ИЭ, о чем свидетельствуют результаты систематического обзора и метаанализа Y. Ahn и соавт. (2022 г.) [3]. Каждое из этих осложнений имеет свои особенности. Так, характеристики инфарктов соответствуют кардиоэмболии (разные бассейны, кортикальные инфаркты, высокая частота геморрагической трансформации), а ЦМК часто являются множественными и преимущественно долевыми, что отличает их от микрокровоизлияний при спорадической церебральной микроангиопатии. Таким образом, мы решили изучить нейровизуализацион-

ный профиль и оценить, является ли сочетание эмболических инфарктов и долевых ЦМК (или САК) характерным паттерном ИЭ-ассоциированного инсульта.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль», включающее пациентов с ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение в ФГБУ ФЦССХ (г. Астрахань). Критерии включения: возраст пациентов ≥ 18 лет; достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца (аортальный и/или митральный клапаны). В контрольную группу включены случайные пациенты без ИЭ, имеющие нелакунарный (предполагаемо – эмболический) ИИ. Критерии невключения: изолированный ИЭ правых отделов сердца, небактериальный тромбэндокардит и хронический ИЭ. Демографические параметры, коморбидность, физикальные и эхокардиографические показатели получены из госпитальной информационной системы. Мы не выравнивали группы по основным клинико-демографическим параметрам, так как предметом изучения являлся нейровизуализационный паттерн. Учитывая, что никаких вмешательств вне установленного протокола стационарного лечения не проводилось, информированное согласие не требовалось.

Нейровизуализация

Показаниями к выполнению нейровизуализации в практике центра является анамнез острой неврологической патологии, клинические признаки неврологических осложнений, а также сомнения в диагнозе ИЭ, когда церебральные поражения могут выступить дополнительными критериями диагноза. В условиях ФГБУ ФЦССХ МРТ головного

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Группа ИЭ (n=25)	Группа без ИЭ (n=25)	p-value
Женский пол, абс. (%)	6 (24,0)	6 (24,0)	1,000
Возраст, лет (Me [Q1–Q3])	46 [35; 57]	63 [56; 65]	<0,001
Артериальная гипертензия, абс. (%)	7 (28,0)	22 (88,0)	<0,001
Сахарный диабет, абс. (%)	2 (8,0)	8 (32,0)	0,074
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	5 (20,0)	7 (28,0)	0,742
Каротидный стеноз >50%, абс. (%)	1 (4,0)	10 (40,0)	0,005
Антитромботические препараты, абс. (%)	20 (80,0)	23 (92,0)	0,417
Реперфузионная терапия, абс. (%)	1 (4,0)	0 (0,0)	1,000

мозга проводилась на томографе Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тесла. Протокол оценки включал последовательности DWI, FLAIR, T1, T2 и T2*, а также время-пролетную магнитно-резонансную ангиографию (Time-Of-Flight, TOF). ЦМК определялись как округлые гипоинтенсивные очаги на T2* диаметром ≤ 10 мм, САК – как линейная гиперинтенсивность на FLAIR или гипоинтенсивность на T2*, соответствующая форме кортикальных борозд. Если для исследования использовались данные МРТ, выполненной по месту первичного обращения, мы включали их в анализ только при наличии магнитно-резонансных последовательностей, позволяющих выявить описанные изменения.

Эхокардиографические и лабораторные данные

У всех пациентов доступна трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (аппараты Phillips iE33, Phillips Affiniti 70, Phillips Epiq 5). Оценивались вегетации с определением их длины, перивальвулярные и клапанные поражения. Микробиологическую информацию получали из посевов крови и интраоперационных образцов резецированных тканей сердца.

Статистический анализ данных

Для анализа данных использованы непараметрические методы. В рамках описательной статистики для качественных признаков рассчитывались доли (n, %), для количественных признаков – медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Оценка различий между качественными признаками осуществлялась с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при наличии значений в ячейках таблицы сопряженности менее 5). Для оценки различий по количественным признакам применялся критерий Манна-Уитни. Дополнительно рассчитывались отношения шансов (ОШ) для бинарных признаков. Для оценки информативности исследуемого паттерна рассчитывались классические метрики качества классификации: точность, чувствительность и специфичность (%). Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при $p < 0,050$.

Результаты

Среди 222 случаев «левостороннего» ИЭ частота ЦНО составила 25,7% (57 пациентов). Чаще наблюдался ИИ – у 43 (19,4%) пациентов. Транзиторная ишемическая атака развилась у 4 (1,8%) пациентов, внутричерепные кровоизлияния – у 12 (5,4%), в 2 случаях выявлен разрыв инфекционных аневризм, воспалительные поражения (менингит, энцефалит, абсцесс) – у 6 (2,7%). Восемь (3,6%) пациентов имели сочетание разных типов ЦНО. Среди пациентов с ИИ данные МРТ, позволяющие выявить ЦМК и САК, доступны у 25 пациентов, которые и вошли в основную группу исследования. В контрольную группу, также включающую 25 пациентов, вошли пациенты со следующими подтипами ИИ: кардиоэмболический, не связанный с ИЭ

(n=9), атеротромботический (n=9), эмболический инсульт из неустановленного источника (n=5), другой уточненный (n=2). В группу атеротромботического ИИ включались пациенты с предполагаемым механизмом инсульта по типу артерие-артериальной эмболии. Демографические и клинические характеристики представлены в табл. 1. Медиана возраста составила 46 [35; 57] лет, доля женщин – 24%. ИЭ протезированного клапана наблюдался в 8% случаев, вегетации >10 мм присутствовали у 80% пациентов, *Staphylococcus aureus* оказался возбудителем ИЭ в 12% случаев (самый частый возбудитель – *Enterococcus faecalis*, высеянный у 20% пациентов).

Характеристики данных МРТ

Нейровизуализационные данные представлены в табл. 2. У пациентов с ИЭ очаги ИИ соответствовали основным характеристикам кардиоэмболии: поражение разных сосудистых бассейнов (84%), множественные (>1 зоны) инфаркты (88%), кортикально-субкортикальная локализация (100%; глубинная/стволовая – у 32%), высокая частота геморрагической трансформации (44%). У 28% пациентов максимальный размер инфаркта составил >5 см, у 20% – от 2 до 5 см, у 52% – <2 см. ЦМК выявлены в 64% случаев, при этом в 93,8% локализация ЦМК долевая, а у 56% пациентов с ЦМК наблюдались множественные (>1) микрокровоизлияния. САК выявлено у 28% пациентов (при этом из 7 пациентов инфекционная аневризма по данным магнитно-резонансной ангиографии выявлена только в 1 случае, а сосуществующие ЦМК – у 6). Изучаемый нами паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевым ЦМК или САК (рис. 1) наблюдался у 64% пациентов в группе ИЭ, в контрольной – у 12%. ОШ для наличия ИЭ составило 13,0 (95% доверительный интервал 3,04–55,9; $p < 0,001$). Точность признака – 76%, специфичность – 71%, чувствительность – 84%.

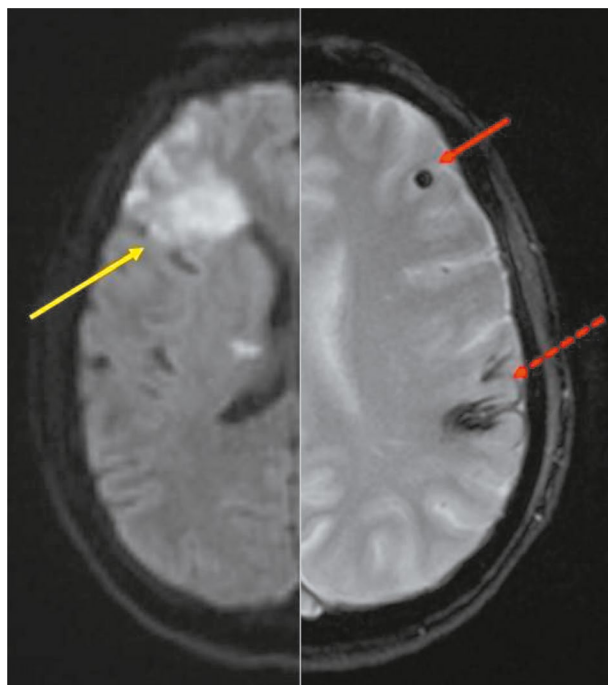
Обсуждение

Частота ИИ у пациентов с «левосторонним» ИЭ по данным нашего исследования составила 19,4%, что соответствует результатам ранее проведенных исследований (14–25%) [1, 4]. При выполнении рутинной МРТ патологические изменения выявляются у 4 из 5 пациентов с ИЭ, при этом чаще наблюдаются острые инфаркты (52%) и ЦМК (57%), что продемонстрировано в исследовании IMAGE [2]. Среди характеристик церебральных инфарктов мы отметили высокую частоту признаков кардиоэмболии: поражение разных сосудистых бассейнов, множественность инфарктов, кортикально-субкортикальная локализация и геморрагическая трансформация. Это свидетельствует о существенном эмболическом потенциале эндокардита, при котором вегетации приводят к рецидивирующим церебральным инфарктам в пределах короткого временного интервала, о чем свидетельствуют данные А. Hess и соавт. (2013 г.): в 52,5% случаях выявля-

Таблица 2. Нейровизуализационные характеристики церебральных инфарктов

Показатель	Группа ИЭ (n=25)	Группа без ИЭ (n=25)	ОШ [95% доверительный интервал]	p-value
Инфаркты в разных бассейнах, абс. (%)	21 (84,0)	8 (32,0)	0,090 [0,023; 0,349]	<0,001
Множественные инфаркты, абс. (%)	22 (88,0)	15 (60,0)	0,205 [0,048; 0,870]	0,034
Кортикально-субкортикальные инфаркты, абс. (%)	25 (100,0)	19 (76,0)	–	0,022
Глубинные/стволовые инфаркты, абс. (%)	8 (32,0)	11 (44,0)	1,670 [0,527; 5,29]	0,561
Геморрагическая трансформация, абс. (%)	11 (44,0)	8 (32,0)	0,599 [0,189; 1,898]	0,561
Размер инфаркта >5 см, абс. (%)	7 (28,0)	7 (28,0)	1,000 [0,291; 3,437]	1,000
ЦМК, абс. (%)	16 (64,0)	6 (24,0)	0,178 [0,052; 0,607]	0,010
Долевые ЦМК, абс. (%)	15 (60,0)	5 (20,0)	0,167 [0,047; 0,591]	0,009
Множественные ЦМК, абс. (%)	9 (36,0)	5 (20,0)	0,444 [0,124; 1,592]	0,345
САК, абс. (%)	7 (28,0)	0 (0,0)	–	0,010
Паттерн «кортикально-субкортикальный инфаркт с долевым ЦМК или САК»	16 (64)	3 (12)	13,00 [3,040; 55,90]	<0,001

Рис. 1. Паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта (желтая стрелка указывает на острые ишемические изменения на МРТ-DWI) и ЦМК (сплошная красная стрелка) или САК (пунктирная красная стрелка).



ны инфаркты разного срока давности, что отражает рецидивирующую эмболию [5]. В исследовании I. Valenzuela и соавт. (2018 г.) частота кортикально-субкортикальных инфарктов составила 71,4%, а вовлечение передней и задней циркуляции наблюдалось у 51% пациентов, при этом в каждом 4-м случае визуализация ограничивалась компьютерной томографией (КТ), что может занижать истинную распространенность признаков кардиоэмболии [6]. Наши данные по множественным инфарктам соответствуют результатам исследования S. Okazaki и соавт. (2013 г.), сообщающих, что множественные (в среднем 3) очаги наблюдались у 77% пациентов [7]. Мы также выявили высокую частоту геморрагической трансформации (44%), встречаемость которой, по данным разных авторов, составляет 15–35,4% [6, 8]. Такая высокая частота может объясняться тем, что септическая эмболия помимо окклюзии артерии вызывает воспалительные изменения в ее стенке (артериит, эрозия) с повышением частоты развития кровоизлияний. Ранее сообщаемая частота ЦМК при ИЭ составляет 53–57% [2, 3], в нашем исследовании – 64%. Причина ЦМК у больных с ИЭ может заключаться в подостром микрососудистом процессе – васкулите или эмболии в *vasa vasorum*. В пользу последнего механизма свидетельствует тот факт,

что большинство ЦМК имеет долевою локализацию – 67–72% [5, 7]. Частота САК по нашим данным составила 28%. По данным метаанализа Y. Ahn и соавт. (2022 г.) распространенность внутричерепных геморрагических поражений достигает 24,7% [3], при этом САК, также имеющее в своей основе артериит (с формированием инфекционных аневризм или без), наблюдается у 7–8% пациентов при рутинном проведении МРТ [2, 5].

Согласно текущим подходам к верификации ИЭ эмболии относятся к малым критериям диагноза, а ЦМК не учитываются в качестве диагностических признаков [9]. Обобщая полученные данные по уникальному сочетанию эмболических и геморрагических изменений, мы оценили паттерн наличия кортикально-субкортикального ИИ с долевыми ЦМК или САК. Данный признак характерен для инсульта на фоне ИЭ – он наблюдается у 2/3 пациентов и имеет высокие показатели точности (76%), специфичности (71%) и чувствительности (84%), что может быть полезным инструментом в интерпретации нейровизуализационных данных.

Ограничения

Исследование имеет несколько ограничений. Мы не проводим рутинную нейровизуализацию, поэтому исследование имеет ограниченную выборку. Также мы не выполняли селективную или КТ-ангиографию всем пациентам с выявленными геморрагическими изменениями, поэтому не можем оценить истинную частоту инфекционных аневризм.

Заключение

ИЭ демонстрирует высокую частоту развития как ИИ, так и внутричерепных кровоизлияний, при этом сочетание данных проявлений создает уникальный для эндокардита тип поражения головного мозга. Паттерн кортикально-субкортикального инфаркта в сочетании с долевым ЦМК или САК, наблюдаемый у 2/3 пациентов с ИИ, ассоциированным с «левосторонним» эндокардитом, может служить характерным признаком данной этиологии инсульта.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813
2. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):497-504. DOI:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006
3. Ahn Y, Joo L, Suh CH, et al. Impact of Brain MRI on the Diagnosis of Infective Endocarditis and Treatment Decisions: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;218(6):958-68. DOI:10.2214/AJR.21.26896
4. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230. DOI:10.1186/1471-2334-14-230
5. Hess A, Klein I, lung B, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(8):1579-84. DOI:10.3174/ajnr.A3582
6. Valenzuela I, Hunter MD, Sundheim K, et al. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis. *Intern Med J*. 2018;48(9):1072-80. DOI:10.1111/imj.13958
7. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, et al. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):155-62. DOI:10.1159/000346101
8. Sorabella RA, Han SM, Grbic M, et al. Early Operation for Endocarditis Complicated by Preoperative Cerebral Emboli Is Not Associated With Worsened Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):501-8. DOI:10.1016/j.athoracsur.2015.03.078
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU



Влияние стресса на гемостаз

В.В. Салухов✉, М.А. Харитонов, Н.А. Варавин, А.С. Красовская, А.А. Сантаков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор современных представлений об изменениях в системе гемостаза в ответ на стресс. Вызванные стрессом нейрогормональные реакции как активируют систему свертывания, так и ингибируют систему фибринолиза, что приводит к гиперкоагуляции. Эволюционная интерпретация таких реакций заключается в том, что гиперкоагуляция при стрессе защищает здоровый организм от избыточного кровотечения в случае травмы в ситуациях «сражайся или беги». Острый психологический стресс может вызвать значительную гемоконцентрацию, а также протромботические изменения в крови. Эти влияния могут оказывать потенциально «вредное» воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: гемостаз, гиперкоагуляция, тромбоз, тромбоциты, стресс, факторы свертывания, фибринолиз

Для цитирования: Салухов В.В., Харитонов М.А., Варавин Н.А., Красовская А.С., Сантаков А.А. Влияние стресса на гемостаз. Consilium Medicum. 2023;25(2):91–94. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202183

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Impact of stress on hemostasis: A review

Vladimir V. Salukhov✉, Mikhail A. Kharitonov, Nikita A. Varavin, Alisa S. Krasovskaya, Alexander A. Santakov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article presents an overview of current views of changes in the hemostasis system in response to stress. Stress-induced neurohormonal responses activate the clotting system and inhibit the fibrinolysis system, leading to hypercoagulation. An evolutionary interpretation of such responses is that hypercoagulation under stress protects a healthy body from excessive bleeding in case of trauma in fight-or-flight situations. Acute psychological stress can cause significant hemoconcentration and prothrombotic changes in the blood, which can have potentially “harmful” effects on the cardiovascular system.

Keywords: hemostasis, hypercoagulation, thrombosis, platelets, stress, coagulation factors, fibrinolysis

For citation: Salukhov VV, Kharitonov MA, Varavin NA, Krasovskaya AS, Santakov AA. Impact of stress on hemostasis: A review. Consilium Medicum. 2023;25(2):91–94. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202183

Введение

Термин «стресс» определен Гансом Селье в 1936 г. как «неспецифическая реакция организма на любое требование изменений». Как психологические, так и физические стимулы могут инициировать реакцию стресса, которая сопровождается нейрогормональными изменениями и опосредуется главным образом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) и вегетативной нервной системой (ВНС). ВНС реагирует быстро, в течение нескольких секунд после стрессовой ситуации, в то время как ГГНС участвует в длительном ответе [1]. ВНС делится на симпатическую нервную систему (СНС) и парасимпатическую нервную систему (ПНС), которые вызывают противоположные эффекты.

СНС стимулирует реакцию организма «сражайся или беги», в то время как ПНС активирует организм для «отды-

ха и усвоения». В нормальных условиях стрессовый опыт вызывает активацию СНС, что в свою очередь способствует выработке и высвобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников. С другой стороны, ПНС активируется, когда стрессовая ситуация уменьшается, вырабатывается главным образом ацетилхолин, который играет ключевую роль в смягчении реакции на стресс путем ингибирования СНС и ГГНС. Однако во время хронического стресса наблюдаются длительная симпатическая активность и реактивность, которым практически не противодействует ПНС, что приводит к усилению сердечного тонуса, активации и агрегации тромбоцитов, коагуляции, эндотелиальной дисфункции и воспалению [2].

В 1-й половине XX в. известный физиолог из Гарварда Уолтер Б. Кэннон с помощью серии экспериментов проде-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Салухов Владимир Владимирович** – д-р мед. наук, доц., нач. Первой каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Харитонов Михаил Анатольевич – д-р мед. наук, проф. Первой каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6521-7986

Варавин Никита Алексеевич – врач-кардиолог Первой каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-9389-6018

Красовская Алиса Сергеевна – слушатель ординатуры Первой каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-0589-7625

Сантаков Александр Андреевич – слушатель ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0009-0003-7761-0894

✉ **Vladimir V. Salukhov** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Mikhail A. Kharitonov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-6521-7986

Nikita A. Varavin – Cardiologist, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0001-9389-6018

Alisa S. Krasovskaya – Student, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-0589-7625

Alexander A. Santakov – Student, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0009-0003-7761-0894

монстрировал, что стимуляция плечевого нерва, боль, страх и ярость – все эти стимулы увеличивают свертываемость крови у кошки. Быстрая коагуляция не происходила, если надпочечники оказывались удалены или истощены из-за предшествующего возбуждения, когда кошек держали в клетке рядом с собаками. Эволюционная интерпретация Кэнноном этих наблюдений заключалась в том, что «быстрая коагуляция может разумно рассматриваться как пример адаптивной реакции, полезной для организма при травме, которая может последовать за борьбой, которую может вызвать страх или ярость». Со времени новаторской работы Кэннона о реакции человека на стресс («сражайся или беги») накоплено множество доказательств из натуралистических, экспериментальных и механистических исследований, показывающих, что гемостатические реакции на острый психический стресс приводят к гиперкоагуляции [3, 4].

Гемоконцентрация и стресс

Гемоконцентрация относится к состояниям, при которых отношение клеточных компонентов (преимущественно эритроцитов) крови к объему плазмы увеличивается (рис. 1) [5]. Гемоконцентрация может изменяться по двум причинам. Во-первых, объем плазмы может оставаться нормальным, пока количество эритроцитов увеличивается. Это состояние наблюдается при истинной полицитемии, редком опухолевом процессе, при котором эритроцитов производится больше, чем обычно. Чаще гемоконцентрация происходит, когда количество эритроцитов остается постоянным, а объем плазмы уменьшается. Это условие по-разному называют «стрессовой» полицитемией, относительной полицитемией, псевдополицитемией, ложной полицитемией или стресс-гемоконцентрацией [6].

Физиологи в нескольких исследованиях изучали эффекты гемоконцентрации, подвергая добровольцев различным стрессовым воздействиям, таким как тепловое, физические упражнения, перепад высот, длительный постельный режим, погружение в воду и наклон головы [7, 8]. Объем плазмы снизился по сравнению с исходным уровнем при всех данных факторах стресса.

Таким образом, эти исследования заложили основу для изучения изменений гемоконцентрации, возникающих в результате острого физического, психологического и физиологического стресса [5].

Эндотелиальные клетки обладают как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом и могут модулировать систему гемостаза, активируя антигемостатические пути. Кроме того, эндотелиальные клетки обладают ключевыми локальными гемодинамическими эффектами, которые опосредуются оксидом азота и простагландинами, также являющимися ингибиторами функции тромбоцитов. Стресс может нарушить антигемостатическую природу эндотелиальных клеток и привести к эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией [6, 9].

Эффекты стресс-гемоконцентрации достоверно возникают при различных стрессовых ситуациях независимо от того, наблюдаются ли они как изменения гематокрита, гемоглобина, общей концентрации белка плазмы или объема плазмы. Стресс-гемоконцентрация наблюдается у мужчин и женщин разных возрастных групп. Большое количество доказательств указывает на то, что эффекты, вызывающие активацию СНС, приводят к наибольшему повышению гематокрита и гемоглобина и что эти изменения, вероятно, взаимосвязаны с повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений [10]. Однако стресс-гемоконцентрация может также оказывать прокоагулянтное действие за счет увеличения концентрации определенных факторов свертывания, таких как фактор VIII и фактор фон Виллебранда – VWF (табл. 1), которые представляют собой макромолекулы, неспособные просачиваться в интестерициальное пространство [10, 11].

Рис. 1. Влияние стресса на свертываемость крови.

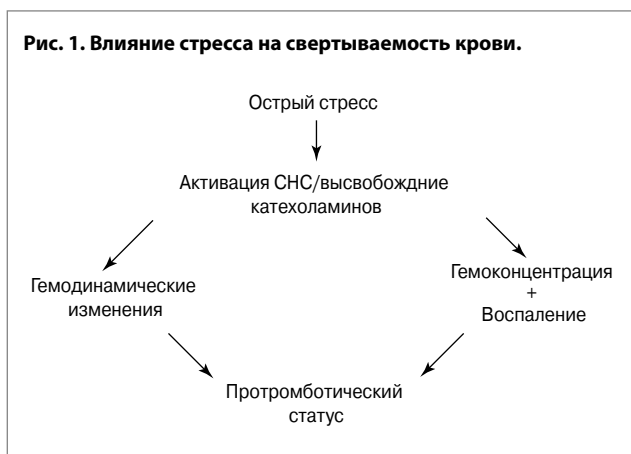


Таблица 1. Влияние стресса на уровень факторов свертываемости

Фибриноген	↑
Фактор XII	↑
Фактор VII	↑
Фактор VIII	↑
Антиген VWF	↑
Активность тромбоцитов	↑
Тромбин-антитромбиновый комплекс	↑
D-димер	↑
Протромбиновое время	↑
Активированное частичное тромбопластиновое время	↓
Активность активатора плазминогена тканевого типа	↑
Антиген-активатор тканевого типа	?
Ингибитор активатора плазминогена-1	–

Примечание. ↑ – повышенный уровень, ↓ – пониженный уровень, ? – неизвестно, – без изменений.

Тромбоциты и стресс

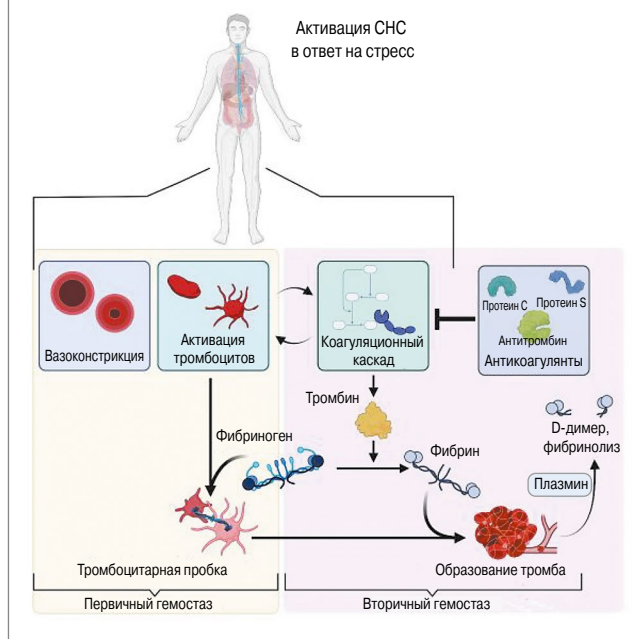
Тромбоциты являются одним из основных элементов системы гемостаза, активированных различными факторами, среди которых патогены, повреждение тканей, физическая активность или психологический стресс. Тромбоциты активно изменяют свою форму, что приводит к появлению поверхностных маркеров, таких как CD62P и CD63 [12], и секреции более 300 биоактивных соединений в клеточное пространство [13].

Маркер активации тромбоцитов Р-селектин, например, играет важную роль в формировании лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (of leukocyteplatelet aggregates), способствуя взаимодействию между тромбоцитами и сосудистым эндотелием, а также образованию тромбов, чтобы защитить организм от чрезмерного кровотечения в реакции «сражайся или беги» во время острого стресса. В соответствии с этой информацией отмечено, что у здоровых людей процент тромбоцитов возвращается к исходному уровню через 20 и 45 мин после воздействия острого стресса, тогда как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) время возвращения к норме постепенно увеличивается до 75 мин после стресса [14], указывая на то, что в стрессовых условиях пациенты с ССЗ более склонны к длительной активации тромбоцитов по сравнению со здоровыми людьми [15].

Также получены надежные результаты при исследовании влияния острого стресса на функцию тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца, где неблагоприятный стресс может способствовать предрасположенности к гиперреактивности тромбоцитов [16, 17].

В исследовании P. Koudouovoh-Tripp и соавт. [1] оценивалось влияние острого и хронического стресса на

Рис. 2. Изменение в системе гемостаза в ответ на стресс (адаптировано из E. Arble, B. Arnetz; 2021 [19])



провоспалительную активность тромбоцитов. Авторами установлено, что психический стресс достоверно повышал провоспалительный маркер CD63 на тромбоцитах ($p=0,009$). Соответственно, сделан вывод, что тромбоцитарный провоспалительный набор маркеров является подходящим инструментом для оценки реакции тромбоцитов, вызванной острым психологическим стрессом.

Давно известно, что катехоламины (норадреналин и адреналин) являются сильными стимулами для активации тромбоцитов *in vitro* и что тромбоциты содержат α_2 -адренергические рецепторы [2]. Лица с различными психологическими расстройствами, включая общее тревожное расстройство, паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, имеют меньше α_2 -адренергических рецепторов тромбоцитов, доступных для связывания (т.е. катехоламины уже связаны с большим количеством рецепторов), что согласуется с более высокими концентрациями катехоламинов, также наблюдаемыми при этих состояниях [1]. Эмоциональный стресс стимулирует СНС, что в свою очередь вызывает высвобождение катехоламинов, которые способны активировать тромбоциты. Активированные тромбоциты высвобождают вещества, которые инициируют свертывающую активность. Как только тромбоциты активируются, они также экспрессируют рецепторы к факторам свертывания крови. Впоследствии факторы свертывания связываются с тромбоцитами и дополнительно стимулируют их.

Таким образом, активация тромбоцитов инициирует, но также и поддерживает свертывающую активность [16].

Свертывание крови и острый стресс

Система гемостаза включает в себя набор строго регулируемых процессов, в которых циркулирующие белки свертывания, тромбоциты и эндотелий взаимодействуют для поддержания тонкого баланса между протромботическими и антитромботическими факторами [18].

Традиционно гемостаз происходит в три фазы: первичный гемостаз, вторичный гемостаз и фибринолиз (рис. 2). Взаимодействие тромбоцитов с активированным эндотелием приводит к нестабильной тромбоцитарной пробке (первичный гемостаз) с последующей активацией системы свертывания с образованием фибринового сгустка (вторичный гемостаз). Высвобождение тканевого фактора активированными эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а

также нейтрофилами и моноцитами, которые рано рекрутируются вместе с циркулирующими микрочастицами, является пусковым механизмом каскада свертывания [20].

Аномальный ответ системы гемостаза обнаружен у здоровых людей и пациентов с ССЗ как в условиях острого, так и хронического стресса [21]. Однако механизмы, с помощью которых острые и хронические стрессовые состояния влияют на гемостаз, частично различаются [22].

При остром стрессе одновременно усиливались как свертывание, так и фибринолиз, хотя прокоагулянтные факторы увеличивались больше, чем фибринолитические факторы, что приводило к протромботическому состоянию [22].

При хроническом стрессе активируется только прокоагулянтный механизм, в то время как фибринолитическая система нарушается [23]. У здоровых людей психологически острый стресс увеличивает фильтрацию плазмы с последующей гипервязкостью крови, уменьшением объема плазмы, увеличением гематокрита и активацией факторов свертывания [10, 11].

Катехоламины, высвобождаемые из надпочечниково-медуллярной системы и симпатических нервных окончаний, дозозависимо стимулируют сосудистые эндотелиальные β_2 -адренергические рецепторы. В течение нескольких минут предварительно сформированные FVIII, гемостатически активные VWF и профибринолитические активаторы плазминогена тканевого типа (t-PA) высвобождаются из эндотелиальных депо в кровотоке. Катехоламины также стимулируют печеночное высвобождение FVIII и влияют на печеночный клиренс t-PA и, вероятно, D-димера. Симпатические нервы в стенках артерий являются еще одним важным источником вызванного острым стрессом увеличения циркулирующего t-PA. Катехоламины также активируют тромбоциты путем стимуляции α_2 -адренергических рецепторов. Тромбин, который образуется во время острого психического стресса, является еще одним важным агонистом тромбоцитов [23].

Влияние глюкокортикоидов на систему свертывания крови еще недостаточно изучено. Известно, что хронический гиперкортицизм (например, синдром Кушинга) увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, вызывая неблагоприятные гемодинамические и метаболические изменения, приводящие к повышенному риску развития атеросклероза. Хорошо известно, что лечение глюкокортикоидами связано с увеличением частоты венозной тромбоэмболии, что не полностью объясняется исходным воспалительным состоянием, при котором назначаются стероиды. Показано, что хронический гиперкортицизм связан с увеличением количества тромбоцитов и их агрегации, повышением уровней VWF и FVIII в плазме и снижением маркеров фибринолитической активации, что способствует состоянию гиперкоагуляции [5].

Кортизол, по-видимому, оказывает бимодальное действие на систему свертывания крови. Согласно клиническим данным «острое» введение этого гормона снижало частоту тромбоэмболии легочной артерии у пациентов высокого риска. Можно предположить, что этот гормон действует как антикоагулянт во время «острого» стресса, но оказывает вредное прокоагулянтное действие при хроническом стрессовом воздействии. Для доказательства этого постулата необходимы дополнительные исследования [24].

Основным действием аргининового вазопрессина является поддержание осмоляльности плазмы. Однако он также высвобождается при некоторых стрессовых раздражителях совместно с активацией оси ГГНС. Известно, что этот нейропептид влияет на гемостаз главным образом за счет повышения уровней FVIII и VWF [5].

Обсуждение

Раскрытие закономерностей реагирования системы гемостаза на различные стрессорные воздействия имеет существенное значение для разработки методов эффек-

тивного предупреждения и лечения внутрисосудистого свертывания [25, 26]. Ранее И.И. Шахматовым и соавт. [22] установлено, что увеличение продолжительности воздействия стрессора приводит к росту активации свертывания крови, регистрируется гиперкоагуляция по внутреннему, а затем по внешнему пути, антикоагулянтная и фибринолитическая активность при этом последовательно снижается. В исследовании О.Н. Тихомировой и соавт. [26] выявлено, что эндотелиальную дисфункцию необходимо рассматривать в качестве связанного и потенциально важного пути, через который психосоциальный стресс реализует свое патологическое действие на сосуды.

Заключение

Таким образом, при воздействии стресса на организм человека сбалансированность в реакциях свертывающей и фибринолитической систем постепенно смещается в сторону нарастающей гиперкоагуляции, проявляется снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности, вплоть до появления в кровотоке признаков тромбообразования и угрозы развития внутрисосудистого свертывания крови [27]. Мероприятия, направленные на профилактику и лечение заболеваний у лиц, подвергающихся как острому, так и хроническому стрессу, должны учитывать роль стрессогенного фактора в развитии гиперкоагуляции, что определяет проведение комплексного контроля и динамического мониторинга системы гемостаза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

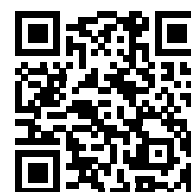
Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Koudouovoh-Tripp P, Sperner-Unterweger B. Influence of mental stress on platelet bioactivity. *World J Psychiatry*. 2012;6(2):134-47.
- Golaszewska A, Misztal T, Marcinczyk N, et al. Adrenaline May Contribute to Prothrombotic Condition via Augmentation of Platelet Procoagulant Response, Enhancement of Fibrin Formation, and Attenuation of Fibrinolysis. *Front Physiol*. 2021;12:1-15. DOI:10.3389/fphys.2021.657881
- Hoirisch-Clapauch S. Anxiety-Related Bleeding and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(7):656-61. DOI:10.1055/s-0038-1639501
- Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl. 1):S52-5. DOI:10.1016/S0049-3848(15)50444-1
- Bentur OS, Sarig G, Brenner B, Jacob G. Effects of Acute Stress on Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(07):662-8. DOI:10.1055/s-0038-1660853
- Austin AW, Patterson SM, Von Känel R. Hemoconcentration and hemostasis during acute stress: interacting and independent effects. *Ann Behav Med*. 2011;42(2):153-73. DOI:10.1007/s12160-011-9274-0
- Brenner B, Lisman T. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Physiological and Pathological Conditions. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(07):615-6. DOI:10.1055/s-0038-1666826
- Kicken CH, Miszta A, Kelchtermans H, Laat B. De Hemostasis during Extreme Exertion. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(07):640-50. DOI:10.1055/s-0038-1639502
- Poitrans VJ, Pyke KE. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: Evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(2):124-35.
- Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, et al. Stress-induced alterations in coagulation: Assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom Med*. 2012;74:288-95. DOI:10.1097/PSY.0b013e318245d950
- Zraggen L, Fischer JE, Mischler K, et al. Relationship between hemoconcentration and blood coagulation responses to acute mental stress. *Thromb Res*. 2005;115:175-83. DOI:10.1016/j.thromres.2004.08.022
- Israels SJ. CD63 associates with the alphaIIb beta3 integrin-CD9 complex on the surface of activated platelets. *Thromb Haemost*. 2001;85:134-41.
- Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;264-74. DOI:10.1038/nri2956
- Strike PC. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2004;66:492-500. DOI:10.1097/01.psy.0000130492.03488.e7
- Preckel D, von Känel R. Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease? *Heartdrug*. 2004;4:123-30.
- Koudouovoh-Tripp P, Hüfner K, Egeger J, et al. Stress Enhances Proinflammatory Platelet Activity: The Impact of Acute and Chronic Mental Stress. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;63:500-12. DOI:10.1007/s11481-020-09945-4
- Von Känel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: A biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med*. 2001;63:531-44.
- Sandrini L. Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1-26. DOI:10.3390/ijms21217818
- Arble E, Arnetz BB. Anticoagulants and the Hemostatic System: A Primer for Occupational Stress Researchers. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20):1-9. DOI:10.3390/ijerph182010626
- Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:1-11. DOI:10.1186/s12872-015-0124-z
- Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Chest*. 2013;143:1337-42.
- Шахматов И.И., Киселев В.И. Универсальные механизмы реагирования системы гемостаза на действие различных стрессоров. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;1(5):14-9 [Shakhmatov II, Kiselev VI. Universalnye mekhanizmy reagirovaniia sistemy gemostaza na deistviie razlichnykh stressorov. *Biulleten' meditsinskoi nauki*. 2017;1(5):14-9 (in Russian)].
- Austin AW, Wissmann T, Von Känel R. Stress and hemostasis: An update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:902-12. DOI:10.1055/s-0033-1357487
- Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:743-52.
- Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г. Новые представления о свертывании крови. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018;5(3):13-22 [Ataullakhanov FI, Rumyantsev AG. New insights into the blood clotting. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(3):13-22 (in Russian)]. DOI:10.17650/2311-1267-2018-5-3-13-22
- Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Ломова И.П., и др. Диагностика и профилактика гиперкоагуляционных нарушений у сотрудников МЧС России с болезнями системы кровообращения: учебно-методическое пособие. СПб.: НПО ПБ АС, 2020 [Tikhomirova OV, Zybina NN, Lomova IP, et al. Diagnostika i profilaktika giperkoagulatsionnykh narushenii u sotrudnikov MCHS Rossii s boleznyami sistemy krovoobrashcheniia: uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: NPO PB AS, 2020 (in Russian)].
- Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Старцева О.Н., Вавилова Т.В. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2017;4(4):57-65 [Zybina NN, Tikhomirova OV, Startseva ON, Vavilova TV. Integral Assessment of Plasma Hemostasis State in Chernobyl Accident Recovery Workers with Circulatory Diseases. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2017;4(4):57-65 (in Russian)]. DOI:10.25016/2541-7487-2017-0-4-57-65

Статья поступила в редакцию /
The article received: 01.03.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России

Д.С. Коробко^{✉1,2}, И.Е. Архипов¹, А.И. Прокаева¹, Е.В. Третьякова¹

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Сипонимод (Кайендра) – модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 и 5-го типа (S1P1,5), первый таргетный препарат для лечения пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом как при наличии обострений и/или активности на магнитно-резонансной томографии, так и без обострений. Препарат зарегистрирован в России в конце декабря 2020 г. Эффективность сипонимода подтверждена в крупном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы EXPAND. В данной статье приведены 3 клинических случая пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом из практики специалистов Новосибирского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы с анализом вопросов отбора для назначения сипонимода и оценкой эффективности терапии.

Ключевые слова: сипонимод, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, клинический случай

Для цитирования: Коробко Д.С., Архипов И.Е., Прокаева А.И., Третьякова Е.В. Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России. Consilium Medicum. 2023;25(2):95–100. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202229

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia. Case report

Denis S. Korobko^{✉1,2}, Ivan Ie. Arkhipov¹, Anna I. Prokaeva¹, Ekaterina V. Tret'iakova¹

¹State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Siponimod (Kajendra) is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator type 1 and 5 (S1P1,5), the first targeted agent for the treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis, both with and without exacerbations and/or activity according to magnetic resonance imaging. The drug was approved in Russia at the end of December 2020. The efficacy of siponimod was confirmed in EXPAND study, a large, randomized, double-blind phase III clinical study. This article presents three clinical cases of patients with secondary progressive multiple sclerosis from the practice of specialists of the Novosibirsk Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System with an analysis of patients' selection for siponimod treatment and an assessment of the therapy effectiveness.

Keywords: siponimod, secondary progressive multiple sclerosis, clinical case

For citation: Korobko DS, Arkhipov Ie, Prokaeva AI, Tret'iakova EV. The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(2):95–100. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202229

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся демиелинизацией и нейродегенерацией с несколькими типами течения и полиморфными клиническими проявлениями [1–3]. Заболевание чаще всего развивается у молодых (в среднем в 30 лет), активных пациентов работоспособного возраста и

при отсутствии адекватной патогенетической терапии ведет к ранней инвалидизации [4–6]. Примерно у 85% пациентов заболевание начинается с ремиттирующего типа течения РС (РРС), однако в течение 10 лет более чем у 1/2 пациентов без лечения развивается вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), в течение 25 лет – у 90% пациентов [4]. Смена типа течения на ВПРС характеризуется уменьшением ча-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Коробко Денис Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. Областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ, ассистент каф. клинической неврологии и нейрогерiatrics ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: denis.s.korobko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7938-3782

Архипов Иван Евгеньевич – врач-невролог 8-го неврологического отделения Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0003-2740-6388

Прокаева Анна Ивановна – врач-невролог 8-го неврологического отделения Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0003-2541-9302

Третьякова Екатерина Валерьевна – врач-невролог 8-го неврологического отделения Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ.

[✉]**Denis S. Korobko** – Cand. Sci. (Med.), State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk State Medical University. E-mail: denis.s.korobko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7938-3782

Ivan Ie. Arkhipov – Neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2740-6388

Anna I. Prokaeva – Neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2541-9302

Ekaterina V. Tret'iakova – Neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

стоты обострений, которые происходят преимущественно в первые 5 лет после начала прогрессирования, и возможным снижением частоты появления на магнитно-резонансной томографии (МРТ) новых контрастных очагов, однако обострения, возникающие после начала прогрессирования, оказывают значительное влияние на увеличение инвалидизации пациентов с ВПРС [7–9]. При этом длительность жизни пациентов с РС и впоследствии с ВПРС достигает 70–80 лет в настоящее время [10], что с учетом нарастающей инвалидизации [4–7] ведет к меньшему проценту работающих и социально активных пациентов с ВПРС трудоспособного возраста [11, 12]. Несмотря на высокую медицинскую и социальную значимость эффективного лечения пациентов с ВПРС, список препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, для этой группы пациентов оставался очень незначительным, что не позволяло добиться замедления прогрессирования заболевания у значительного числа пациентов с ВПРС [13]. Однако в конце декабря 2020 г. этот список расширился, в России зарегистрирован первый таргетный препарат для лечения пациентов с ВПРС – сипонимод (Кайендра), в 2021 г. включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Сипонимод – модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 и 5-го типа (S1P_{1,5}), который продемонстрировал отсутствие активности в отношении сфингозин-1-фосфатных рецепторов 3-го типа (S1P₃) [14]. S1P экспрессируется на большом разнообразии клеток человеческого организма, включая лимфоциты и нейроны [15]. Противовоспалительные эффекты сипонимода включают модуляцию рецепторов S1P₁ на T- и B-лимфоцитах, играющих ключевую роль в патогенезе РС и ВПРС, что приводит к постоянной лиганд-индуцированной интернализации рецептора. Интернализация рецепторов S1P₁ приводит к отсутствию ответа на возбуждение S1P₁ со стороны иммунных клеток, подавляя сигнал, приводящий к выходу их из лимфоидных органов и нахождению в периферической крови и ЦНС [15]. Таким образом, сипонимод снижает пул циркулирующих лимфоцитов и предотвращает их прохождение через гематоэнцефалический барьер, тем самым снижая активность воспаления в ЦНС [14, 15]. С другой стороны, сипонимод пересекает гематоэнцефалический барьер и модулирует активность астроцитов и олигодендроцитов через S1P₁ рецепторы и S1P₅ рецепторы соответственно [15, 16]. Этот нейропротективный эффект в ЦНС продемонстрирован на мышинных моделях экспериментального иммунного энцефаломиелита и, вероятно, независим от эффектов сипонимода вне ЦНС [17].

Клиническая эффективность сипонимода продемонстрирована у пациентов с ВПРС в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы EXPAND [18]. Сипонимод снижал риск прогрессирования, подтвержденного в течение 6 мес, на 26% по сравнению с плацебо. Исследование продемонстрировало снижение вероятности обострения в группе сипонимода более чем на 50% по сравнению с группой плацебо [18], что также подтверждено в анализе российской популяции пациентов в исследовании EXPAND [19], в котором сипонимод снижал риск прогрессирования, подтвержденного в течение 6 мес, на 67% по сравнению с плацебо. В то же время в российской популяции пациентов частота обострений оказалась на 61,4% ниже в группе сипонимода, чем в группе плацебо. Среди российских пациентов сипонимод снижал количество контрастных очагов по данным МРТ через 12 мес на 69,1% и на 84,1% через 24 мес. Пациенты из российской популяции являлись более молодыми, чем пациенты из общей популяции, с менее выраженной инвалидизацией, а также более выраженной воспалительной активностью РС на этапе включения в исследование, исходя из числа пациентов

с контрастными очагами на T1 ВИ и среднегодовой частоты обострений в течение 2 лет до включения в исследование. Вероятно, что среди российской популяции оказалось больше пациентов на начальном этапе ВПРС с фенотипом, при котором на фоне прогрессирования сохраняются обострения РС и свойственная им воспалительная активность, что, возможно, и обусловило большую терапевтическую выгоду от приема препарата сипонимод. Таким образом, сипонимод, воздействуя через изученные механизмы, оказывает положительное влияние на основные проявления активности ВПРС (количество обострений, радиологическую активность, прогрессирование), являющиеся определяющими для отдаленного прогноза уровня инвалидизации и трудоспособности у пациентов с ВПРС.

Профиль безопасности сипонимода определялся в исследованиях CBAF312A2304 (NCT 01665144) [18] и CBAF312A2201 (NCT 00879658) [17]. Наиболее частыми нежелательными явлениями во время терапии сипонимодом стали инфекции и инвазии [17, 18]. Следующие серьезные нежелательные явления выявлены как в группе сипонимода, так и в группе плацебо: повышение трансаминаз печени, базально-клеточная карцинома, депрессия, инфекции мочевыводящих путей, неврологические расстройства [18].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарат сипонимод (Кайендра®) показан для монотерапии взрослых пациентов с ВПРС как при наличии обострений и/или активности на МРТ, так и без обострений¹. Сразу после того, как препарат стал доступен, в начале 2021 г. проведен отбор пациентов, которым показан препарат сипонимод. Однако в связи с отсутствием препарата в ограниченных списках проведена большая работа по выбору тех пациентов, для кого назначение именно сипонимода стало приоритетным в сравнении с другими, более доступными препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), входящими в федеральную программу «14 высокозатратных нозологий».

Рассмотрим 3 клинических случая пациентов с ВПРС из практики Новосибирского центра РС и других аутоиммунных заболеваний нервной системы.

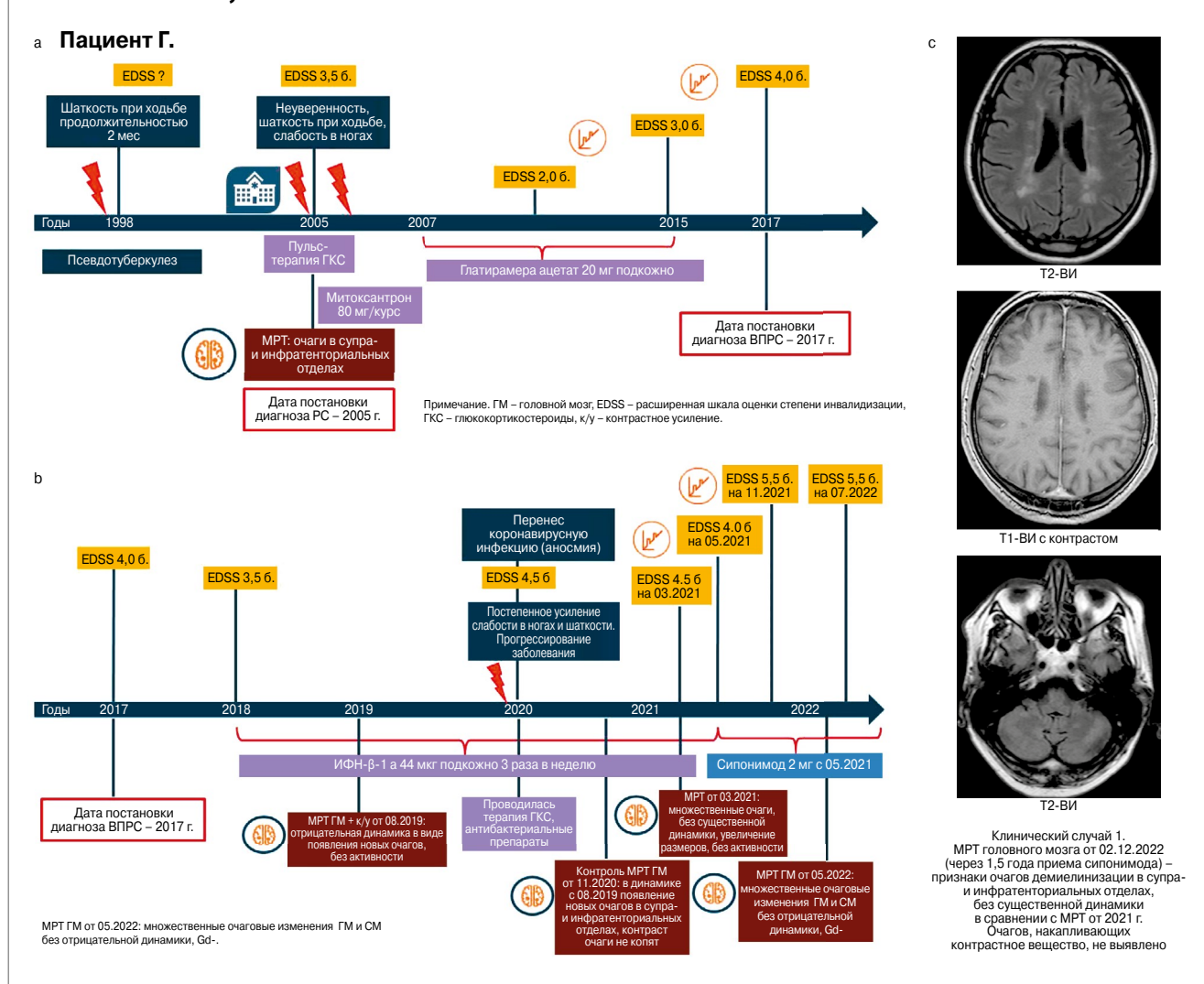
Клинический случай 1

Пациент Г., мужчина, 48 лет. Дебют в возрасте 23 лет, в 1998 г. Первый эпизод – через месяц после перенесенного псевдотуберкулеза в виде шаткости при ходьбе, продолжительностью около 2 мес, регрессировал самостоятельно, обследование не проводилось. Второе обострение – в 2005 г. – помимо шаткости и неуверенности при ходьбе беспокоила слабость в ногах, заподозрен РС, и после проведения МРТ головного мозга с контрастным усилением диагноз подтвержден. Проведен курс пульс-терапии кортикостероидами с неполным восстановлением. Менее чем через 6 мес в 2005 г. зарегистрировано еще одно обострение с двигательной симптоматикой с нарастанием балла по шкале EDSS до 3,5. Учитывая высокую активность заболевания, в том числе по данным МРТ, с нарастанием инвалидизации в исходе обострений, принято решение о проведении варианта комбинированной индукционной терапии препаратом митоксантрон² (суммарно 80 мг/курс) в сочетании с глатирамера ацетатом 20 мг в режиме ежедневных подкожных инъекций. В период с 2007 по 2014 г. состояние пациента стабильное, балл по шкале EDSS оставался 2,0. У пациента сохранялась минимальная симптоматика РС, что наряду с появлением липоатрофий в местах инъекций глатирамера ацетата привело к потере приверженности, пациент самостоятельно отменил препарат. В 2015 г. впервые зафиксировано увеличение балла EDSS до 3,0, на следующем визите в центр, который состоялся в 2017 г.,

¹Инструкция по медицинскому применению Кайендра® ЛП – 006662. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/kaiendra-85676>. Ссылка активна на 21.04.2023.

²Препарат митоксантрон не зарегистрирован в РФ для терапии РС.

Рис. 1. Клинический случай 1.



EDSS 4,0, обострений не зафиксировано. В 2017 г. диагностирован переход во вторично-прогрессирующее течение, формально уже на тот момент течение без обострений, однако принимая во внимание зафиксированную радиологическую активность в виде появления 2 новых очагов и увеличение размеров очагов на T2-взвешенных изображениях в отсутствие терапии и чтобы обосновать показание для возобновления ПИТРС, в карте пациента клинический диагноз сформулирован как «ВПРС с обострениями, активный, прогрессирование. EDSS 4,0». Назначен доступный в то время интерферон (ИФН)-β-1а 44 мкг подкожно 3 раза в неделю. С 2018 г. пациент начал прием указанного препарата, за время наблюдения обострений не зафиксировано, переносимость удовлетворительная. Состояние оставалось относительно стабильным до сентября 2020 г., когда после перенесенной новой коронавирусной инфекции отметил постепенное усиление слабости в ногах и шаткости при ходьбе, уменьшение проходимого расстояния до 300–500 м без остановок. В ноябре 2020 г. зафиксировано нарастание EDSS до 4,5 (+1 балл в сравнении с предыдущей оценкой), что подтверждено при повторном осмотре через 4 мес в марте 2021 г. По данным МРТ головного мозга от 11.2020 в сравнении с данными МРТ от 08.2019 отмечено появление новых очагов в супра-, инфратенториальных отделах, без накопления контраста (рис. 1). Таким образом, пациенту с установленным диагнозом ВПРС и зафиксированным подтвержденным прогрессированием инвалидизации за 3 мес на фоне приема препарата ИФН необходима смена ПИТРС. Учитывая отсутствие клинической активности в

виде обострений при сохранении МРТ-активности обоснован перевод пациента на сипонимод. В ходе подготовки к смене терапии выполнен весь спектр обследований согласно инструкции по медицинскому применению сипонимода. Противопоказаний не выявлено. По данным генотипирования пациент оказался быстрым метаболизатором (генотип CYP2C9*1/*1), согласно инструкции рекомендован следующий режим титрации: день 1 – 0,25 мг, день 2 – 0,25 мг, день 3 – 0,5 мг, день 4 – 0,75 мг, день 5 – 1,25 мг, день 6 и последующие – 2 мг. С мая 2021 г. пациент начал прием сипонимода, после титрации продолжает принимать поддерживающую дозу 2 мг по настоящее время. Переносимость хорошая. В гемограмме наблюдается лимфопения 2-й степени, обусловленная механизмом действия препарата. Инфекций или других побочных реакций не зарегистрировано. На плановом визите через 6 мес от инициации терапии в ноябре 2021 г. зафиксировано повышение балла EDSS до 5,5, что расценивается как реализация запущенного еще в 2020 г. прогрессирования в период, когда сипонимод еще не развил своего действия. Конечно, такое увеличение инвалидизации (+1 балл по шкале EDSS с 4,5 до 5,5) значимо влияет и на трудоспособность, и на качество жизни. В дальнейшем уже на протяжении более 12 мес от зарегистрированного увеличения балла EDSS наблюдается стабилизация состояния, обострений не зафиксировано, когнитивные функции сохранены. По данным МРТ от 02.12.2022 – без существенной динамики, без активности.

Данный клинический случай демонстрирует важность ранней постановки диагноза ВПРС и раннего назначения

таргетной терапии. **На сегодняшний день для пациентов с ВППС без обострений сипонимод является единственной зарегистрированной терапевтической опцией.** Еще на этапе назначения терапии для формирования реалистичных ожиданий у пациента необходимо обязательно обсуждать сроки наступления эффекта, каким способом будет проводиться мониторинг эффективности терапии, а также то, что даже несмотря на лечение, некоторые показатели могут ухудшаться со временем. В проект клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» 2022–2023 гг. сипонимод внесен как терапия, рекомендованная пациентам с 18 лет с ВППС с уровнем EDSS ≤ 6,5 балла с обострениями и прогрессированием инвалидизации, а также с прогрессированием инвалидизации без обострений с целью предотвращения прогрессирования РС и предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга [20].

Клинический случай 2

Пациентка Г., 64 года. Первые симптомы заболевания в виде онемения ног и области промежности, шаткости при ходьбе развились в 1996 г., в возрасте 37 лет. За медицинской помощью пациентка не обращалась, симптомы регрессировали в течение 1 мес без специфической терапии. В 2006 г. развился подобный эпизод онемения в ногах, присоединились нарушения зрения. Вновь симптомы регрессировали полностью в течение нескольких недель без лечения. В 2011 г. возникли слабость и онемение в ногах, продолжалось около 2 мес. Заподозрено течение РС, проведена пульс-терапия ГКС, после чего полностью восстановились сила и чувствительность. В 2012 г. выполнена МРТ головного мозга, диагноз подтвержден. В марте 2012 г. назначена терапия глатирамера ацетатом 20 мг в режиме ежедневных подкожных инъекций. Состояние пациентки стабилизировано, и в течение года лечения обострений РС не наблюдалось, однако в апреле 2013 г. глатирамера ацетат отменен из-за развития аллергической реакции после инъекции. С июня по ноябрь 2013 г. пациентка получала лечение ИФН-β-1b подкожно через день. Данная терапия прервана из-за грубого повышения тонуса в ногах и острой задержки мочи на фоне лечения. По результатам контрольной МРТ головного мозга в 2016 г. – демиелинизирующий процесс без признаков активности. EDSS на тот момент – 3,5 б. С 2016 г. пациентке назначен прием таблеток терифлуноמיד 14 мг ежедневно. Однако в мае 2018 г. у больной развился геморрагический цистит, вырос мышечный тонус и появились парестезии в ногах. Кроме того, пациентка сообщила о нарастании слабости в левой ноге в течение последнего года. Зафиксировано увеличение балла EDSS до 4,0. По результатам МРТ головного мозга от 2018 г. – множественные очаги демиелинизации, по сравнению с исследованием от 2016 г. – появление 1 нового очага, Gd-. МРТ шейного отдела спинного мозга от 2018 г. – очаги демиелинизации на уровне C_{III} и C_V с накоплением контрастного препарата, в динамике также отмечено увеличение размера очага на уровне C_V. МРТ грудного отдела спинного мозга от 2018 г. – очаговые изменения на уровне Th_{VI-VII}, Th_{XI}, Th_{XII}, без активности. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №5 внутривенно капельно с положительным эффектом в виде уменьшения тонуса в ногах и регресса чувствительных расстройств, но увеличения мышечной силы не наблюдалось, что позволило предположить переход во вторично-прогрессирующее течение заболевания. В течение последующих 2 лет у пациентки неоднократно рецидивировал геморрагический цистит, в связи с чем она самостоятельно отказалась от приема терифлуномида в 2020 г. С 2020 по 2021 г. ПИТРС не принимала, и за это время отмечалось постепенное уменьшение проходимого расстояния. На динамическом осмотре в марте 2021 г. подтвержден прежний балл EDSS (4,0) и, следова-

тельно, вторично-прогрессирующее течение РС. На контрольной МРТ в марте 2021 г. новых очагов в головном мозге, шейном и грудном отделах спинного мозга не выявлено, хотя отмечалось накопление контрастного препарата единичным очагом в грудном отделе спинного мозга. Схематично клинический случай представлен на рис. 2. Учитывая отсутствие обострений РС в течение последних 3 лет, прогрессирующее ухудшение функции ходьбы, сохранение активности по результатам МРТ, рассматривался перевод пациентки на ПИТРС 2-й линии – сипонимод. В ходе подготовки к смене терапии выполнен весь спектр необходимых обследований. Противопоказаний к лечению не выявлено. По данным генотипирования больная имела генотип CYP2C9*1/*1, что соответствует «быстрому метаболизатору». С декабря 2021 г. пациентка начала прием сипонимода с постепенной титрацией дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Переносимость препарата удовлетворительная. В августе 2022 г. перенесла коронавирусную инфекцию, течение нетяжелое. Контроль МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга через 1 год лечения в ноябре 2022 г. – новых очагов и накопления контрастного препарата не выявлено. В гемограмме, выполненной в октябре 2022 г., выявлена лимфопения до $0,91 \times 10^9/\text{л}$, в остальном значимых отклонений не отмечено, показатели биохимического анализа крови в норме. Спустя год лечения пациентка субъективно отметила некоторое улучшение когнитивной функции, объективно отмечено нарастание силы в ногах. Балл EDSS снизился с 4,0 до 3,5. Лечение сипонимодом продолжено.

Клинический случай 3

Пациентка Х., женщина, 43 года. Первый эпизод неврологической дисфункции отметила в 1997 г. (в возрасте 17 лет) с онемения в правой ноге в течение 1 нед, самостоятельно регрессировало. Второй эпизод – в марте 2018 г. (37 лет) в виде проводниковых расстройств чувствительности с уровня Th_{XII}, центрального тетрапареза до 4 баллов в руках, 2–3 баллов в ногах, нарушения функции тазовых органов (НФТО) по центральному типу, элементов мозжечковой динамической атаксии. Направлена в центр РС и других аутоиммунных заболеваний нервной системы в июне 2018 г., где установлен диагноз – «РС, ремиттирующее течение, затянущееся обострение, EDSS 3,5». Проведена нейрометаболическая терапия с некоторым эффектом в виде регресса НФТО. С учетом желания пациентки, сопутствующего заболевания (псориаз с 13 лет) в качестве ПИТРС выбран препарат терифлуноמיד 14 мг 1 раза в день.

В динамике – состояние стабильное с 2018 г. в течение 2 лет. В августе 2020 г. зафиксировано увеличение EDSS до 4,0. Больная отмечала постепенное ухудшение состояния в виде уменьшения проходимого расстояния, увеличения слабости в ногах. За данный период пациентка не описывала обострений РС.

При осмотре в мае 2021 г. отмечены увеличение слабости в ногах, появление НФТО по центральному типу и когнитивных нарушений, что отразилось на увеличении EDSS до 4,5. По данным нейровизуализации от марта 2021 г. – появление 1 нового очага, без признаков накопления парамагнетика. Проведен MSProDiscuss тест [21], показавший высокий риск наличия у больной прогрессирования заболевания. Пациентке пересмотрен тип течения РС, на основании 6-месячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации установлен диагноз: «ВППС без обострений, EDSS 4,5» (рис. 3). В январе 2022 г. вакцинирована против новой коронавирусной инфекции (однокомпонентной вакциной Спутник Лайт), перенесла удовлетворительно.

Согласно плану управления рисками проведено полное обследование, противопоказаний к началу терапии сипонимодом не выявлено. Учитывая генотип CYP2C9: 1*/3* (па-

Рис. 2. Клинический случай 2.

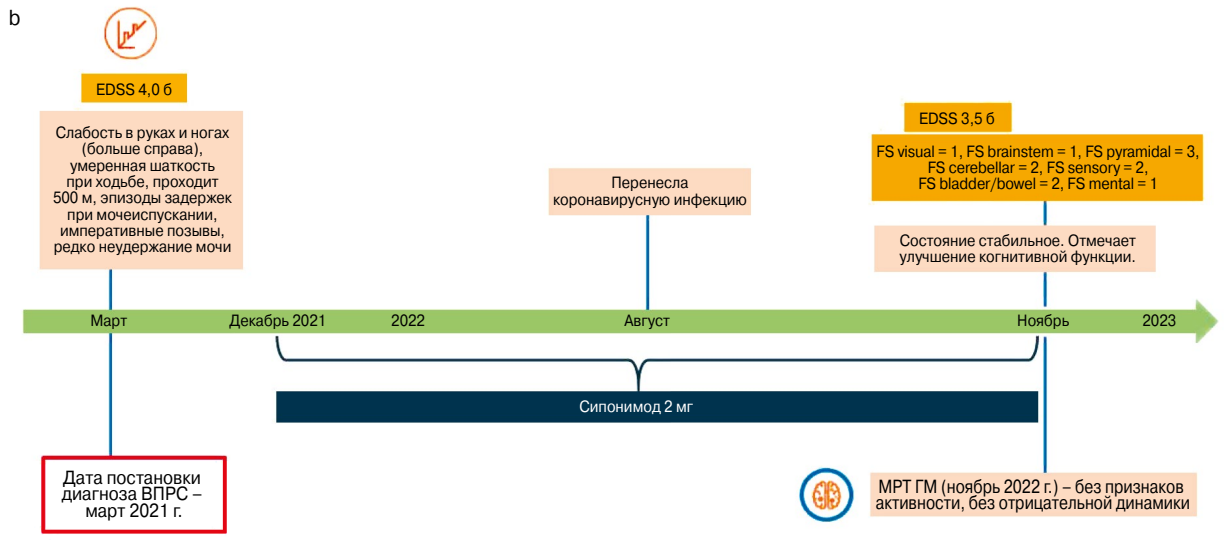
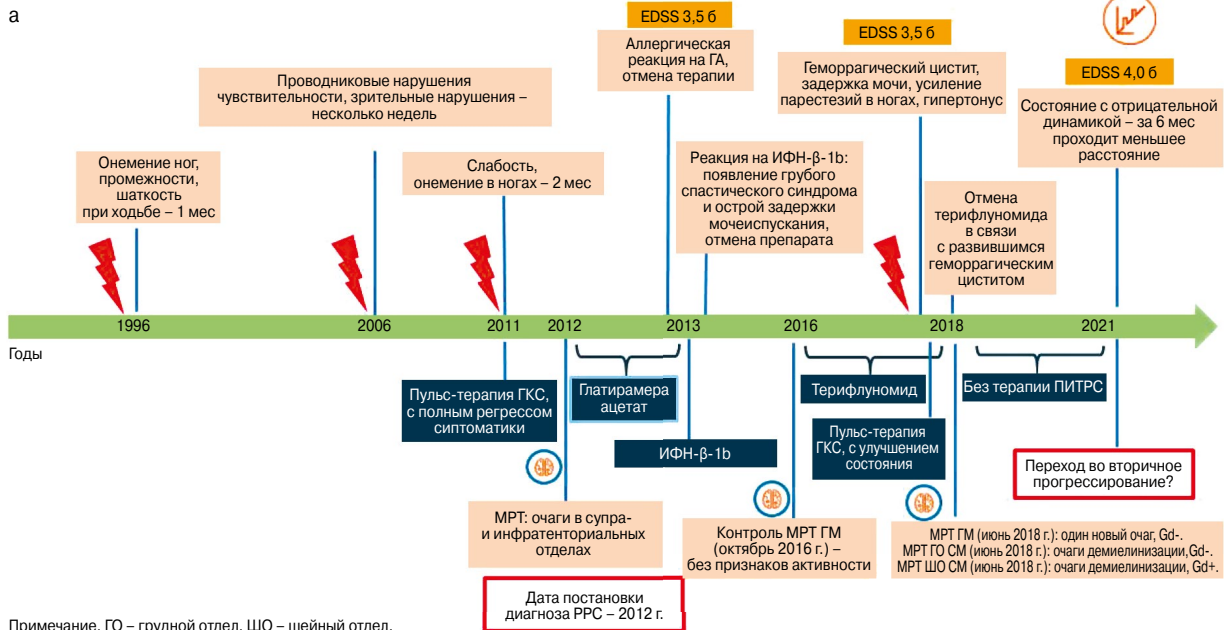
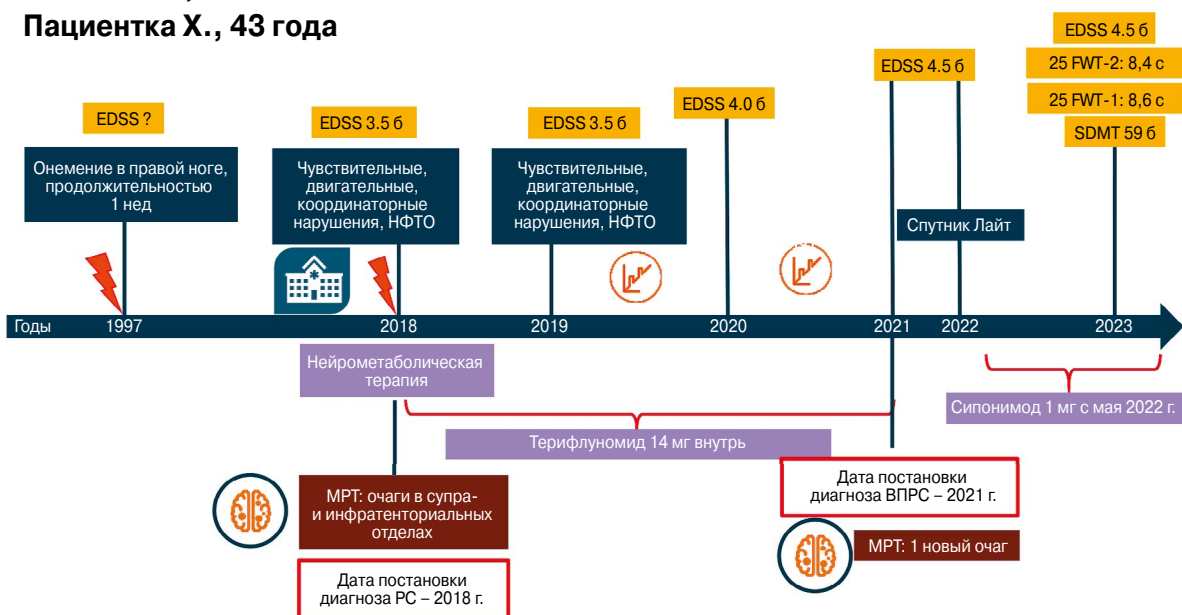


Рис. 3. Клинический случай 3.

Пациентка Х., 43 года



циентка относится к «медленным метаболизаторам»), после титрации пациентка принимает siponimod в дозе 1 мг 1 раз в день согласно инструкции. Препарат начала получать с марта 2022 г.; 26.03.2022 зафиксирована уртикарная сыпь 2 дня с последующим самостоятельным регрессом. В апреле 2022 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, по поводу которой препарат временно отменен на 2 нед. По разрешении острой респираторной вирусной инфекции с мая 2022 г. самостоятельно возобновила терапию с учетом схемы титрации.

За весь период наблюдения от начала терапии siponimодом до марта 2023 г. состояние клинически стабильно, EDSS 4,5. С целью дальнейшей оценки темпов прогрессирования на фоне терапии препаратом siponимодом оценены более чувствительные к прогрессированию РС шкалы: SDMT (устно) – 59 баллов, тест 25-футовой ходьбы: 1-я попытка – 8,6 с, 2-я попытка – 8,4 с.

Данный клинический случай демонстрирует ранний дебют РС, относительно доброкачественное его течение на протяжении с 1997 по 2018 г. без очерченных обострений. Однако, учитывая стаж заболевания, внимание врача к жалобам пациента и знание дополнительных клинических инструментов (MSProDiscuss, тест с 25-футовой ходьбой, тест с 9 колышками, SDMT) для выявления и подтверждения прогрессирования РС, назначена таргетная терапия препаратом siponимодом в соответствующей дозировке с учетом генетических особенностей системы цитохромов печени.

Заключение

Назначение препарата siponимодом рекомендуется пациентам с ВПРС с целью предотвращения обострений, радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и замедления прогрессирования. Однако наибольшую терапевтическую выгоду от лечения препаратом siponимодом получают пациенты с активным ВПРС, т.е. пациенты с наличием радиологической и/или клинической активности (обострение) в течение 2 лет до назначения лечения препаратом siponимодом. Предикторами лучшего ответа на терапию являются: более низкая инвалидизация, более молодой возраст, меньшая длительность заболевания. При соблюдении этих параметров при выборе пациента с ВПРС на терапию препаратом siponимодом можно достичь максимального результата от лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389(10076):1357-66. DOI:10.1016/s0140-6736(16)31320-4
2. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2016;aww258. DOI:10.1093/brain/aww258
3. Larochelle C, Uphaus T, Prat A, Zipp F. Secondary Progression in Multiple Sclerosis: Neuronal Exhaustion or Distinct Pathology? *Trends Neurosci*. 2016;39(5):325-39. DOI:10.1016/j.tins.2016.02.001
4. Weinschenker B, Bass B, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1989;112(1):133-46. DOI:10.1093/brain/112.1.133
5. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-7. DOI:10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe
6. Gholipour T, Healy B, Baruch N, et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(23):1996-2001. DOI:10.1212/WNL.0b013e31821e559d
7. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;84(1):81-8. DOI:10.1212/WNL.0000000000001094
8. Frischer J, Weigand S, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78(5):170-21. DOI:10.1002/ana.24497
9. Zhao Y, Petkau A, Traboulsee A, et al. Does MRI lesion activity regress in secondary progressive multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2010;16(4):434-42. DOI:10.1177/1352458509359726
10. Lunde H, Assmus J, Myhr K, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):621-5. DOI:10.1136/jnnp-2016-315238
11. Gross H, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-57. DOI:10.2147/ndt.s132079
12. Dorstyn D, Roberts R, Murphy G, Haub R. Employment and multiple sclerosis: A meta-analytic review of psychological correlates. *J Health Psychol*. 2017;24(1):38-51. DOI:10.1177/1359105317691587
13. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(3):56. DOI:10.3390/biomedicine7030056
14. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a Potent and Selective S1P Receptor Modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(3):333-7. DOI:10.1021/ml300396r
15. Gergely P, Nüeslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-47. DOI:10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x
16. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1). DOI:10.1186/s12974-016-0686-4
17. Kappos L, Li DK, Stüve O, et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1089. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.1451
18. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, F et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-73. DOI:10.1016/s0140-6736(18)30475-6
19. Евдосенко Е.П., Неофидов Н.А., Бахтиярова К.З., и др. Эффективность и безопасность siponимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвып. 2019;119(10-2):110-9 [Ievdoshenko IeP, Neofidov NA, Bakhtiarova KZ, et al. Effektivnost' i bezopasnost' siponimoda u patsientov s vtorichno-progressivuiushchim rasseinnyim sklerozom v rossiiskoi populiatsii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. Spetsvyp. 2019;119(10-2):110-9 (in Russian)].
20. Проект клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» (РФ) 2022–2023. Режим доступа: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/> Ссылка активна на 27.03.2023 [Draft clinical guidelines "Multiple sclerosis" (RF) 2022–2023. Available at: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/> Accessed: 27.03.2023 (in Russian)].
21. Волков А.И., Попова Е.В. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7 вып. 2):43-7 [Volkov AI, Popova EV. New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss questionnaire. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2020;120(7-2):43-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012007243

Статья поступила в редакцию /
The article received: 12.04.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Торсионная дистония 30-го типа. Клиническое наблюдение

А.Ш. Латыпов, С.В. Котов, Е.В. Проскурина, О.П. Сидорова[✉], Е.С. Новикова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай 58-летней пациентки с дистонией 30-го типа (OMIM619291), выявленной с помощью полногеномного секвенирования с исследованием ядерной и митохондриальной ДНК. Определен ранее не описанный в литературе вариант rs778751388 в гетерозиготном состоянии в экзоне 2 из 24 гена *VPS16*, приводящий к аминокислотной замене p.Cys36A4rg. Изменение ДНК (HG38) (изменение белка) – 20:g.2859771T>C ENST00000380445.8:c.106T>C ENSP00000369810.3:p.Cys36Arg. У пациентки заболевание началось достаточно поздно, на 4-м десятилетии жизни, со спастической кривошеи. В последующем отмечались распространение патологического процесса с вовлечением мышц шеи, правой верхней конечности, затем правой нижней конечности, миоклонии правой кисти и тремор правой нижней конечности. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения в виде повышения уровня лактата в крови до и после нагрузки углеводами. Также выявлено снижение активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови: сукцинатдегидрогеназы, фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий, α-глицерофосфатдегидрогеназы, участвующей в жировом обмене митохондрий, глутаматдегидрогеназы (обмен аминокислот в митохондриях). Уровень лактатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови у больной повышен. Выявленные вторичные митохондриальные нарушения могут быть показанием для назначения энерготропных препаратов наряду с препаратами леводопы и агонистами дофаминергических рецепторов. В представленном наблюдении можно утверждать аутосомно-доминантное наследование, так как у больной имеется характерная клиническая картина заболевания и выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене *VPS16*.

Ключевые слова: дистония 30-го типа, митохондриальные нарушения, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, α-глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа

Для цитирования: Латыпов А.Ш., Котов С.В., Проскурина Е.В., Сидорова О.П., Новикова Е.С., Василенко И.А., Кассина Д.В. Торсионная дистония 30-го типа. Клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2023;25(2):102–104. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202222

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Torsion dystonia type 30. Clinical observation. Case report

Artur Sh. Latypov, Sergey V. Kotov, Elena V. Proskurina, Olga P. Sidorova[✉], Ekateina S. Novikova, Irina A. Vasilenko, Darya V. Kassina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

A 58-year-old patient with type 30 dystonia (OMIM619291) detected by genome-wide sequencing was described. A variant of rs778751388, not previously described in the literature, has been identified in the heterozygous state in exon 2 of 24 of the *VPS16* gene, leading to the amino acid substitution of P.Cys36A4rg. DNA change (HG38)(protein change) – 20:g.2859771T>C ENST00000380445.8:c.106T>C ENSP00000369810.3:p.Cys36Arg. The patient's disease began quite late, in the 4th decade of life, with spastic torticollis. Subsequently, the spread of the pathological process involving the muscles of the neck, the right upper limb, then the right lower limb, myoclonia of the right hand and tremor of the right lower limb was noted. Secondary mitochondrial disorders were revealed in the form of an increase in the level of lactate in the blood before and after loading with carbohydrates. A decrease in the activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes was also revealed: succinate dehydrogenase, an enzyme of the mitochondrial respiratory chain complex II; α-glycerophosphate dehydrogenase involved in mitochondrial fat metabolism; glutamate dehydrogenase (amino acid metabolism in mitochondria). The level of lactate dehydrogenase in peripheral blood lymphocytes in the patient was elevated. The identified secondary mitochondrial disorders may be an indication for the appointment of energotropic medicines along with levodopa drugs and dopaminergic receptor agonists. In the presented observation, it can be argued about autosomal dominant inheritance, since the patient has a characteristic clinical picture of the disease and a mutation in the heterozygous state in the *VPS16* gene was detected.

Keywords: type 30 dystonia, mitochondrial disorders, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, α-glycerophosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase

For citation: Latypov ASH, Kotov SV, Proskurina EV, Sidorova OP, Novikova ES, Vasilenko IA, Kassina DV. Torsion dystonia type 30. Clinical observation. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(2):102–104. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202222

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Сидорова Ольга Петровна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та совершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN-код: 9828-2653

Латыпов Артур Шамилович – канд. мед. наук, зав. медико-генетическим центром ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: a.latypov@monikiweb.ru; ORCID: 0009-0006-0064-0448; SPIN-код: 8397-8862

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии фак-та совершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317; SPIN-код: 9828-2653

Проскурина Елена Валерьевна – зав. центром орфанных болезней ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0009-0002-4865-433X; SPIN-код: 8105-7528

[✉]**Olga P. Sidorova** – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN code: 9828-2653

Artur Sh. Latypov – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: a.latypov@monikiweb.ru; ORCID: 0009-0006-0064-0448; SPIN code: 8397-8862

Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-8706-7317; SPIN code: 9828-2653

Elena V. Proskurina – Head of the Orphan Diseases, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0009-0002-4865-433X; SPIN code: 8105-7528

Введение

Дистония-30 (DYT30) является аутосомно-доминантным неврологическим заболеванием, начинающимся в первые десятилетия жизни. У пациентов наблюдается оромандибулярная, шейная, бульбарная дистония или дистония верхних конечностей и обычно – медленное прогрессирующее до генерализованной дистонии. Некоторые пациенты могут потерять способность передвигаться. У подгруппы пациентов также могут быть когнитивные нарушения, включая умеренную умственную отсталость или психиатрические проявления.

D. Steel и соавт. (2020 г.) [1] сообщили о 19 пациентах из 14 неродственных семей европейского происхождения с DYT30. У пациентов в возрасте от 17 до 69 лет наблюдалась прогрессирующая дистония с ранним началом в среднем возрасте 12 лет (от 3 до 50). Начальные признаки включали оромандибулярное, бульбарное, шейное и верхнее поражение конечностей, а также затруднение речи, дисфонию и писчий спазм. У большинства пациентов развилась генерализованная дистония, хотя только 16% потеряли способность к самостоятельному передвижению. Примерно у 1/3 пациентов отмечена легкая или умеренная умственная отсталость и/или психиатрические проявления, включая расстройства настроения, импульсивность. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной у 4 пациентов, выявлена генерализованная церебральная атрофия, изменение в базальных ганглиях и среднем мозге. Также обнаружены некоторые признаки отложения железа.

У 19 пациентов из 14 неродственных семей с DYT30 D. Steel и соавт. (2020 г.) выявили гетерозиготные мутации с нарушением функции в гене *VPS16*. Мутации, которые обнаружены с помощью секвенирования экзона, отсутствовали в базе данных gnomAD, за исключением 1 (R635X), которая обнаружена 1 раз (1 из 248 918 аллелей). Выявлено 4 мутации со сдвигом рамки, 3 нонсенс-мутации и 3 мутации в месте сплайсинга; у 1 пациента – микроделеция *de novo* в гене *VPS16*. Четыре мутации унаследованы от родителя с симптомами заболевания и 4 – от здорового родителя, что соответствует неполной пенетрантности. Характер наследования у остальных пациентов неизвестен.

H. Pott и соавт. (2021 г.) [2] сообщили о 42-летнем немецком мужчине с DYT30. В возрасте 16 лет у него развился правосторонний писчий спазм, который прогрессировал с вовлечением языка, глотки, шеи и туловища, сопровождаясь миоклоническими подергиваниями. Ноги не затронуты. У него отсутствовали когнитивные нарушения, и на МРТ головного мозга отмечен легкий неспецифический глиоз.

У пациента выявлена гетерозиготная мутация со сдвигом рамки считывания в гене *VPS16* (608550.0005). Мутация обнаружена путем прямого секвенирования по Сэнгеру.

L. Li и соавт. (2021 г.) [3] сообщили о 28-летней китайке с ранним началом мультифокальной дистонии. В 11 лет у нее развилась кривошея, но в 8 лет у нее уже отмечен тремор нижних конечностей. Дистония прогрессировала, развились орофациальная дискинезия, бульбарная дистония и дистония нижних конечностей. Отмечались дисфония и затруднение глотания. У пациентки выявили гетерозиготную мутацию со сдвигом рамки считывания в гене *VPS16*

(Arg643fsTer). Вариант, который обнаружен с помощью секвенирования всего экзона и подтвержден секвенированием Сэнгера, унаследован от ее здорового отца, что указывает на неполную пенетрантность.

Также описана семья с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания. У 5 членов многопоколенной китайской семьи с аутосомно-рецессивным наследованием дистонии 30-го типа X. Cai и соавт. (2016 г.) [4] идентифицировали гомозиготную миссенс-мутацию в гене *VPS16* (N52K; 608550.0006). Мутация обнаружена с помощью комбинации картирования гомозиготности и секвенирования всего экзона и подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Клинический случай

Больная Б. 59 лет обратилась с жалобами на дрожание в правой руке и ноге, головы, головную боль распирающего характера. Заболела в возрасте 39 лет, когда на фоне эмоционального стресса возникли насильственные движения головы по типу «нет-нет», через 1 мес – поворот головы вправо. Диагностирована спастическая кривошея. Постепенно развивалась скованность в правой половине тела, сначала в руке, потом в ноге. Затем развилось дрожание в правой руке, потом в ноге. При чрезмерном мышечном напряжении может тормозиться речь. Назначены препараты леводопы и агониста дофаминовых рецепторов.

В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы без очаговой симптоматики. Легкий поворот головы вправо. Мышечный тонус в правых конечностях повышен по экстрапирамидному типу. Тремор головы по типу «нет-нет». Крупноразмашистые насильственные движения по типу миоклоний в правой кисти, тремор правой нижней конечности. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга устойчива. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполняла точно.

На МРТ головного мозга – в левой лобной доле имеется субкортикальный очаг демиелинизации дистрофического характера. Церулоплазмин – 58 мг/дл (в норме 22–60 мг/дл). Медь в суточной моче – 5,3 мкг/сут (в норме до 45 мкг/сут). Лактат в крови до еды – 2,5 ммоль/л (в норме до 2,2 ммоль/л). Проведено количественное цитохимическое определение активности ферментов в лимфоцитах периферической крови по методу A. Perse в модификации Р.П. Нарциссова [5]: активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – 16 гранул/лимфоцит (в норме 18,5–19 гранул/лимфоцит), α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) – 6,1 гранул/лимфоцит (в норме 9–12 гранул/лимфоцит), глутаматдегидрогеназы – 5,9 гранул/лимфоцит (в норме 9–12 гранул/лимфоцит), лактатдегидрогеназы – 19,9 гранул/лимфоцит (в норме 10–17 гранул/лимфоцит).

Проведено полногеномное секвенирование с исследованием ядерной и митохондриальной ДНК. Выявлен ранее не описанный в литературе вариант rs778751388 в гетерозиготном состоянии в экзоне 2 из 24 гена *VPS16*, приводящий к аминокислотной замене p.Cys36A4rg. Изменение ДНК (HG38)(изменение белка) – 20:g.2859771T>C ENST00000380445.8:c.106T>C ENSP00000369810.3:p.Cys36Arg. Глубина прочтения не менее 30x. Патогенные варианты в гене

Новикова Екатерина Сергеевна – мл. науч. сотр. отд-ния неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: novikovaekserg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6004-9111; SPIN-код: 7300-0301

Василенко Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. лаб. биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN-код: 6611-9990

Кассина Дарья Валерьевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаб. фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vertebra1496@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6759-9121; SPIN-код: 9361-0908

Ekateina S. Novikova – Res. Assist., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: novikovaekserg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6004-9111; SPIN code: 7300-0301

Irina A. Vasilenko – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN code: 6611-9990

Darya V. Cassina – Res. Officer, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vertebra1496@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6759-9121; SPIN code: 9361-0908

VPS16 приводят к развитию дистонии, тип 30 (OMIM619291). В митохондриальном геноме изменений не выявлено.

У данной пациентки заболевание началось достаточно поздно, на 4-м десятилетии жизни, со спастической криповоши. В последующем отмечалось распространение патологического процесса с вовлечением мышц шеи, правой верхней конечности, затем правой нижней конечности. В течение 20 лет заболевание медленно прогрессировало.

Течение болезни у описанной нами пациентки напоминает случай, описанный L. Li и соавт. (2021 г.) [3]. В то же время у нашей пациентки отмечены гиперкинезы – крупноразмашистые движения в правой кисти по типу миоклоний, как у больного, описанного H. Pott и соавт. (2021 г.) [2].

У больной выявлены вторичные митохондриальные нарушения в виде повышения уровня лактата в крови до и после нагрузки углеводами. Также определено снижение активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови. Снижена активность СДГ, фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий, а также активность α -ГФДГ, участвующей в жировом обмене митохондрий. Снижена активность глутаматдегидрогеназы (обмен аминокислот в митохондриях). Уровень лактатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови у больной повышен. Изменение активности СДГ является показанием для назначения энерготропного препарата идебенона, который является аналогом природного вещества коэнзима Q_{10} , но в отличие от него легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Также может быть назначен препарат карнитина, учитывая снижение активности α -ГФДГ.

В представленном наблюдении можно утверждать аутосомно-доминантное наследование, так как у больной имеется характерная клиническая картина заболевания и выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене VPS16.

Заключение

Таким образом, представлено новое наблюдение пациентки с дистонией 30-го типа, обусловленной ранее не описанной мутацией в гене VPS16, которую удалось выявить с помощью секвенирования генома. Заболевание дебютировало сравнительно поздно (в 39 лет) для данной формы дистонии. В клинической картине сочетаются дистония, миоклонии, экстрапирамидное повышение мышечного тонуса в правых конечностях. Заболевание медленно прогрессирует. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения, что может быть показанием для назначения энерготроп-

ных препаратов наряду с препаратами леводопы и агонистами дофаминергических рецепторов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

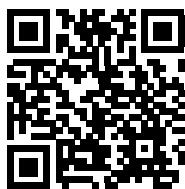
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Steel D, Zech M, Zhao C, et al. Loss-of-function variants in HOPS complex genes VPS16 and VPS41 cause early onset dystonia associated with lysosomal abnormalities. *Ann Neurol.* 2020;88:867-77. DOI:10.1002/ana.25879
2. Pott H, Bruggemann N, Reese R, et al. Truncating VPS16 mutations are rare in early onset dystonia. *Ann Neurol.* 2021;89:625-6. DOI:10.1002/ana.25990
3. Li LX, Jiang LT, Liu Y, et al. Mutation screening of VPS16 gene in patients with isolated dystonia. *Parkinsonism Relat Dis.* 2021;83:63-5. DOI:10.1016/j.parkreldis.2020.12.014
4. Cai X, Chen X, Wu S, et al. Homozygous mutation of VPS16 gene is responsible for an autosomal recessive adolescent-onset primary dystonia. *Sci Rep.* 2016;6:25834. DOI:10.1038/srep25834
5. Котов С.В., Сидорова О.П., Бородастая Е.В. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии. *Нервно-мышечные болезни.* 2019;9(3):22-31 [Kotov SV, Sidorova OP, Borodataya EV. Mitochondrial disorders in neuromuscular pathology. *Neuromuscular Diseases.* 2019;9(3):22-31 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2019-9-3-22-31

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCOR.RU

Сравнение результатов применения гликозаминогликан-пептидного комплекса в качестве монотерапии и в комбинации с диацереином для лечения остеоартрита коленного сустава в условиях реальной клинической практики

А.Е. Каратеев^{✉1}, Е.Ю. Полищук¹, А.С. Потапова¹, Е.В. Матьянова¹, Е.С. Филатова¹, С.И. Глухова¹, А.М. Лила^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Комбинированное применение медленнодействующих симптоматических средств (хондропротекторов) представляется перспективным направлением повышения эффективности терапии остеоартрита (ОА).

Цель. Сравнить результаты применения комбинации гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК) и диацереина с монотерапией ГПК при лечении ОА коленного сустава в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен статистический анализ данных, полученных в ходе наблюдательного неинтервенционного исследования. Исследуемую группу составили 9190 пациентов с ОА, 69,0% женщин, возраст 60,9±11,4, с умеренной/выраженной болью (≥4 по числовой рейтинговой шкале 0–10). Из них 6199 получали комбинацию ГПК (Румалон[®], не менее 20 внутримышечных инъекций на курс) + диацереин (Диафлекс Ромфарм[®]) 100 мг/сут, 2991 – монотерапию ГПК. Оценивались динамика боли при движении, в покое и ночью, общая оценка состояния здоровья (по числовой рейтинговой шкале 0–10), число пациентов с уменьшением боли ≥50% от исходного уровня, оценка больными результата лечения по шкале 0–5, снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах через 2 мес после начала терапии.

Результаты. Положительная динамика клинических показателей оказалась выше у пациентов, получавших комбинацию ГПК + диацереин, в сравнении с монотерапией ГПК: снижение боли при движении составило 3,1±1,5 и 2,6±1,3, в покое – 1 [0; 2] и 1 [0; 1], ночью 2 [1; 4] и 2 [1; 3], общая оценка состояния здоровья 3,7±1,7 и 3,2±1,8 соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). Число больных с уменьшением боли ≥50% составило 66,0 и 60,0% ($p < 0,001$), оценка результатов лечения «хороший» или «отличный» – 62,1 и 42,9% ($p < 0,001$), снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах у 60,9 и 57,1% ($p = 0,001$) пациентов соответственно.

Заключение. Терапевтический результат применения комбинации ГПК + диацереин у больных ОА статистически достоверно выше, чем монотерапии ГПК.

Ключевые слова: остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, диацереин, комбинация, эффективность, безопасность

Для цитирования: Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Потапова А.С., Матьянова Е.В., Филатова Е.С., Глухова С.И., Лила А.М. Сравнение результатов применения гликозаминогликан-пептидного комплекса в качестве монотерапии и в комбинации с диацереином для лечения остеоартрита коленного сустава в условиях реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2023;25(2):105–112. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202135 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉***Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

Полищук Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний отд. воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5103-5447

Потапова Алена Сергеевна – врач-ревматолог отд. ния специализированной медицинской помощи консультативно-диагностического центра ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-8627-5341

Матьянова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита отд. воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-2135-5524

Филатова Екатерина Сергеевна – ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний отд. воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-2475-8620

Глухова Светлана Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. медицинских и социальных проблем ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6068-3080

✉ **Andrey E. Karateev** – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

Elena Iu. Polishchuk – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-5103-5447

Alena S. Potapova – Rheumatologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-8627-5341

Elena V. Matyanova – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Ekaterina S. Filatova – Senior Res. Officer, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-2475-8620

Svetlana I. Glukhova – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Aleksander M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Outcomes of the use of the glycosaminoglycan-peptide complex as monotherapy and in combination with diacerein for the treatment of knee osteoarthritis in real-world practice

Andrey E. Karateev^{✉1}, Elena Iu. Polishchuk¹, Alena S. Potapova¹, Elena V. Matyanova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Svetlana I. Glukhova¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Slow-acting symptomatic agents (chondroprotectors) in osteoarthritis (OA) combined therapy is a promising approach.

Aim. To compare the real-world results of combined therapy with glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) and diacerein with GPC monotherapy in treating knee OA.

Materials and methods. Statistical analysis of the data obtained during the observational, non-interventional study was conducted. The study group included 9190 patients with OA, 69.0% females, age 60.9±11.4, with moderate/severe pain (≥4 using a 0–10 numerical rating scale). Of these, 6199 received a combination of GPC (Rumalon®, at least 20 intramuscular injections per course) + diacerein (Diaflex Rompharm) 100 mg/day, and 2991 patients received GPC monotherapy. The following indicators were evaluated: the change of pain during movement, at rest, and at night, the overall health assessment (using a 0–10 numerical rating scale), the number of patients with a pain reduction of ≥50% from the baseline, the patient's assessment of the treatment result using a 0–5 scale, a decrease in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs 2 months after the start of therapy.

Results. The improvement of clinical indicators was more significant in patients who received a combination of GPC + diacerein, compared with GPC monotherapy: the decrease in pain during movement was 3.1±1.5 and 2.6±1.3, at rest – 1 [0; 2] and 1 [0; 1], at night 2 [1; 4] and 2 [1; 3], the overall health assessment was 3.7±1.7 and 3.2±1.8, respectively (for all indicators $p < 0.001$). The percentage of patients with a ≥50% reduction in pain was 66.0 and 60.0% ($p < 0.001$), the assessment of treatment results was "good" or "excellent" in 62.1 and 42.9% ($p < 0.001$), a decrease in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs was reported in 60.9 and 57.1% ($p = 0.001$) of patients, respectively.

Conclusion. The therapeutic effect of the combination of GPC + diacerein in patients with OA is significantly higher than that of GPC monotherapy.

Keywords: osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, diacerein, combination, efficacy, safety

For citation: Karateev AE, Polishchuk Elu, Potapova AS, Matyanova EV, Filatova ES, Glukhova SI, Lila AM. Outcomes of the use of the glycosaminoglycan-peptide complex as monotherapy and in combination with diacerein for the treatment of knee osteoarthritis in real-world practice. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):105–112. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202135

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, характеризующееся снижением толерантности к механическому стрессу, хронической болью и прогрессирующим нарушением функции [1]. По данным метаанализа 8 популяционных исследований, участниками которых стали более 10 млн жителей различных регионов Земли, распространенность ОА у лиц старше 40 лет составляет 16,1%; согласно расчетам глобальное число пациентов с этим заболеванием на 2020 г. достигло 654,1 млн человек [2].

Согласно актуальным международным и российским рекомендациям терапия ОА основывается на комплексном применении медикаментозных и немедикаментозных методов, направленных на контроль основных симптомов, замедление структурных изменений, а также медицинскую и социальную реабилитацию [1, 3].

Принципиально важную роль здесь играет применение медленнодействующих симптоматических средств (МДСС) или, в международных публикациях – SYSDAOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), способных уменьшать выраженность боли и замедлять деструкцию суставов [1]. По заключению международной группы экспертов, представленному в 2022 г., комбинированное применение МДСС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и локальной инъекционной терапией глюкокортикоидами и препаратами гиалуроновой кислоты представляется наиболее эффективной стратегией терапии ОА [4].

Несомненными достоинствами МДСС являются благоприятный профиль переносимости и возможность его назначения пациентам с коморбидными заболеваниями. Этот факт подтверждает метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований, представленный G. Nonvo и соавт. [5], – при использовании хондроитина,

глюкозамина, неомыляемых соединений авокадо и сои риск серьезных осложнений не превышал аналогичного риска для плацебо.

Среди МДСС следует выделить инъекционный препарат, содержащий гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) и пероральный диацереин. Оба этих лекарственных средства доказали хороший терапевтический потенциал и низкую частоту нежелательных реакций (НР) и широко используются в российской клинической практике [6, 7].

Однако симптоматическое действие МДСС развивается не сразу, поэтому рядом экспертов обсуждается целесообразность совместного назначения различных препаратов из этой группы. Учитывая, что МДСС имеют разный механизм действия и фармакокинетику, их комбинация может обеспечить более выраженный обезболивающий эффект, чем монотерапия. Это подтверждает серия исследований, в которых оценивалось совместное использование препаратов, содержащих глюкозамин, хондроитин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, куркумин и метилсульфонилметан [8–12].

Недавно представлены результаты двух работ, демонстрирующих более высокий терапевтический результат при комбинированном лечении ГПК и диацереином у пациентов с ОА, – открытое 10-месячное рандомизированное контролируемое исследование и 12-недельное наблюдательное исследование, выполненное в условиях реальной клинической практики [13, 14].

В последнее время применение комбинации ГПК и диацереина как действенный метод повышения эффективности терапии ОА активно внедряется в рутинную работу практикующих врачей. Так, в ходе анализа, проведенного компанией-производителем, получена информация о 6199 курсах комбинированной терапии этими препара-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=9190)

Параметры	Значения
Пол, женщины:мужчины, %	69,0:31,0
Возраст, лет (M±σ)	60,9±11,4
Лица ≥65 лет, %	36,0
ИМТ, кг/м ² (M±σ)	28,4±4,8
ИМТ≥30 кг/м ² , %	31,4
Длительность болезни (лет), Me [25; 75-й перцентиль]	6,0 [3,0; 10,0]
Длительность болезни более 5 лет, %	50,4
Рентгенологическая стадия (по Kellgren–Lawrence), %:	
1	14,2
2	59,8
3	25,3
4	0,7
Другая скелетно-мышечная патология, %:	
ОА тазобедренного сустава	31,6
ОА суставов кистей	23,6
Хроническая боль в плече	13,7
Хроническая боль в спине	42,5
Бболь в области большого вертела бедренной кости	5,9
Эпикондилит	4,7
Плантарный фасциит	6,3
Коморбидность:	
язвенный анамнез	7,9
гипертоническая болезнь	39,5
ишемическая болезнь сердца	13,5
инфаркт миокарда	3,4
ишемический инсульт	2,0
хроническая болезнь почек	4,9
СД	19,7
Курение, %	14,4

тами при ОА коленного сустава (КС). В этот же период получены данные о результатах 2991 законченного курса монотерапии ГПК при ОА КС. Это позволило сопоставить результаты комбинированной терапии ГПК и диацереином и монотерапии ГПК при лечении ОА КС в реальной клинической практике.

Цель исследования – сравнить результаты применения комбинации ГПК + диацереин и монотерапии ГПК у пациентов с ОА КС в течение 2 мес.

Материалы и методы

Проведен анализ данных, полученных в ходе неинтервенционного наблюдательного исследования применения ГПК и диацереина при ОА КС в реальной амбулаторной практике.

Материалом для настоящего анализа стали 9190 анонимных исследовательских карт, полученных в ходе пост-регистрационного исследования, в которые внесена информация о результатах применения комбинации ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®), а также монотерапии ГПК у пациентов с ОА КС.

Критериями включения являлись:

- диагноз ОА КС, установленный лечащим врачом на основании критериев, рекомендованных Ассоциацией ревматологов России [15];
- умеренная или выраженная боль при движении в пораженных КС (≥4 по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ, где 0 – отсутствие боли, 10 – максимально выраженная боль);

- законченный курс терапии ГПК (не менее 20 внутримышечных инъекций по 1,0 мл через день) в комбинации с пероральным приемом диацереина (50 мг 2 раза в день) на протяжении не менее 2 мес или курс монотерапии ГПК (не менее 20 внутримышечных инъекций по 1,0 мл через день);

- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Клиническая характеристика общей исследуемой группы представлена в табл. 1. Среди пациентов преобладали женщины старшей возрастной группы (более 1/3 составили лица 65 лет и старше) с длительностью болезни не менее 3 лет, со 2 и 3-й рентгенологической стадией ОА КС, наличием множественной скелетно-мышечной патологии (в том числе ОА другой локализации) и различными коморбидными заболеваниями, преимущественно гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Исходно 76% пациентов регулярно (не реже 2–3 раз в неделю) принимали НПВП.

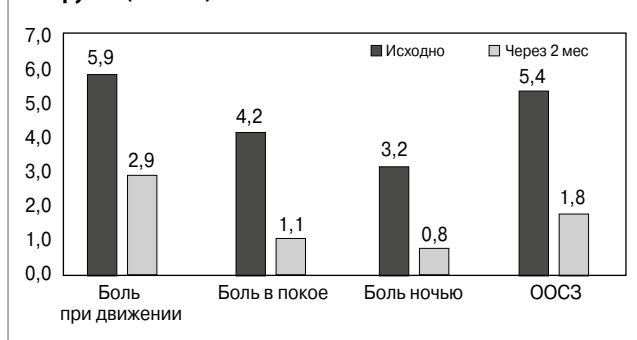
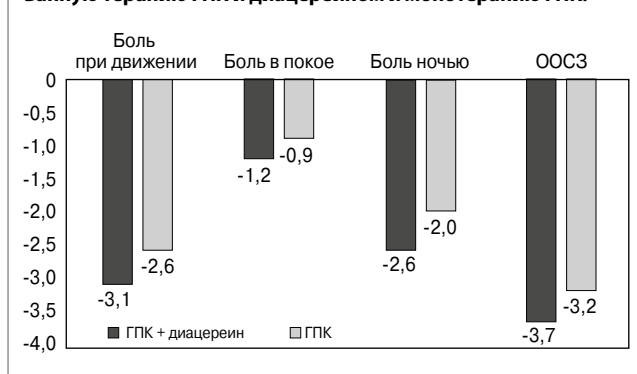
Оценка эффективности терапии проводилась через 2 мес по следующим параметрам:

- динамика боли при движении, в покое и ночью (ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие боли, 10 – максимально выраженная боль);
- общая оценка состояния здоровья – ООСЗ (ЧРШ 0–10, где 0 – отличное самочувствие, 10 – максимально плохое самочувствие);
- число пациентов с хорошим ответом на лечение (снижение интенсивности боли и ООСЗ≥50% от исходного уровня);
- наличие синовита, болезненности при пальпации, энтезита, невропатического компонента боли (описание боли как «жгучей», «холодящей», «как удар током»);
- оценка результатов лечения пациентом по шкале Ликерта 1–5 (1 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – отличный эффект);
- потребность в регулярном приеме НПВП.

Проведено сравнение эффективности терапии у пациентов, получавших комбинированную терапию ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®) и монотерапию ГПК (Румалон®).

Также проводился анализ влияния ряда факторов, таких как пол, возраст ≥65 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м², очень сильная исходная боль (ЧРШ≥7), наличие синовита, невропатического компонента боли, 3–4-й рентгенологической стадии ОА, длительности ОА≥5 лет и СД 2, на достижение хорошего результата лечения (уменьшение боли при движении ≥50% от исходного уровня).

Для создания компьютерной базы данных использована программа Microsoft Excel. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения (M±σ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с соответствующим интерквартильным интервалом – Me [25; 75-й перцентиль]. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки влияния различных факторов на результативность терапии применялся расчет отношения шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Рис. 1. Динамика интенсивности боли и ООСЗ (ЧРШ) в целом по группе (n=9190).**Рис. 2. Сравнение динамики интенсивности боли и ООСЗ (ЧРШ) в группах пациентов с ОА КС, получавших комбинированную терапию ГПК и диацереином и монотерапию ГПК.**

Результаты

В целом по группе на фоне проводимого лечения (комбинация ГПК – Румалон® + диацереин – Диафлекс Ромфарм® или монотерапия ГПК – Румалон®) отмечалось существенное улучшение по всем исследуемым параметрам. Так, через 1 мес терапии выраженность боли при движении снизилась на 37,3±16,5%, через 2 мес – на 50,8±16,6% от исходного уровня. Значение ООСЗ изменилось на 42,6±17,1 и 66,7±18,4% соответственно (табл. 2, рис. 1).

Существенное улучшение отмечалось в отношении боли в покое и ночью, наличия синовита, болезненности при пальпации, энтезопатии области КС, наличия невропатического компонента боли. Большинство (55,8%) пациентов отметили хороший или отличный результат терапии (оценка «4» и «5»), а 58,3% пациентов, исходно принимавших НПВП, прекратили прием этих препаратов из-за существенного снижения интенсивности боли (см. табл. 2).

Хороший ответ на терапию – снижение интенсивности исходных показателей на 50% и более – отмечен через 1 и 2 мес наблюдения в отношении боли при движении у 36,5 и 64,9% пациентов, боли в покое – у 54,3 и 86,8%, боли ночью – у 57,7 и 88,6%, ООСЗ – у 53,2 и 86,5% пациентов соответственно.

Следует отметить, что сохранение синовита КС у 2,9% пациентов потребовало внутрисуставного введения глюкокортикоидов (в основном бетаметазона).

Исходно группы пациентов, получавших комбинированную терапию ГПК + диацереин и монотерапию ГПК, достоверно различались. Так, выраженность основных симптомов ОА оказалась более значительной в 1-й группе (табл. 3).

Через 2 мес в обеих группах отмечено существенное уменьшение основных проявлений ОА КС, однако их динамика оказалась достоверно выше в группе больных, получавших комбинированную терапию (табл. 4, рис. 2).

Так, снижение интенсивности боли на фоне комбинированной терапии у обследованных пациентов составило 50,0±16,6%, монотерапии ГПК – 46,0±16,7% ($p=0,000$).

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров в целом по группе (n=9190)

Параметры	Исходно	Через 1 мес	Через 2 мес	<i>p</i>
Боль при движении, М±δ	5,9±1,5	3,7±1,4	2,9±1,0	<0,001
Боль в покое, Ме [25; 75-й перцентиль]	4 [3; 5]	2 [1; 3]	1 [0; 2]	<0,001
Боль ночью, Ме [25; 75-й перцентиль]	3 [1; 5]	1 [0; 3]	0 [0; 1]	<0,001
ООСЗ, Ме [25; 75-й перцентиль]	5 [4; 6]	3 [2; 4]	1 [1; 2]	<0,001
Синовит КС, %	44,9	17,4	2,8	<0,001
Болезненность при пальпации КС, %	82,7	38,5	7,7	<0,001
Энтезиты, %	44,6	18,0	4,5	<0,001
Невропатический компонент боли, %	26,6	6,1	1,0	<0,001
Оценка результатов лечения пациентами, %:				<0,001
1		2,4	1,7	
2		20,9	11,1	
3		46,8	31,3	
4		26,8	40,6	
5		3,0	15,2	
Прекращение приема НПВП, %		13,2	58,3	

Таблица 3. Исходные клинические параметры в группах пациентов с ОА КС, получавших комбинацию ГПК + диацереин и монотерапию ГПК

Параметры	Комбинированная терапия ГПК + диацереин (n=6199)	Монотерапия ГПК (n=2991)	<i>p</i>
Боль при движении (М±δ)	6,1±1,5	5,4±1,4	0,000
Боль в покое, Ме [25; 75-й перцентиль]	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [3,0; 5,0]	0,000
Боль ночью, Ме [25; 75-й перцентиль]	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [1,0; 4,0]	0,002
ООСЗ (М±δ)	5,6±1,5	5,0±1,3	0,000
Синовит, %	50,2	34,0	0,000
Болезненность при пальпации, %	85,2	77,7	0,000
Энтезиты, %	47,6	38,3	0,000
Невропатический компонент боли, %	30,9	18,0	0,000

Хороший ответ на терапию – уменьшение исходных показателей на 50% и более – отмечен через 2 мес наблюдения в группах комбинированной терапии ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®) и монотерапии ГПК (Румалон®) в отношении боли при движении – у 66,0 и 60,0% ($p=0,000$), боли в покое – у 76,8±25,6 и 76,4±28,9% ($p=0,537$), боли ночью – у 79,0±30,3 и 74,8±34,8% ($p=0,000$), ООСЗ – 67,7±18,8 и 64,2±21,2% ($p=0,000$) пациентов соответственно. Результат комбинированной терапии оценен пациентами как хороший и отличный в 62,1% случаев, монотерапии – в 42,9% ($p=0,000$).

Мы оценили влияние ряда факторов на достижение хорошего ответа (уменьшение боли при движении ≥50% от исходного уровня) в общей группе пациентов, получавших как комбинированную, так и монотерапию МДСС. Показано, что возраст ≥65 лет, ИМТ≥30 кг/м², наличие синовита, невропатического компонента боли, 3–4-й рентгенологической стадии ОА, длительности ОА≥5 лет и СД 2 ассоциировались с достоверно менее значимым результатом терапии. ОШ для улучшения менее 50% от исходного

Таблица 4. Уменьшение выраженности основных симптомов ОА КС у пациентов, получавших комбинацию ГПК + диацереин и монотерапию ГПК через 2 мес наблюдения

Параметры	Комбинированная терапия ГПК + диацереин (n=6199)	Монотерапия ГПК (n=2991)	p
Снижение боли при движении (M±δ)	3,1±1,5	2,6±1,3	0,000
Снижение боли в покое, Me [25; 75-й перцентиль]	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,000
Снижение боли ночью, Me [25; 75-й перцентиль]	2 [1; 4]	2 [1; 3]	0,000
Снижение ООСЗ, M±δ	3,7±1,7	3,2±1,8	0,000
Оценка результатов лечения пациентами, %:			0,000
1	1,4	2,5	
2	9,4	14,6	
3	27,1	40,0	
4	43,8	34,0	
5	18,3	8,9	
Сохранение синовита, %	2,2	3,1	0,015
Сохранение болезненности при пальпации КС, %	6,2	8,2	0,000
Сохранение энтезита, %	3,6	4,9	0,004
Сохранение невропатического компонента боли, %	1,0	1,1	0,615
Снижение потребности в НПВП, %	60,9	57,1	0,001

уровня для этих показателей составило 1,7 (95% ДИ 1,58–1,89; $p=0,000$), 1,4 (95% ДИ 1,28–1,53; $p=0,000$), 1,2 (95% ДИ 1,07–1,27; $p=0,000$), 1,2 (95% ДИ 1,13–1,37; $p=0,000$), 2,0 (95% ДИ 1,81–2,20; $p=0,000$), 1,9 (95% ДИ 1,74–2,08; $p=0,000$) и 1,3 (95% ДИ 1,18–1,45; $p=0,000$) соответственно (рис. 3).

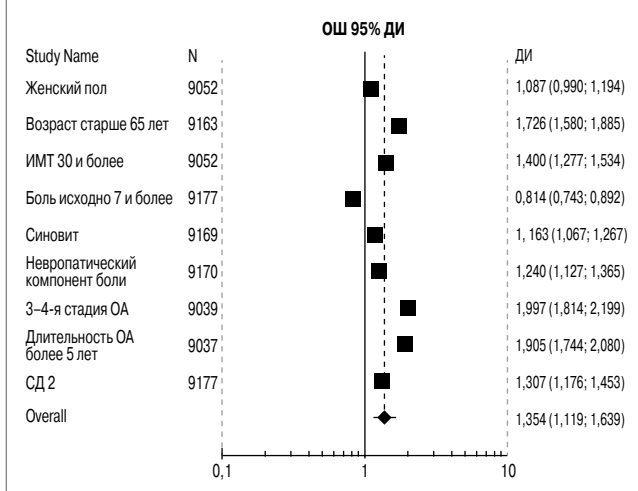
В целом НР отмечались редко. Среди них самыми распространенными стали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, которые зафиксированы у 5,8% пациентов, получавших ГПК + диацереин (гастралгии, диспепсия, изжога, диарея), и 1,7% пациентов на монотерапии ГПК (гастралгии и диспепсия). Кожные аллергические реакции отмечены с одинаковой частотой на фоне комбинированной терапии и монотерапии – по 1,2%. Со стороны сердечно-сосудистой системы НР (эпизоды артериальной гипертензии) зафиксированы у 0,1% пациентов, получавших ГПК + диацереин, и не отмечены у пациентов на монотерапии ГПК. Следует отметить, что причинная связь между развитием НР и терапией ГПК и диацереином в большинстве случаев представляется сомнительной, поскольку пациенты также принимали НПВП, которые часто вызывают различные лекарственные осложнения.

Отсутствовали сообщения о серьезных лекарственных осложнениях, потребовавших госпитализации или специального лечения.

Обсуждение

Согласно полученным данным применение ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®) является эффективным методом терапии ОА КС, позволяющим добиться существенного снижения интенсивности боли и улучшения общего самочувствия пациентов, а также уменьшения потребности в приеме НПВП. Оба исследуемых препарата хорошо переносились и редко вызывали НР. Этот факт представляется очень важным, учитывая высокую частоту коморбидных заболеваний в исследуемой группе. Комбинация ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®) оказалась эффективнее, чем монотерапия ГПК, обеспечивая лучший симптоматический эффект (в частности, снижение боли при движении составило 3,1±1,5 и 2,6±1,3

Рис. 3. Факторы, ассоциирующиеся с менее значимым ответом на терапию ГПК и диацереином.



по ЧРШ соответственно) и более значимое уменьшение потребности в НПВП (60,9 и 57,1% соответственно) через 2 мес наблюдения.

Конечно, результаты настоящего исследования следует рассматривать с учетом возможных ограничений, связанных с особенностями набора данных. Оценивалась реальная клиническая практика, где решение о назначении ГПК с/без диацереина принималось лечащими врачами, которые основывались на особенностях клинической ситуации и собственном опыте. Это отчетливо видно при сопоставлении исследуемых групп – пациенты, получавшие комбинированное лечение, исходно имели более выраженные клинические проявления ОА в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию ГПК. Очевидно, что лечащие врачи предпочитали использовать потенциально более действенное комбинированное лечение в более сложной ситуации. Тем ценнее полученный результат, демонстрирующий, что динамика боли и ООСЗ (различие между исходными параметрами и их значением после проведенного лечения) оказались выше после применения комбинации ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®), чем при монотерапии ГПК.

Однако необходимо принять во внимание, что наблюдательные работы нередко показывают более высокие терапевтические результаты, чем специально организованные контролируемые исследования. Ведь в реальной практике лечащий врач назначает препарат, который, с его точки зрения, является в данной ситуации наиболее эффективным, и именно так объясняет свое назначение пациенту. Поэтому определенную роль в оценке результатов открытых наблюдательных исследований играет «эффект плацебо», связанный с исходными ожиданиями благоприятного действия назначенной терапии [16–18].

Основной задачей настоящей работы являлась не столько оценка эффективности проводимой терапии, сколько сравнение динамики клинических параметров на фоне комбинированной терапии ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®) и монотерапии ГПК (Румалон®). Независимо от абсолютного уровня улучшения (которое являлось достаточно высоким в обеих группах) динамика симптомов оказалась лучше у пациентов, получавших комбинированную терапию. И поскольку все пациенты находились в исходно равных условиях (реальная клиническая практика), то полученный результат, демонстрирующий преимущество комбинации ГПК и диацереина, представляется достаточно значимым.

Полученные нами данные соответствуют результатам двух отмеченных выше исследований, в которых оценивались терапевтические возможности комбинации ГПК

(Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®). Так, в 10-месячном открытом исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [13] 45 больных ОА получали комбинацию ГПК + диацереин, 33 – монотерапию ГПК. Через 3 мес терапии средняя выраженность боли по WOMAC снизилась в группе ГПК + диацереин с 198 до 127 мм, в группе ГПК – с 209 до 142 мм; к концу периода наблюдения выраженность боли составила 110 и 112 мм соответственно. Через 2 мес терапии «улучшение» и «значительное улучшение» отметили 90,6% пациентов в группе комбинированной терапии и 81,7% – монотерапии, в конце периода наблюдения – 95,3 и 90,8%. Прекратили прием НПВП 42,9 и 33,3% пациентов. В ходе ретроспективного анализа результатов исследования ГЛАДИОЛУС проведено сравнение эффекта комбинированной терапии ГПК + диацереин (n=414) и монотерапии ГПК (n=2541). Через 3 мес уменьшение боли при движении $\geq 50\%$ отмечено у 62,8 и 54,3% пациентов ($p < 0,001$), отмена НПВП – у 77,5 и 66,7% ($p = 0,001$) соответственно [14].

Аддитивность ГПК и диацереина может определяться различием их терапевтического действия. Так, для ГПК описана способность блокировать активность металлопротеиназ, молекул адгезии, подавлять воспаление и апоптоз хондроцитов, стимулировать синтез естественных протеогликанов [19, 20]. В свою очередь, диацереин обладает антиноцицептивным, противовоспалительным и анаболическим эффектом [7]. Этот препарат способен подавлять активацию внутриклеточных сигнальных путей, вызванную рядом цитокинов (таких как интерлейкин 1 и интерлейкин 6); снижать образование и негативные эффекты простагландина E2, субстанции P и лейкотриенов; оказывать антиоксидантное действие; снижать лиганд-опосредованную активацию клеточных каналов (TRPV1); способствовать компенсации системных метаболических нарушений (гипергликемия, дислипидемия); усиливать анаболическую активность хондроцитов и остеоцитов [7, 21].

Важным аспектом настоящего исследования стали данные по значительному снижению выраженности синовита КС, признаков энтезита и признаков невропатической боли как при использовании комбинации ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®), так и на фоне монотерапии ГПК (Румалон®). Эти данные, также показанные в цитированных выше работах [13, 14], подтверждают значимое противовоспалительное и антиноцицептивное действие исследуемых препаратов.

Эффективность ГПК + диацереин и монотерапии ГПК оказалась ниже у лиц пожилого возраста (≥ 65 лет), с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 30 кг/м²), при исходном наличии синовита и признаков невропатической боли, 3–4-й рентгенологической стадии ОА, длительности ОА ≥ 5 лет и коморбидного СД 2. Эти факторы ассоциируются с более тяжелым течением ОА и известны в качестве предикторов хронической боли [22–24]. Их наличие требует особого внимания лечащего врача и является основанием для использования терапевтической тактики, включающей немедикаментозные и медикаментозные методы, а также мультимодального подхода к обезболиванию [4, 25].

Таким образом, анализ результатов лечения ОА КС в реальной клинической практике подтверждает хорошую эффективность и относительную безопасность совместного назначения ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®). Использование этой комбинации представляется особенно целесообразным у пациентов с ОА, испытывающих выраженную боль, в тех случаях, когда предшествующая монотерапия МДСС и НПВП не обеспечила удовлетворительного терапевтического результата.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке Rompharm Company. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы не получали гонорар за статью.

Funding source. This study was supported by Rompharm Company. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors did not receive royalties for the article.

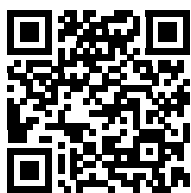
Литература/References

1. Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеярова Н.Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология*. 2022;16(2):99-106 [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99-106 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
2. Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100587. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100587
3. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59-66. DOI:10.1038/s41584-020-00523-9
4. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022;82(13):1347-55. DOI:10.1007/s40265-022-01773-5
5. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI:10.1007/s40266-019-00662-z
6. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91-6 [Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):91-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-91-96
7. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Therapeutic Potential of Diacerein in Management of Pain. *Curr Drug Res Rev*. 2022;14(3):215-24. DOI:10.2174/2589977514666220428124623
8. Wang F, Shi WX, Chen J, et al. Clinical therapeutic effects of combined diacerein and glucosamine in the treatment of osteoarthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(47):e27583. DOI:10.1097/MD.00000000000027583
9. Galluccio F, Barskova T, Cerinic MM. Short-term effect of the combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, and keratin matrix on early symptomatic knee osteoarthritis. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(3):106-8. DOI:10.5152/eurjrheum.2015.0019

10. Khanna A, Das SS, Smina TP, et al. Curcumagalactomannoside/Glucosamine Combination Improved Joint Health Among Osteoarthritic Subjects as Compared to Chondroitin Sulfate/Glucosamine: Double-Blinded, Randomized Controlled Study. *J Altern Complement Med.* 2020;26(10):945-55. DOI:10.1089/acm.2020.0128
11. Kongtharvonskul J, Woratanarat P, McEvoy M, et al. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):233. DOI:10.1186/s13075-016-1124-9
12. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):105-11.
13. Алексеева Л.И., Лила А.М., Шарапова Е.П., и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Терапия.* 2022;2(54):6-18 [Alekseeva LI, Lila AM, Sharapova EP, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in combination with diacerein in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Therapy.* 2022;2(54):6-18 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.2.6-18
14. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):587-93 [Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(5):587-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200791
15. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Red. EL Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2786 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786
17. Franklin JM, Platt R, Dreyer NA, et al. When Can Nonrandomized Studies Support Valid Inference Regarding Effectiveness or Safety of New Medical Treatments? *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):108-15. DOI:10.1002/cpt.2255
18. Thompson D. Replication of Randomized, Controlled Trials Using Real-World Data: What Could Go Wrong? *Value Health.* 2021;24(1):112-5. DOI:10.1016/j.jval.2020.09.015
19. Skrivánková B, Julis I, Podrazký V, Trnavský K. Effect of Rumalon (glycosaminoglycan-peptide) on the articular tissue. *Agents Actions Suppl.* 1993;39:219-24.
20. Annefeld M. Changes in rat epiphyseal cartilage after treatment with dexamethasone and glycosaminoglycan-peptide complex. *Pathol Res Pract.* 1992;188(4-5):649-52. DOI:10.1016/S0344-0338(11)80073-7
21. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110594. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110594
22. Berteau JP. Knee Pain from Osteoarthritis: Pathogenesis, Risk Factors, and Recent Evidence on Physical Therapy Interventions. *J Clin Med.* 2022;11(12):3252. DOI:10.3390/jcm11123252
23. Previtali D, Andriolo L, Di Laura Frattura G, et al. Pain Trajectories in Knee Osteoarthritis – A Systematic Review and Best Evidence Synthesis on Pain Predictors. *J Clin Med.* 2020;9(9):2828. DOI:10.3390/jcm9092828
24. Cole CS, Carpenter JS, Chen CX, et al. Prevalence and Factors Associated with Pain in Nursing Home Residents: A Systematic Review of the Literature. *J Am Med Dir Assoc.* 2022;S1525-8610(22)00642-9. DOI:10.1016/j.jamda.2022.08.008
25. Fogleman C, McKenna K. Integrative Health Strategies to Manage Chronic Pain. *Prim Care.* 2022;49(3):469-83. DOI:10.1016/j.pop.2022.01.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Новые терапевтические возможности для ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов и синовитом. Клинический пример

Ю.С. Филатова^{✉1,2}, А.М. Груздев², В.Р. Гауэрт¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ООО «Центр диагностики и профилактики плюс», Ярославль, Россия

Аннотация

В статье описываются вопросы диагностики и лечения синдрома гипермобильности суставов начиная с его исторических аспектов и заканчивая современными возможностями терапии. В статье обсуждаются риски развития раннего остеоартрита на фоне синдрома гипермобильности суставов. На клиническом примере разобраны вопросы диагностики согласно шкале Бейтона и Брайтоновским критериям и обоснованы возможности терапии и профилактики раннего остеоартрита согласно клиническим рекомендациям по дисплазии соединительной ткани, в рамках которых рассматривается данный синдром.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, синовит, ранний остеоартрит

Для цитирования: Филатова Ю.С., Груздев А.М., Гауэрт В.Р. Новые терапевтические возможности для ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов и синовитом. Клинический пример. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):113–118. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202211 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

New therapeutic opportunities in management of patients with joint hypermobility syndrome and synovitis. Clinical example: A review

Yulia S. Filatova^{✉1,2}, Alexey M. Gruzdev², Veronika R. Gauert¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Center for Diagnostics and Prevention Plus, Yaroslavl, Russia

Abstract

The article describes the issues of diagnosis and treatment of joint hypermobility syndrome. Starting from its historical aspects, ending with the modern possibilities of therapy. The article discusses the risks of developing early osteoarthritis against the background of joint hypermobility syndrome. On a clinical example, the issues of diagnosis according to the Beighton scale and the Brighton criteria are analyzed, and the possibilities of therapy and prevention of early osteoarthritis are presented, according to the clinical recommendations for connective tissue dysplasia, within which this syndrome is considered.

Keywords: joint hypermobility syndrome, synovitis, early osteoarthritis

For citation: Filatova YuS, Gruzdev AM, Gauert VR. New therapeutic opportunities in management of patients with joint hypermobility syndrome and synovitis. Clinical example: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):113–118. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202211

Введение

Синдром гипермобильности суставов (СГМС) – это заболевание, которое характеризуется симптомами вовлечения опорно-двигательного аппарата при отсутствии очевидных системных ревматических заболеваний [1]. Оно является распространенным клиническим состоянием, которое часто неправильно диагностируется, а подчас игнорируется. Впервые оно описано в 1960-х годах английскими учеными J. Kirk, V. Ansell и E. Bywaters [2] как чисто скелетно-мышечное заболевание из-за слабости и гипермобильности суставов, которые встречаются у здоровых людей при отсутствии признаков какой-либо другой ревматической патологии. Примерно четыре десятилетия спустя это заболевание воспринимает-

ся как мультисистемное наследуемое заболевание соединительной ткани с проявлениями, которые не ограничиваются патологией опорно-двигательного аппарата, и с последствиями, потенциально затрагивающими большинство, если не все, системы организма в той или иной форме.

В последние годы СГМС воспринимается как многогранное и мультисистемное наследуемое заболевание соединительной ткани, которое включает в себя многие фенотипические особенности других диспластических синдромов, таких как синдром Марфана и синдром Элерса–Данлоса. Неблагоприятные последствия слабости соединительной ткани могут привести к клиническим проявлениям, которые выходят далеко за пределы опорно-двигательного

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Филатова Юлия Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ, врач-ревматолог ООО «Центр диагностики и профилактики плюс». E-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

Груздев Алексей Михайлович – врач ультразвуковой диагностики ООО «Центр диагностики и профилактики плюс». ORCID: 0009-0004-0771-7693

Гауэрт Вероника Рудольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-1068-1650

[✉]**Yulia S. Filatova** – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University, Center for Diagnostics and Prevention Plus. E-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

Alexey M. Gruzdev – Ultrasound Diagnostics Doctor, Center for Diagnostics and Prevention Plus. ORCID: 0009-0004-0771-7693

Veronika R. Gauert – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. ORCID: 0000-0002-1068-1650

аппарата. За последнее десятилетие стало известно, что из всех осложнений, которые могут возникнуть при гипермобильности суставов, хроническая боль, возможно, является наиболее угрожающей и трудной для лечения [3]. Авторитетные специалисты в этой области считают, что неспособность правильно диагностировать и считать заболевание приводит к ненужной боли и страданиям, у многих пациентов – к прогрессирующему снижению качества жизни, а у некоторых – к потере независимости [4]. В то же время следует отметить, что научный интерес к этой проблеме не так высок, что можно оценить по уровню публикационной активности за последние годы.

СГМС является достаточно распространенной патологией опорно-двигательного аппарата, при этом сложно диагностируемой и часто игнорируемой. Распространенность СГМС варьирует от 6,9 до 31,5% и зависит от возраста, пола, этнических характеристик обследуемых, а также от методов диагностики [5, 6]. СГМС наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу и чаще наблюдается у женщин [7–9]. Самыми частыми клиническими проявлениями СГМС являются боль в нескольких суставах и избыточная подвижность, для определения которой предложена диагностическая шкала P. Beighton и соавт. [10]. Шкала представлена в таблице (табл. 1). Соответствие любому из критериев шкалы оценивается в 1 балл. Оценка гипермобильности проводится для каждой стороны, таким образом, максимальная оценка по шкале Бэйтона может составить 9 баллов.

Для установления диагноза СГМС применяются критерии Brighton [11]. Для установления диагноза СГМС необходимо соответствие 2 большим критериям, или 1 большому и 2 малым, или 4 малым, или 2 малым и 2 малым у родственников 1-й степени родства (табл. 2). Для дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями соединительной ткани прибегают к лабораторным исследованиям.

Многие исследователи отмечают, что СГМС является фактором риска раннего остеоартрита (ОА) и развивается у этой категории лиц чаще и раньше, чем в общей популяции [12–15]. Ожирение, сидячий образ жизни и чрезмерная нагрузка на суставы могут быть значимыми «провокаторами» симптомов СГМС и исхода СГМС в ОА [16]. В исследовании Y. Golightly и соавт. выявлена взаимосвязь СГМС с рентгенологическими признаками ОА тазобедренного сустава [17]. D. Hunter и соавт. показали, что подвывих в трапециопястном суставе является фактором риска ОА в запястно-пястном суставе большого пальца и предположил, что в патогенезе имеет значение слабость связок этого сустава [18]. Согласно исследованию N. Shakulashvili и соавт. наличие у пациента СГМС увеличивало риск развития локализованного ОА в 3 раза, а генерализованного ОА – в 7 раз [19]. И.С. Лебец и соавт. при обследовании 74 подростков с СГМС выявили у них признаки ОА коленных и голеностопных суставов [13]. Аналогичные результаты получены в работе Е.С. Масловой, которая при изучении частоты рентгенологических признаков ОА среди пациентов различного возраста с СГМС выявила относительно высокую частоту ОА уже с 21 года [14].

Терапия СГМС рассматривается в клинических рекомендациях, посвященных дисплазии соединительной ткани, опубликованных в 2017 г. [20]. В статье мы приводим клинический пример диагностики и терапии СГМС в рамках данных клинических рекомендаций.

Клинический пример

На приеме ревматолога женщина, 43 года, предъявляет жалобы на боли во II и III проксимальных межфаланговых суставах (ПМФС) правой кисти больше при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)=35 мм. Из анамнеза известно, что боли появились около 2 мес назад постепенно, стала отмечать их после избыточной нагрузки (работа

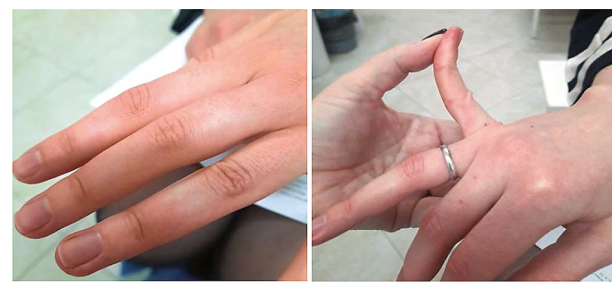
Таблица 1. Шкала Бэйтона

1. Пассивное переразгибание пястно-фалангового сустава V пальца (a)	a	b
2. Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе (b)		
3. Переразгибание локтевого сустава свыше 10 градусов (c)	c	d
4. Переразгибание коленного сустава свыше 10 градусов (d)		
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола (e)	e	

Таблица 2. Брайтоновские критерии СГМС

Большие критерии:
• Счет по шкале Beighton ≥ 4 из 9 баллов (на момент осмотра или в прошлом)
• Артралгия >3 мес в ≥ 4 суставах
Малые критерии:
• Счет по шкале Beighton 1–3 из 9 баллов (0–2 балла для людей старше 50 лет)
• Артралгии в 1–3 суставах или люмбагия >3 мес
• Наличие спондилолиза, спондилолистеза
• Вывихи/подвывихи в >1 суставе или повторный вывих в 1 суставе
• Периактикулярное поражение >2 локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т.д.)
• Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост $>1,03$, соотношение верхний/нижний сегмент тела)
• Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы
• Глазные признаки: нависающие веки или миопия
• Варикозные вены, или грыжи, или опущение матки/прямой кишки

Рис. 1. ПМФС при осмотре.

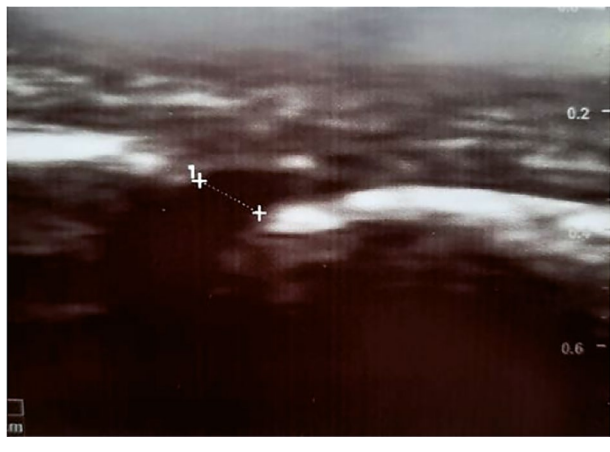


за компьютером). Ранее отмечала периодические боли в коленном суставе 1–2 дня, частые подвывихи в голеностопных суставах. Из сопутствующих состояний – миопия, правосторонний нефроптоз, хронических заболеваний нет. Наследственность отягощена – у мамы ОА (коленных, тазобедренных суставов, суставов кистей).

При обследовании – в общем анализе крови отклонений нет, С-реактивный белок 1,3 мг/л, ревматоидный фактор отрицательный, мочевая кислота в норме. На рентгенограмме данных за патологию нет.

При осмотре выраженных экссудативных явлений нет. Умеренная болезненность при пальпации II и III ПМФС правой кисти, отмечается переразгибание в суставах кистей (рис. 1). Плюснефаланговые суставы, лучезапястные суставы безболезненные при пальпации, экссудативных явлений нет.

При дальнейшем осмотре суставов пациентки выявлено пассивное переразгибание суставов и позвоночника, что соответствовало 9 баллам по шкале Бэйтона. Учитывая исключение другой ревматической патологии, а также соответствие брайтоновским критериям: 1 большой (счет по шкале Beighton ≥ 4 из 9 баллов на момент осмотра) и 2 малых (артралгии в 1–3 суставах или люмбагия >3 мес и вывихи/подвывихи в >1 суставе или повторный вывих в 1 суставе), поставлен предварительный диагноз – СГМС. С целью уточ-

Рис. 2. Ультразвуковая картина II ПМФС справа.

нения диагноза и диагностики раннего ОА, для уточнения состояния хряща пациентке проведена ультразвуковая диагностика суставов кистей. При исследовании на первом визите: хрящ обычной эхогенности, однородный, лоцируется жидкость толщиной около 1,1 мм (рис. 2).

Учитывая жалобы пациентки, анамнез, соответствие брайтоновским критериям, отсутствие изменений со стороны хряща, что стало бы поводом для постановки диагноза ОА, выставлен диагноз – «СГМС, арталгии, синовит II ПМФС справа с внесуставными проявлениями: миопия, правосторонний нефроптоз». Учитывая, что данная патология рассматривается в клинических рекомендациях по дисплазии соединительной ткани 2017 г. [20], в назначении терапии мы опирались на пункт консервативного лечения, согласно которому рекомендуется употребление продуктов, обогащенных веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани, – витаминами С, Е, В₆, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой, а также на понимание, что у пациентки имеются синовит и отягощенная наследственность, что может стать предиктором раннего развития ОА. Принимая во внимание отсутствие желания у пациентки менять свой рацион, рекомендовано лечение биологически активной добавкой Артнео, в состав которой входят: неденатурированный коллаген II типа – 40 мг, экстракт босвеллии, содержащий босвеллиевую кислоту – 32,5 мг, метилсульфонилметан (МСМ) – 300 мг, витамин D₃ – 400 МЕ, витамин С – 80 мг.

Неденатурированный (нативный) коллаген II типа. Коллаген II типа в интактной форме со способностью к индукции искусственной иммунологической толерантности. Не подвергается процессам технологического гидролиза (в отличие от пептидов коллагена) и высокотемпературной обработки (в отличие от желатина), приводящим к денатурации нативной формы (спирали коллагена) и утрате присущей ей особых свойств. Так, на примере модели коллаген-индуцированного артрита *in vivo* обнаружено, что нативный коллаген защищал хрящ от деградации, в то время как гидролизованная форма не показывала такого эффекта [21]. D. Vagchi и соавт. (2002 г.) продемонстрировали, что структурный остов интактной фибриллярной молекулы коллагена (спираль коллагена) обладает высокой устойчивостью к пищеварительным ферментам, которые атакуют структуру коллагена медленно и до определенного предела [22, 23]. Однако когда коллаген химически или термически денатурирован до желатина, он может быть переварен пищеварительными ферментами.

Считается, что механизм действия **неденатурированного (нативного) коллагена II типа** (НК-II) связан с феноменом искусственной иммунологической толерантности [22], за открытие которой Р. Medawar и Ф. Burnet в 1960 г. получили Нобелевскую премию. Искусственная иммуно-

гическая толерантность формируется, когда пероральное поступление антигена подавляет иммунный ответ на этот же антиген, но эндогенного происхождения. Так, T. Tong и соавт. (2010 г.) продемонстрировали, что прием НК-II подавляет реакцию на собственный коллаген II типа – коллаген гиалинового хряща (который при дегенеративных заболеваниях суставов вызывает активацию Т-клеток с последующей секрецией медиаторов воспаления и усугублением разрушения хряща), значительно снижая циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов *in vivo* [24].

С. Vagi и соавт. на модели индукции ОА у крыс (частичное удаление суставного мениска) показали, что пероральное применение НК-II привело к сохранению целостности губчатого вещества кости, предупреждению образования остеофитов, ограничению распространения зоны повреждения хряща [25]. R. Fan и соавт. на модели *in vivo* (модель старения у мышей с сахарным диабетом 2-го типа) показали, что пероральное применение НК-II ингибировало резорбцию кости, повышало минеральную плотность и костеобразование, снижало уровни медиаторов воспаления (интерлейкин 1 β , интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α) и маркеров оксидативного стресса [26].

В сравнительном клиническом исследовании эффективности НК-II в терапии ОА показаны значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) в снижении выраженности боли по ВАШ (-40% к исходному в группе 40 мг/сут НК-II vs -15,4% в группе 1200 мг/сут хондроитина сульфата и 1500 мг/сут глюкозамина гидрохлорида), общего балла WOMAC (-33% vs -14% соответственно), функционального индекса Лекена (-20% vs -6% соответственно) через 3 мес приема [27]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании эффективности и переносимости НК-II (40 мг/сут) у пациентов с гонартрозом II–III стадии (по Келлгрену–Лоуренсу) по завершении 6 мес терапии показано достоверное снижение ($p < 0,05$) общего балла WOMAC и баллов по всем трем субшкалам WOMAC (боли, скованности и физической функции) как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с комбинацией хондроитина сульфата (1200 мг/сут) и глюкозамина гидрохлорида (1500 мг/сут) [28]. Эффективность и переносимость НК-II продемонстрированы в отношении дискомфорта в коленных суставах и пояснице также у добровольцев без признаков ОА [29–31].

Босвеллиевые кислоты. Состав Артнео усилен экстрактом *Boswellia serrata*. Содержание босвеллиевых кислот стандартизировано, составляя 65% по массе экстракта. За счет механизма действия, комплементарного нестероидным противовоспалительным препаратам – НПВП, босвеллиевые кислоты призваны помочь снизить потребность в дозе, кратности и длительности приема НПВП, облегчая ведение пациентов со значимой коморбидностью. Наиболее активный компонент экстракта босвеллии 3-ацетил-11-кето-бета-босвеллиевая кислота (АКВА) является мощным ингибитором 5-липоксигеназы и блокирует образование лейкотриенов. Помимо этого АКВА подавляет активность ведущего провоспалительного сигнального пути транскрипционного фактора. Подавление в макрофагах транскрипционной активности транскрипционного фактора снижает экспрессию ферментов циклооксигеназы-2 и липоксигеназы-5 [32].

Босвеллиевые кислоты уже широко применяются в терапии ОА [33]. В клинических исследованиях *Boswellia serrata* не выявлено серьезных побочных эффектов, а также свидетельств серьезных лекарственных взаимодействий [33, 34]. N. Kimmatkar и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование оценки эффективности, безопасности и переносимости экстракта *Boswellia serrata* у пациентов с ОА коленных суставов, в результате которого продемонстрировано уменьшение боли в колене, увеличение объема движения в коленном суставе и увеличение пройденного рас-

стояния. Полученные результаты отличались от плацебо и являлись статистически и клинически значимыми [35].

В исследованиях Р. Kulkarni и соавт. и М. Majeed и соавт. изучен сопутствующий прием босвеллиевых кислот и НПВП у пациентов с ОА коленного сустава [36, 37]. Потребность в НПВП достоверно снижалась [36, 37], при этом отмечалось снижение уровней провоспалительных цитокинов [37].

МСМ. Источник органической серы с выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Входит в состав белков соединительной ткани – коллагена, эластина, кератина. МСМ эффективно работает в комбинации с НК-II, босвеллиевыми кислотами и витамином D, способствуя защите суставов от разрушения и поддержанию их структурно-функционального состояния. МСМ способствует уменьшению болезненности, припухлости, чувства дискомфорта и напряжения в области суставов и позвоночника, а также улучшению их подвижности и физической функции. В исследовании L. Kim и соавт. использование МСМ у пациентов с ОА коленных суставов привело к снижению боли и улучшению физической функции во время короткого вмешательства, без значимых побочных эффектов [38]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с ОА коленного сустава, принимавших МСМ в течение 12 нед, проведенном E. Debbi и соавт., наблюдалось улучшение боли и физической функции [39].

Витамин D₃. Является регулятором обмена фосфора и кальция в организме, улучшает усвоение необходимого для структуры костей кальция, участвует в метаболизме костной и хрящевой ткани, что важно для процессов восстановления. С возрастом происходит снижение абсорбции витамина D в кишечнике и образования его в коже. Эпидемиологические исследования показывают, что низкий уровень витамина D ассоциируется с риском прогрессирования ОА [40]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании продемонстрировано, что прием витамина D может замедлить прогрессирование выпота-синовита, что потенциально может быть эффективно у пациентов с воспалительным фенотипом ОА [41].

Витамин С. Участвует в процессе синтеза молекул коллагена и способствует обновлению хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, защищая от разрушительного действия воспалительных реакций. Эпидемиологическое исследование The Framingham study выявило трехкратное снижение риска прогрессирования ОА при потреблении витамина С и обратную корреляцию между потреблением витамина С и потерей хряща [42].

Таким образом, опираясь на опыт применения биологически активных добавок в терапии ОА [43] и полное соответствие состава Артнео рекомендациям по лечению пациентов с СГМС и профилактике раннего ОА, пациентке назначен Артнео по 1 капсуле в сутки.

Через месяц терапии на приеме у пациентки сохраняются умеренные (редкие) боли в области II и III ПМФС правой кисти ВАШ=22 мм.

При осмотре экссудативных явлений в суставах нет, пальпация ПМФС безболезненная. При повторном ультразвуковом исследовании отмечается уменьшение жидкости. Заключение: хрящ обычной экзогенности, однородный. Лоцируется жидкость толщиной около 0,7 мм (рис. 3).

Пациентке рекомендовано продолжить терапию.

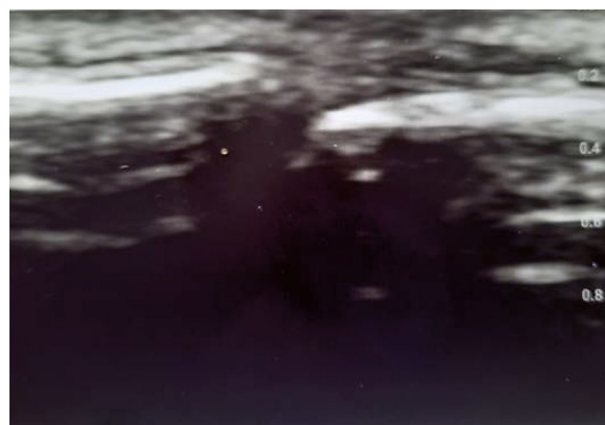
Через 2 мес терапии на повторном визите боли в области II, III ПМФС правой кисти не беспокоят. При осмотре экссудативных явлений в суставах нет, пальпация ПМФС безболезненная. По данным ультразвукового исследования хрящ обычной экзогенности, однородный, жидкость не лоцируется (рис. 4).

На данном клиническом примере хорошо продемонстрирована возможность не только терапии синовита у пациентов с СГМС, но и возможность профилактики ран-

Рис. 3. Ультразвуковая картина II ПМФС после месяца терапии Артнео.



Рис. 4. Ультразвуковая картина II ПМФС после 2 мес терапии Артнео.



него ОА, как за счет купирования синовита, так и за счет механизма самой биологически активной добавки. Многокомпонентный состав Артнео позволяет воздействовать на несколько процессов, которые возникают при СГМС, – воспаление и раннее развитие ОА.

Заключение

СГМС – сложная и недостаточно изученная проблема. Распространенность данной патологии в Российской Федерации не изучена, а данных по частоте встречаемости синовита на фоне СГМС нет. Тем не менее хорошо изучена взаимосвязь СГМС и раннего ОА. Ввиду отсутствия клинических рекомендаций непосредственно по данной патологии врачу приходится ориентироваться на рекомендации по дисплазии соединительной ткани [20] и ограничиваться рекомендациями по изменению рациона питания и образу жизни. Но не все пациенты готовы следовать им. Назначение биологически активной добавки Артнео у пациентов с СГМС не только открывает возможности купирования неприятных болевых синдромов, безопасного лечения синовитов, но и является самым важным для профилактики ОА.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Петровакс». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Petrovax. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

- Grahame R. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(3):199-200. DOI:10.1136/ard.49.3.199
- Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis.* 1967;26(5):419-25. DOI:10.1136/ard.26.5.419
- Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(6):427-33. DOI:10.1007/s11916-009-0070-5
- Grahame R. Joint hypermobility: emerging disease or illness behaviour? *Clin Med (Lond).* 2013;13 Suppl. 6:s50-2. DOI:10.7861/clinmedicine.13-6-s50
- Bird HA. Joint hypermobility in children. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(6):703-4. DOI:10.1093/rheumatology/keh639
- Seçkin U, Tur BS, Yılmaz O, Yağcı I, et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):260-3. DOI:10.1007/s00296-003-0434-9
- Schilling F. Das Hypermobilitätssyndrom – eine polysymptomatische Erkrankung. *Arthritis u Rheuma.* 2004;24:43-7. DOI:10.1055/s-0037-1618453
- Skoumal M, Haberhauer G, Mayr H. Begleitkrankheiten bei primärer Gelenkhypermobilität. *Med Klin.* 2004;99:585-90.
- Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R, Schalkwijk J. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiologic role of tenascin-X gene defects. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2742-9. DOI:10.1002/art.20488
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(5):413-8.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31-7.
- Schilling F, Stofft E. Das Hypermobilität – Syndrom – Übersicht, großfamiliäre Kasuistik und Pathologie der Kollagentextur. *Osteologie.* 2003;12:205-32.
- Лебец И.С., Матвиенко Е.В., Костюрина Н.А., и др. Остеоартроз и гипермобильность суставов. *Травма.* 2005;3(6):262-6 [Lebec IS, Matvienko IeV, Kostjurina NA, et al. Osteoartroz i gipermobil'nost' sustavov. *Travma.* 2005;3(6):262-6 (in Russian)].
- Маслова Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2002 [Maslova ES. Vozrastnyie osobennosti klinicheskikh proiavlenii sindroma gipermobil'nosti sustavov: avtorof. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2002 (in Russian)].
- Jónsson H, Eliasson GJ, Jónsson A, et al. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoarthritis: the AGES-Reykjavik study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(5):592-5. DOI:10.1016/j.joca.2008.10.002
- Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:329-51.
- Golightly YM, Nelson AE, Kraus VB, et al. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:182.
- Hunter DJ, Zhang Y, Sokolove J, et al. Trapeziometacarpal subluxation predisposes to incident trapeziometacarpal osteoarthritis (OA): the Framingham Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:953-7. DOI:10.1016/j.joca.2005.06.007
- Shakulashvili NA, Chikhladze HE, Akhvediani RP. Osteoarthritis and hypermobility syndrome in cross – examinations. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;30(2):48.
- Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22–24 ноября 2017 года. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1):137-209 [Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition) approved by the XII National Congress of Internists on 22–24 November 2017. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2018;13(1):137-209 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2018.13037
- Thorbecke GJ. Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(19):7443-6.
- Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2002;22(3-4):101-10.
- Collagenase and rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1968;279(17):942-3. DOI:10.1056/NEJM196810242791710
- Tong T, Zhao W, Wu YQ, et al. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res.* 2010;59(5):369-77. DOI:10.1007/s00011-009-0109-4
- Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(12):2080-90. DOI:10.1016/j.joca.2017.08.013
- Fan R, Hao Y, Liu X, et al. Native Collagen II Relieves Bone Impairment through Improving Inflammation and Oxidative Stress in Ageing db/db Mice. *Molecules.* 2021;26(16):4942. DOI:10.3390/molecules26164942
- Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci.* 2009;6(6):312-21. DOI:10.7150/ijms.6.312
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 2016;15:14. DOI:10.1186/s12937-016-0130-8
- Schön C, Knaub K, Alt W, et al. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med.* 2022;28(6):540-8. DOI:10.1089/jicm.2021.0365
- Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, et al. Efficacy and Safety of Dietary Undenatured Type II Collagen on Joint and Motor Function in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *J Am Nutr Assoc.* 2023;42(3):224-41. DOI:10.1080/07315724.2021.2024466
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II) for joint support: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10:48.
- Majeed M, Nagabhushanam K, Lawrence L, et al. Boswellia serrata Extract Containing 30% 3-Acetyl-11-Keto-Boswellic Acid Attenuates Inflammatory Mediators and Preserves Extracellular Matrix in Collagen-Induced Arthritis. *Front Physiol.* 2021;12:735247. DOI:10.3389/fphys.2021.735247
- Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):225. DOI:10.1186/s12906-020-02985-6
- Ernst E. Frankincense: systematic review. *BMJ.* 2008;337:a2813. DOI:10.1136/bmj.a2813
- Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(1):3-7. DOI:10.1078/094471103321648593
- Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel Boswellia serrata extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother Res.* 2019;33(5):1457-68. DOI:10.1002/ptr.6338
- Kulkarni PD, Damle ND, Singh S, et al. Double-blind trial of solid lipid Boswellia serrata particles (SLBSP) vs. standardized Boswellia serrata gum extract (BSE) for osteoarthritis of knee. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(2). DOI:10.1515/dmpt-2020-0104
- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(3):286-94. DOI:10.1016/j.joca.2005.10.003
- Debbi EM, Agar G, Fichman G, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:50. DOI:10.1186/1472-6882-11-50
- Garfinkel RJ, Dilisio MF, Agrawal DK. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017;5(6):2325967117711376. DOI:10.1177/2325967117711376
- Wang X, Cicuttini F, Jin X, et al. Knee effusion-synovitis volume measurement and effects of vitamin D supplementation in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(8):1304-12. DOI:10.1016/j.joca.2017.02.804
- Ameje LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R127. DOI:10.1186/ar2016
- Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии. *Амбулаторная хирургия.* 2022;19(1):60-7 [Filatova YuS, Ilyin MV, Soloviev IN. Osteoarthritis: modern possibilities of therapy. *Ambulatory Surgery (Russia).* 2022;19(1):60-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67

Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.03.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Киста Бейкера: этиопатогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика осложнений

В.В. Лялина^{✉1}, Э.А. Скрипниченко^{1,2}, С.В. Борисовская^{1,2}, Р.Н. Обьедков¹, Ф.Л. Лазко³, Р.Ю. Юдин⁴, В.Г. Салтыкова⁵, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴Медицинский центр «Вэссел Клиник», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Киста Бейкера (КБ) является распространенным состоянием и может быть вызвана воспалительными и невоспалительными причинами. КБ небольших размеров в большинстве случаев бессимптомна и выявляется случайно при проведении визуализирующих исследований коленного сустава. Крупная КБ сопровождается болезненными ощущениями в заднем отделе колена и двигательными ограничениями. Кроме того, КБ крупного размера может осложниться разрывом и истечением содержимого в ткани голени. Разрыв КБ является острым состоянием и может в свою очередь приводить к сдавлению сосудистых или нервных структур голени. С другой стороны, разрыв КБ требует дифференциального диагноза с другими угрожающими состояниями, такими как венозный или артериальный тромбоз, гнойные заболевания голени. В данной статье мы обсуждаем вопросы этиопатогенеза, клиники, течения КБ, а также диагностические подходы при ее разрывах.

Ключевые слова: киста Бейкера, разрыв кисты Бейкера, диагностика разрыва кисты Бейкера, дифференциальный диагноз боли в подколенной области

Для цитирования: Лялина В.В., Скрипниченко Э.А., Борисовская С.В., Обьедков Р.Н., Лазко Ф.Л., Юдин Р.Ю., Салтыкова В.Г., Никитин И.Г. Киста Бейкера: этиопатогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика осложнений. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):119–123. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202139

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Baker's cyst: etiopathogenesis, clinical picture, differential diagnosis of complications: A review

Vera V. Lyalina^{✉1}, Elina A. Skripnichenko^{1,2}, Svetlana V. Borisovskaya^{1,2}, Ruslan N. Obyedkov¹, Fedor L. Lazko³, Roman Iu. Yudin⁴, Victoria G. Saltykova⁵, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Vessel Clinic Medical Center, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Baker's cyst (BC) is a common condition and can be caused by both inflammatory and non-inflammatory disorders. Small BCs are usually asymptomatic and accidentally revealed. Large BCs present with pain and discomfort in the posterior knee as well as certain limitations of mobility. Large BCs may rupture resulting the fluid efflux down into the calf, which in turn presents with acute pain and number of potential thrombotic and neural complications. On another note, BC rupture requires differentiation with some urgent conditions such as venous or arterial thrombosis, soft tissue infections etc. In this article we present some aspects of the etiopathogenesis, clinical signs and course of the BC. We also discuss the problematic issues of assessment and diagnostic work-up in case of BC ruptures.

Keywords: Baker's cyst, Baker's cyst rupture, diagnosis of Baker's cyst rupture, differential diagnosis of popliteal pain

For citation: Lyalina VV, Skripnichenko EA, Borisovskaya SV, Obyedkov RN, Lazko FL, Yudin RIu, Saltykova VG, Nikitin IG. Baker's cyst: etiopathogenesis, clinical picture, differential diagnosis of complications: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):119–123. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202139

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Лялина Вера Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vera_lyalina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4262-4060

Скрипниченко Элина Альбертовна – аспирант каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-терапевт, врач-ревматолог ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». ORCID: 0000-0001-6321-8419

Борисовская Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». ORCID: 0000-0002-9365-1472

Обьедков Руслан Николаевич – студент каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8689-6623

[✉]**Vera V. Lyalina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vera_lyalina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4262-4060

Elina A. Skripnichenko – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Buyanov City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6321-8419

Svetlana V. Borisovskaya – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Buyanov City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-9365-1472

Ruslan N. Obyedkov – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8689-6623

Введение

Бурса представляет собой небольшое замкнутое полостное образование. Капсула бурсы образована соединительной тканью, а внутренняя поверхность капсулы выстлана синовиумом, в связи с чем бурсу также называют синовиальной сумкой. Бурсы расположены в тех местах опорно-двигательного аппарата, где необходимо облегчить скольжение между сопряженными структурами мягкого и костного скелета. Наибольшее количество бурс выявляется в области тазового и плечевого поясов, а также вокруг крупных и средних суставов [1].

В организме человека имеется не менее 160 бурс, и многие из них вариативны по расположению, размерам и строению. В норме стенки бурсы прилегают друг к другу и разделены тонким слоем вязкой синовиальной жидкости. В случае воспаления (бурсита) происходит заполнение бурсы выпотом, она растягивается, и ее размеры значительно увеличиваются [2].

Область коленного сустава содержит 8–13 бурс. В медиальном отделе подколенной ямки имеется полуперепончато-икроножная bursa (ПИБ). Она расположена между верхним краем большеберцовой кости, полуперепончатой мышцей и внутренней головкой икроножной мышцы. ПИБ может быть однокамерной, многокамерной или состоять из отдельных полостей [3].

В большинстве случаев ПИБ является изолированной структурой, однако у 30–40% людей имеется сообщение этой бурсы с полостью коленного сустава. В связи с этим ПИБ может стать дополнительным резервуаром для накопления избыточной суставной жидкости, и в таких случаях увеличенная в размерах ПИБ называется кистой Бейкера (КБ) [3]. В литературе встречаются также и другие названия КБ: киста подколенной ямки, подколенная киста, синовиальная киста подколенной области.

Необходимо отличать КБ от полуперепончато-икроножного бурсита, при котором происходит скопление жидкости в изолированной ПИБ [4].

Дифференциально диагностический ряд КБ представлен структурными изменениями заднего отдела коленного сустава (суставной ганглии, грыжа заднего заворота, киста медиального мениска), мышечно-фасциальной патологией (фасциальная грыжа голени, оссифицирующий миозит), сосудистой патологией (аневризма подколенной и бедренной артерий), гнойными заболеваниями (абсцесс подколенной области), а также новообразованиями (липома, гемангиома, шваннома, различные виды сарком и др.) [3]. Среди признаков, указывающих на необходимость тщательного обследования, называют крупный размер КБ (более 5 см), отсутствие внутрисуставной патологии, объясняющей появление КБ, нетипичное расположение, эрозивные изменения прилежащих костей [4].

Клинические проявления КБ

Клинические проявления КБ зависят от ее размера. Небольшие КБ бессимптомны, клинически никак не выявляются и обнаруживаются случайно при проведении визуализирующих исследований коленного сустава (ульт-

развукое исследование или магнитно-резонансная томография – МРТ) [4]. Небольшие бессимптомные КБ, по-видимому, являются распространенным состоянием: при выполнении МРТ коленного сустава они обнаруживаются у 5% пациентов [5].

Крупные КБ (более 3–5 см по длиннику) сопровождаются появлением болей, ограничениями объема движений в колене и затруднениями двигательной активности. Характерны тянущие или давящие боли, чувство тяжести в подколенной области. Отмечается умеренное ограничение сгибания, а в ряде случаев – и разгибания колена. Симптомы усиливаются после длительного нахождения в положении стоя, а также после физической активности (ходьбы, занятий спортом) [6, 7]. При продольном размере КБ более 5 см она становится видна при клиническом осмотре как припухлость в подколенной области. При пальпации КБ безболезненна и имеет плотно-эластическую или довольно плотную консистенцию (в зависимости от степени растяжения стенок и состава содержимого). При выполнении теста Фуше (сгибание колена до 45° в положении пациента лежа на животе) КБ пропадает [7].

Формирование КБ связано с повышенной секрецией синовиальной жидкости вследствие воспалительной или невоспалительной патологии [8, 9].

Воспалительные причины

Воспаление коленного сустава (артрит) сопровождается выработкой экссудата, объем которого может достигать нескольких десятков миллилитров. Наличие сообщения между полостью сустава и ПИБ приводит к формированию КБ [6]. Такие КБ обычно имеют крупные размеры, достигая 20 см (а иногда и более) по длиннику, и проявляются характерными симптомами [10]:

- В медиальном отделе подколенной ямки выявляется видимая припухлость. В редких случаях возможны центральное и латеральное расположение припухлости, распространение на бедро или на переднюю поверхность голени.
- При пальпации определяется малоподвижное образование продолговатой формы плотно-эластической консистенции, безболезненное или малоболезненное.
- Пациента беспокоят постоянное чувство тяжести, тянущие боли в подколенной области. Ходьба, длительное стояние, сгибание колена приводят к усилению болей.
- Наблюдается ограничение сгибания, а в некоторых случаях – также и разгибания в колене.
- В случае особо крупного размера КБ возможны давящие боли в икроножных мышцах, а также чувствительные нарушения в области задней поверхности голени.
- В самом коленном суставе определяется существенное количество выпота. Отдельные случаи артрита не приводят к заметной деформации сустава именно за счет «сброса» основного объема экссудата в ПИБ, что в свою очередь приводит к быстрому развитию КБ.
- В случае ремиссии или излечения артрита КБ, как правило, регрессирует, но может и персистировать, при этом ее содержимое загустевает.

Лазко Федор Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: fedor-lazko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5292-7930

Юдин Роман Юрьевич – д-р мед. наук, сосудистый хирург медицинского центра «Вэссел Клиник». ORCID: 0000-0001-7898-7608

Салтыкова Виктория Геннадиевна – д-р мед. наук, проф. каф. ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3879-6457

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного факта ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1699-0881

Fedor L. Lazko – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: fedor-lazko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5292-7930

Roman Iu. Yudin – D. Sci. (Med.), Vessel Clinic Medical Center. ORCID: 0000-0001-7898-7608

Victoria G. Saltykova – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-3879-6457

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881

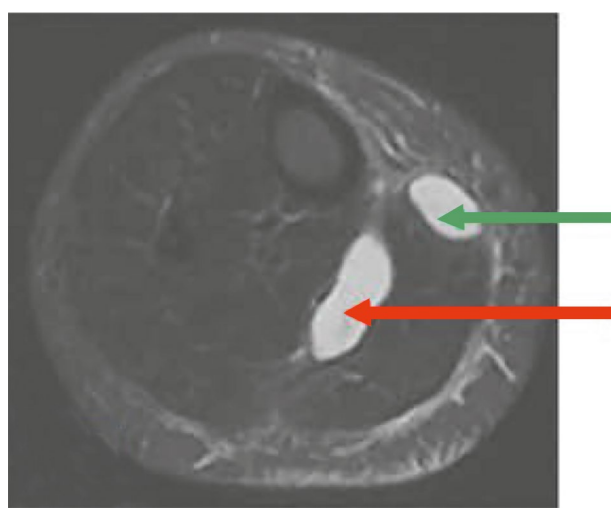
Рис. 1. Крупная многокамерная КБ (14,2×2,15 см) туго наполнена содержимым, имеется угроза разрыва. Нижний полюс кисты указан красной стрелкой.



Рис. 2. Разрыв КБ. Распространение содержимого в межфасциальное пространство заднего отдела голени (красная стрелка). Остаточное содержимое в кисте (желтая стрелка). Зона разрыва (зеленая стрелка).



Рис. 3. МРТ голени, аксиальный срез, T2-ВИ STIR. Разрыв КБ с истечением содержимого подкожно (зеленая стрелка) и межмышечно, сепарация медиальной головки икроножной мышцы (красная стрелка).



Невоспалительные (механические) причины [6–8]:

Развитию КБ могут способствовать как длительно существующие структурные изменения (такие как повреждение заднего рога медиального мениска и остеоартрит), так и острые ситуационные перегрузки колена (например, интенсивная тренировка). В связи с перегрузкой сустава выработка синовиальной жидкости усиливается, а ее накопление в ПИБ обуславливается, по-видимому, реализацией клапанного механизма при сгибании и разгибании сустава, а также фиброзными изменениями заднего отдела капсу-

лы, приводящими к однонаправленному току жидкости из полости сустава в ПИБ [11, 12]. Невоспалительные КБ, как правило, мелкие, бессимптомные или проявляются умеренными тянущими болями в подколенной области.

Необходимо помнить, что массивный гемартроз [13, 14] и гнойный артрит [15] также могут привести к образованию КБ.

Разрыв КБ

Разрыв КБ происходит в случае накопления большого объема жидкости, превышающего резервы стенок ПИБ. При разрыве содержимое кисты истекает в голень, распространяясь по межфасциальным пространствам, а также подкожно.

В большинстве случаев разрыв возникает остро, но возможен и субклинический вариант, когда наблюдается регулярное «подтекание» небольших порций жидкости [16].

Острый разрыв сопровождается резкой болью и отеком голени, а также исчезновением КБ. Возможны также покраснение кожи голени, появление болезненного кровоподтека в области медиальной лодыжки, отека в области голеностопного сустава (но движения в нем сохраняются). Выраженный болевой синдром приводит к затруднениям ходьбы. При сжатии мышечной массы голени отмечается резкое усиление болезненности [7].

Разрыв КБ в свою очередь может сопровождаться рядом осложнений, связанных со сдавлением структур голени изливающейся жидкостью [7]:

- тромбоз глубоких вен (ТГВ) голени;
- сдавление подколенной артерии и острая ишемия голени;
- сдавление ветвей большеберцового нерва (жгучая нейропатическая боль в икроножных мышцах, онемение заднего отдела стопы, возможна также слабость пальцев);
- задний компартмент-синдром голени (сочетание чувствительных нарушений в области подошвы, отека голени и усиления болей при пассивном разгибании пальцев).

Диагностика разрыва КБ

Наиболее доступным и эффективным методом верификации разрыва КБ является ультразвуковое исследование, которое позволяет визуализировать такие характерные признаки, как неоднородность структуры и деформация (заострение) нижнего полюса КБ, а также появление субфасциальных жидкостных прослоек вдоль сухожилия и/или брюшка медиальной головки икроножной мышцы (рис. 1, 2).

Ультразвуковая верификация разрыва КБ может быть затруднена, если на момент исследования киста уже находится в спавшемся состоянии, а ее содержимое поглощено окружающими тканями. В таких случаях рекомендовано искать жидкость между медиальной головкой икроножной мышцы и сухожилием полуперепончатой мышцы [17, 18].

На МРТ разрыв КБ визуализируется как истечение жидкости в межмышечные пространства (рис. 3–5).

Дифференциальный диагноз разрыва КБ

Разрыв КБ дифференцируют с сосудистыми, травматическими и гнойно-инфекционными поражениями голени: ТГВ, острой артериальной непроходимостью (ОАН), травматическими повреждениями мышц и сухожилий голени, а также флегмоной.

ТГВ сопровождается отеком, болезненностью и изменением цвета кожных покровов голени [19]:

- выраженность болевого синдрома может быть различной: как правило, наблюдается постепенное нарастание распирающей боли, однако нередко протекает безболезненно;
- отек голени определяется как увеличение ее окружности на уровне, расположенном на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости; при ТГВ окружность пораженной голени, как правило, больше здоровой на 3 см и более;

Рис. 4. МРТ голени, коронарный срез, T2-ВИ STIR.

Разрыв КБ, сепарация подкожной клетчатки истекающей жидкостью (красная стрелка).

**Рис. 5. МРТ голени, коронарный срез, T2-ВИ STIR.**

Разрыв КБ, истечение жидкости в межмышечное пространство голени (красная стрелка).



- наблюдаются цианоз и гипертермия кожи голени и стопы; характерно усиление цианоза в положении стоя и после ходьбы;
 - двигательных ограничений не наблюдается;
 - выявляются положительные симптомы Хоманса, Мозеса и Ловенберга, однако необходимо учитывать их неспецифичность и риск провоцирования тромбоэмболии легочной артерии при выполнении этих тестов.
- Важно помнить, что ТГВ может быть как первичным, так и вторичным состоянием, связанным со сдавлением вен в силу тех или иных причин. В частности, развитие вторичного ТГВ отмечается в ряде случаев разрыва КБ.

ОАН голени

ОАН может быть обусловлена тромбоэмболией или артериальным тромбозом. И в том, и в другом случае клинические проявления представлены эволюцией симптомов ишемии, различия касаются характеристик болевого синдрома в начале заболевания [20]:

- в случае эмболии возникает резкая острейшая боль в голени, а тромбоз характеризуется постепенным нарастанием интенсивности боли;
- определяется отсутствие пульса ниже уровня окклюзии: в случае поражения подколенной артерии – на артериях стопы, бедренной – отсутствие пульсации также и в подколенной ямке;
- отмечаются изменение цвета (бледность, а затем цианотичность и «мраморный рисунок») и гипотермия кожных покровов голени и стопы;
- наблюдается быстрое развитие чувствительных нарушений по типу «чулка»; их выраженность может быть различной вплоть до анестезии;

- в случае выраженной ишемии развиваются парез и/или паралич пальцев стопы, а затем и голеностопного сустава;
- на поздних стадиях ишемии выявляются болезненность при пальпации икроножных мышц, плотный отек мышц голени, контрактура суставов стопы и голеностопного сустава.

Необходимо помнить, что ОАН голени может быть вызвана осложнениями аневризмы подколенной артерии (тромбозом или разрывом аневризмы). Разрыв аневризмы манифестирует пульсирующей гематомой в подколенной области с дальнейшим появлением признаков тромбоза.

Травматические повреждения голени

Разрыв КБ дифференцируют с повреждениями мягкого скелета голени (разрыв икроножных мышц и ахиллова сухожилия), а также со спонтанной межмышечной гематомой.

Повреждения мягкого скелета провоцируются избыточной физической нагрузкой, возникают, как правило, на фоне занятий спортом и возможны как у профессиональных регулярно тренирующихся спортсменов, так и у неспортсменов при эпизодических занятиях [21].

Разрыв мышцы сопровождается характерной симптоматикой [21]:

- острое возникновение резкой дергающей боли в мышечной массе голени;
- появление отека и кровоподтека в месте повреждения;
- пальпация поврежденной мышцы, а также все связанные с ней движения крайне болезненны;
- отмечается затруднение ходьбы в связи с выраженной болью, а также ограничением подвижности голеностопного сустава.

При повреждении ахиллова сухожилия наблюдаются следующие изменения [22]:

- момент повреждения сопровождается звуковым феноменом «хлопка» или «треска» и возникновением резкой интенсивной боли в области задней поверхности пятки и/или в икроножных мышцах;
- в проекции ахиллова сухожилия появляются отечность и кровоподтеки;
- нарушаются движения в голеностопном суставе (наиболее ограничено подошвенное сгибание), при ходьбе затрудняется опора на большие пальцы стопы, возникает хромота.

Спонтанная межмышечная гематома проявляется острой внезапной болью в голени, возникающей, как правило, во время обычной ходьбы и не являющейся результатом какого-либо травматического воздействия или сосудистой патологии. Как правило, боль регрессирует в течение нескольких минут, иногда сохраняется до нескольких часов. В проекции поврежденного сосуда определяется небольшой отек, а примерно через сутки появляется болезненный кровоподтек в области лодыжки или на подошвенной поверхности стопы. Крупные гематомы могут осложняться развитием компартмент-синдрома и ТГВ [23]. Важно помнить, что спонтанная гематома может быть проявлением гипокоагуляции, в том числе медикаментозной [9].

Флегмона голени

Флегмона голени – острое гнойное разлитое воспаление подкожного и межмышечного клетчаточных пространств. Симптоматика флегмоны представлена яркими признаками инфекционно-гнойного воспаления [24]:

- быстрое распространение болезненной припухлости и гиперемии, появление зон флуктуации;
- интенсивные разлитые боли в голени, значительные затруднения ходьбы;
- фебрильная лихорадка и другие признаки интоксикации, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг.

Заключение

КБ является распространенным состоянием, развивающимся вторично по отношению к воспалительной и невоспалительной патологии коленного сустава у лиц с предрасполагающими анатомическими особенностями. В большинстве случаев КБ протекает субклинически. Крупные КБ могут осложняться разрывом, что в свою очередь также может сопровождаться осложнениями. Дифференциальный диагноз КБ и ее осложнений требует междисциплинарного подхода и осведомленности врачей широкого круга специальностей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Бунчук Н.В. Болезни внесуставных мягких тканей. Ревматические болезни. М.: Медицина, 1997 [Bunchuk NV. Bolezni vniesustavnykh miagkikh tkanei. Revmaticheskie bolezni. Moscow: Medicine, 1997 (in Russian)].
2. Стерлинг Д.У. Анатомия и физиология опорно-двигательной системы. Секреты ревматологии. М.: ГЭОТАР-Мед, 2018 [Sterling DW. Anatomia i fiziologija oporno-dvigatel'noi sistemy. Sekrety revmatologii. Moscow: GEOTAR-Med, 2018 (in Russian)].
3. Bui-Mansfield LT. Baker Cyst Imaging. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/387399-overview>. Accessed: 20.08.2022.
4. Bell D, Weerakkody Y. Baker cyst. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/baker-cyst-2>. Accessed: 03.09.2022.
5. Demange MK. Baker's cyst. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2011;6(46):630-3. DOI:10.1016/S2255-4971(15)30317-7
6. Khitrov NA. Baker's cyst: types of its course, sonographic guidance, and treatment. *Mod Rheumatol*. 2009;1(4):44. DOI:10.14412/1996-7012-2009-522
7. Leib AD, Roshan A, Foris LA, et al. Baker's Cyst. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430774/>. Accessed: 03.09.2022.
8. Макушин В.Д., Чергунов О.К., Чиркова А.М., Казанцев В.И. Дифференциальная диагностика и лечение кист подколенной области. *Гений ортопедии*. 1998;(2):29-33 [Makushin VD, Chegurov OK, Chirkova AM, Kazantsev VI. Differential diagnosis and treatment of knee joint cysts. *Genii ortopedii*. 1998;(2):29-33 (in Russian)].
9. Салтыкова В.Г., Турдакина И.Н. Ультразвуковая диагностика синовиальной кисты подколенной области (кисты Бейкера). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;(4):57-8 [Saltykova VG, Turdakina IN. Ultrasound in synovial cyst of popliteal space (Baker cyst) diagnosis (pictorial review). *Ultrazvukovaia i funktsionalnaia diagnostika*. 2021;(4):57-8 (in Russian)].
10. Helfgott SM. Popliteal (Baker's) cyst. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/popliteal-bakers-cyst>. Accessed: 05.09.2022.
11. Lindgren PG. Gastrocnemio-Semimembranosus Bursa and its Relation to the Knee Joint. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1978;2(19):377-88. DOI:10.1177/028418517801900213
12. Ohishi T, Takahashi M, Suzuki D, et al. Treatment of popliteal cysts via arthroscopic enlargement of unidirectional valvular slits. *Mod Rheumatol*. 2015;5(25):772-8. DOI:10.3109/14397595.2015.1008779
13. Yoo MJ, Yoo JS, Jang HS, Hwang CH. Baker's Cyst Filled with Hematoma at the Lower Calf. *Knee Surg Relat Res*. 2014;4(26):253-6. DOI:10.5792/ksrr.2014.26.4.253
14. Gualtierotti R, De Magistris C, Biguzzi E, et al. Successful Chemical Synovectomy in a Patient with Acquired von Willebrand Syndrome with Chronic Synovitis Due to Recurrent Knee Hemarthrosis: A Case Report. *Rheumatol Ther*. 2022;5(9):1465-74. DOI:10.1007/s40744-022-00477-2
15. Valle Alonso J, Fonseca del Pozo FJ, Van der Bergh E, Kinderman H. Infected Baker's cyst, diagnosed in the emergency department using POCUS. *POCUS J*. 2019;1(4). DOI:10.24908/pocus.v4i1.13316
16. Abdelrahman MH, Tubeishat S, Hammoudeh M. Proximal Dissection and Rupture of a Popliteal Cyst: A Case Report. *Case Rep Radiol*. 2012; 2012:1-2. DOI:10.1155/2012/292414
17. Hoffman BK. Cystic lesions of the popliteal space. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1963;116.
18. Li TY. The Sonographic Spectrum of Baker Cysts. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2018;1(34). DOI:10.1177/8756479317733
19. Лебедев А.К., Кузнецова О.Ю. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей. *Российский семейный врач*. 2015;3(19):4 [Lebedev AK, Kuznetsova OYu. Deep venous thrombosis of lower extremities. *Rossiiskii semeinyi vrach*. 2015;3(19):4 (in Russian)]. DOI:10.17816/RFD201534-16
20. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Режим доступа: https://www.mrcb.ru/files/recommendations_LLA.pdf. Ссылка активна на 12.10.2022 [National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities. Available at: https://www.mrcb.ru/files/recommendations_LLA.pdf. Accessed: 12.10.2022 (in Russian)].
21. Rainbow CR, Fields KB. Calf injuries not involving the Achilles tendon (Electronic resource). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/calf-injuries-not-involving-the-achilles-tendon>. Accessed: 20.09.2022.
22. Maughan KL, Boggess BR. Achilles tendinopathy and tendon rupture (Electronic resource). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/achilles-tendinopathy-and-tendon-rupture>. Accessed: 20.07.2022.
23. Davis DD, Kane S. Muscular Hematoma (Electronic resource). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557613/>. Accessed: 20.07.2022.
24. Гостищев В.К. Гл. 10. Операции при гнойных заболеваниях нижних конечностей. В кн.: Клиническая оперативная гнойная хирургия. М.: ГЭОТАР-Мед, 2016; с. 213 [Gostishchev VK. Gl. 10. Operatsii pri gnoinykh zabolevaniakh nizhnikh konechnostei. V kn.: Klinicheskaia operativnaia gnoinaia khirurgiia. Moscow: GEOTAR-Med, 2016; s. 213 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /
The article received: 15.01.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Влияние COVID-19 на развитие и обострение кожных форм красной волчанки

Э.С. Михеева¹, Ю.М. Голубева², Е.Е. Радионова², О.В. Жукова^{1,2}, И.М. Корсунская³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматривается влияние на развитие кожных форм красной волчанки (КВ) новой коронавирусной инфекции. Автор отмечает, что с начала пандемии COVID-19 зарегистрированы рост заболеваемости кожной КВ по всему миру, возникновение новых случаев, обострение и усугубление тяжести уже существующих. Проанализированы патогенез кожной КВ, роль в ее возникновении вирусных инфекций, главным образом COVID-19. Определены необходимость введения вакцины против SARS-CoV-2 и ее потенциальная опасность как возможного провоцирующего фактора. Необходимо отметить важность роли клинициста в диагностике КВ, поскольку дерматологу важно знать особенности ее развития, уметь заподозрить и, возможно, диагностировать даже самые редкие формы данного заболевания. Именно от правильно проведенной диагностики и адекватной настороженности зависят оптимальное назначение лекарственной терапии и здоровье пациента в будущем.

Ключевые слова: красная волчанка, кожные формы, эпидемиология, коронавирусная инфекция

Для цитирования: Михеева Э.С., Голубева Ю.М., Радионова Е.Е., Жукова О.В., Корсунская И.М. Влияние COVID-19 на развитие и обострение кожных форм красной волчанки. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):124–127. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202142

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Impact of COVID-19 on the occurrence and exacerbation of cutaneous forms of lupus erythematosus: A review

Eleonora S. Mikheeva¹, Iuliia M. Golubeva², Ekaterina E. Radionova², Olga V. Zhukova^{1,2}, Irina M. Korsunskaya³

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

³Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

The article addresses the impact of the new coronavirus infection on the occurrence of cutaneous forms of lupus erythematosus (LE). Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there has been an increase in the incidence of cutaneous LE worldwide, the emergence of new cases, and exacerbation and aggravation of the severity of existing ones. The pathogenesis of cutaneous LE, and the role of viral infections in its occurrence, mainly COVID-19, is reviewed. The need for the SARS-CoV-2 vaccination and its potential as a possible trigger is described. It is necessary to note the importance of clinicians in diagnosing LE since it is essential for the dermatologist to know the features of its course and be able to suspect and diagnose even the rarest forms of this disease. Proper awareness and correct diagnosis determine the optimal drug therapy and patient health in the future.

Keywords: lupus erythematosus, cutaneous forms, epidemiology, coronavirus infection

For citation: Mikheeva ES, Golubeva IuM, Radionova EE, Zhukova OV, Korsunskaya IM. Impact of COVID-19 on the occurrence and exacerbation of cutaneous forms of lupus erythematosus: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):124–127. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202142

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБНУ ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Михеева Элеонора Сергеевна – аспирант каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8934-3197

Голубева Юлия Михайловна – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0003-2047-7925

Радионова Екатерина Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-2642-9126

Жукова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, глав. врач ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0001-5723-6573

✉ **Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Eleonora S. Mikheeva – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8934-3197

Iuliia M. Golubeva – Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-2047-7925

Ekaterina E. Radionova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-2642-9126

Olga V. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0001-5723-6573

Красная волчанка (КВ) – аутоиммунное заболевание с необычайно широким спектром клинических и кожных проявлений. Клинический спектр кожной КВ (ККВ) варьируется от изолированных бляшек до широко распространенных поражений, а симптомы и клиническое течение ККВ сильно различаются у пациентов.

ККВ может проявляться как изолированное кожное заболевание или как проявление системной КВ (СКВ). У больных СКВ кожные проявления присутствуют в 70–80% случаев и почти в 25% случаев являются первым признаком СКВ [1].

Исследователи выделяют острую ККВ – форму с быстрым развитием кожных проявлений и острым клиническим течением, часто связанную с системным поражением; подострую форму ККВ – форму с подострым клиническим течением продолжительностью в несколько недель; хроническую форму ККВ – форму, характеризующуюся медленным прогрессированием и хроническим клиническим течением продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, редко вовлекающую внутренние органы [2].

Специалисты также отмечают, что в патогенезе ККВ может участвовать инфекционный процесс. Обнаружено, что вирусные заболевания чаще связаны с ККВ. Вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19, цитомегаловирус и ВИЧ 1-го типа являются хорошо известными примерами [3]. Эти агенты могут играть роль в патогенезе волчанки, вызывая аутоиммунитет через различные механизмы, включая структурную или функциональную молекулярную мимикрию, модулировать процессинг антигена, активацию или апоптоз В- и Т-клеток, макрофагов или дендритных клеток или кодирующих белков, которые вызывают перекрестную реактивность, иммунные ответы на собственные антигены.

Возникают опасения по поводу связи между инфекцией COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями [4]. Известно, что пациенты с тяжело протекающим COVID-19 имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов и биомаркеров [5], что вызывает вторичные кожные проявления инфекции как результат иммунного ответа [6]. Патофизиология COVID-19 показала, что у генетически предрасположенных пациентов это может привести к проявлению или обострению хронических аутоиммунных заболеваний в целом и ККВ в частности.

Адаптивная иммунная система у больных волчанкой нарушена. Специалистами выявлены повышенная аутореактивность Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, продукция аутоантител и дифференцировка В-клеток при СКВ. Это приводит к нарушению продукции интерферона- γ , BAFF/BLyS, интерлейкина (ИЛ)-1, 2, 6, 10, 1 β , 15, 17 и 18 и фактора некроза опухоли α , что ставит под угрозу Th1-тип ответа на вирусные инфекции, который, как правило, более эффективен, чем Th2-тип ответа [7–11].

Адаптивная иммунная система может быть нарушена при инфекции SARS-CoV-2. Инфекция SARS-CoV-2 приводит к аутоиммунитету с помощью следующих возможных механизмов: молекулярной мимикрии (перекрестно реагирующий эпитоп между вирусом и хозяином), стандар-киллинга (вирус-специфические CD8+ Т-клетки мигрируют в ткани-мишени и проявляют цитотоксичность), распространение эпитопа, вирусная персистенция (поликлональная активация из-за постоянного присутствия вирусных антигенов, вызывающих иммуноопосредованное повреждение) и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [12].

У пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, сообщалось о распространенности антинуклеарных антител в 35,6% и волчаночного антикоагулянта в 11,1% случаев. Сообщалось также о других аутоантителах, таких как анти-Ro/SSA [13]. Эти данные указывают на роль SARS-CoV-2 в стимуляции иммунной системы и развитии волчанки.

Рис. 1. Пациентка П., 71 год. Высыпания на коже лица, октябрь 2022 г.



Рис. 2. Дiskoидная КВ, распространенная форма.



В литературе описано, как при введении вакцин происходит активация иммунного ответа, что может в итоге привести к обострению или даже к возникновению нового аутоиммунного заболевания у людей, имеющих конкретную предрасположенность [14]. По данным многих исследований, в редких случаях после прохождения вакцинации от COVID-19 возможно возникновение или обострение СКВ. В литературе описано несколько таких случаев [15–25].

Авторы предполагают, что благодаря свойствам белков и адъювантов в составе вакцины после ее введения формируется провоспалительная среда, воздействие которой вызывает кожные и системные проявления КВ. При этом происходит активация воспалительных хелперных Т-клеток 1-го типа, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня интерферона γ , ИЛ-2 и фактора некроза опухоли α [20, 21, 26].

В Нью-Йоркском университете проведено исследование, в результате которого выяснилось, что при введении вакцины против COVID-19 возможно обострение СКВ: 11–13% случаев, чаще в легкой форме, среди них 1,3% – в тяжелой форме, при этом 5% всех случаев требуют смены лекарственных средств [27, 28].

Регистр EULAR COVAX сообщил о частоте вспышек в 3%, при этом тяжелые вспышки являлись редкими (<1%) [29]. Другие исследования располагают сходными данными относительно частоты и степени тяжести обострений независимо от типа вакцины [27, 28, 30].

Известно, что при СКВ большинство живых вакцин противопоказано, а инактивированные вакцины нужно вводить до начала иммуносупрессии [31], что необходимо для формирования активного иммунного ответа.

По данным исследований Нью-Йоркского университета, ученых из Гонконга и EULAR COVAX, выяснено, при вакцинации от COVID-19 у пациентов с СКВ выявлен более низкий уровень нейтрализующих антител по сравнению со здоровым контролем, особенно у тех, кто получает ММЕ, RTX, GC и инактивированные вакцины [28–30, 32].

В своей практике мы также сталкиваемся с обострением и впервые возникающими кожными формами КВ. В качестве примера приводим историю болезни пациентки П., 71 год. Считает себя больной с октября 2022 г., когда без видимых причин появились высыпания на коже лица (рис. 1). Амбулаторная терапия топическими кортикостероидами уменьшила кожные проявления. Через месяц процесс распространился, к декабрю 2022 г. появились зудящие высыпания на коже туловища. Лечение давало незначительный положительный эффект. В январе 2023 г. после консультации ревматолога и гистологического исследования установлен диагноз – «дискоидная КВ, распространенная форма» (рис. 2).

Перед госпитализацией пациентки проведены исследования на антитела к инфекции COVID-19, по результатам – иммуноглобулин (Ig)G 2500 и IgM 7,54, что свидетельствует о перенесенном заболевании. Со слов больной, в конце сентября наблюдала симптомы по типу острой респираторной вирусной инфекции.

Заключение

Необходимо отметить важность роли клинициста в диагностике КВ, поскольку дерматологу нужно знать особенности ее развития и уметь заподозрить и, возможно, диагностировать даже самые редкие формы данного заболевания с соответствующей поддержкой иммунофлюоресценции, обычно показывающей зернистые отложения IgG, IgM в дермальном-эпидермальном соединении. Именно от правильно проведенной диагностики зависят оптимальное назначение лекарственной терапии и здоровье пациента в будущем. При этом, учитывая опасность коронавирусной инфекции, пациенты с КВ должны быть вакцинированы против COVID-19, однако вакцинацию

против SARS-CoV-2 следует рассматривать как потенциальный провоцирующий фактор обострения заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):199.
2. Gartshteyn Y, Askana AD, Schmidt NM, et al. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: a case series. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e452-4.
3. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2019;158(3):153-60. DOI:10.1111/imm.13103
4. Dorgham DA, Anwar S, Khaled AS. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol.* 2021;43(2):115-8.
5. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
6. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20):32126-5.
7. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102524. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102524
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Aringer M, Stummvoll GH, Steiner G, et al. Serum interleukin-15 is elevated in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(8):876-81. DOI:10.1093/rheumatology/40.8.876
10. Collins CE, Gavin AL, Migone TS, et al. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R6. DOI:10.1186/ar1855
11. Rönnelid J, Tejde A, Mathsson L, et al. Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an Fc γ RIII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):37-42. DOI:10.1136/ard.62.1.37
12. Zamani B, Moeini Taba SM, Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):29.
13. Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MA. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int.* 2021;41(4):799-809.
14. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine.* 2005;23:3876-86.
15. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, et al. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e415-6.

16. Niebel D, Ralser-Isselstein V, Jaschke K, et al. Exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine. *Dermatol Ther.* 2021;34:e15017.
17. Kreuter A, Burmann SN, Burckert B, et al. Transition of cutaneous into systemic lupus erythematosus following adenoviral vector based SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(11):e733-5. DOI:10.1111/jdv.17514
18. Liu V, Messenger NB. New-onset cutaneous lupus erythematosus after the COVID-19 vaccine. *Dermatol Online J.* 2021;27. DOI:10.5070/D3271156093
19. Am N, Saleh AM, Khalid A, et al. Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2022;17:1-6.
20. Kreuter A, Licciardi-Fernandez MJ, Burmann SN, et al. Induction and exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following mRNA-based or adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:161-3.
21. Joseph AK, Chong BF. Subacute cutaneous lupus erythematosus flare triggered by COVID-19 vaccine. *Dermatol Ther.* 2021;34:e15114.
22. Lemoine C, Padilla C, Krampe N, et al. Systemic lupus erythematosus after Pfizer COVID-19 vaccine: a case report. *Clin Rheumatol.* 2022;16:1-5. DOI:10.1007/s10067-022-06126-x
23. Raviv Y, Betesh-Abay B, Valdman-Grinshpoun Y, et al. First presentation of systemic lupus erythematosus in a 24-year-old male following mRNA COVID-19 vaccine. *Case Rep Rheumatol.* 2022;2022:9698138.
24. Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e613-5.
25. Barbhajya M, Levine JM, Siegel CH, et al. Adverse events and disease flares after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2021;30:1-4.
26. van der Laan JW, Gould S, Tanir JY. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine.* 2015;33:1507-14. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.01.073
27. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open.* 2021;7:e001814. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001814
28. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2021;74:284-94. DOI:10.1002/art.41937
29. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:695-709. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221490
30. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:575-83. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221097
31. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39-52. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215882
32. Ferri C, Ursini F, Gragnani L, et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun.* 2021;125:102744. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102744

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Витамины группы В – возможности мультидисциплинарного применения

Л.А. Кузина[✉], Г.С. Кайшибаева

НПЦ «Институт неврологии и нейрореабилитации им. Смагула Кайшибаева», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Витамины группы В применяются в различных областях медицины, однако наибольшее распространение получили в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы, особенно в лечении болевого синдрома. Витамины группы В относятся к препаратам нейротропного ряда, они играют важную роль в функционировании клеток, выступая в качестве коферментов в широком спектре катаболических и анаболических ферментативных реакций. Их влияние проявляется в многочисленных процессах функционирования нервной ткани, включая выработку энергии, синтез/восстановление ДНК/РНК, геномное и негеномное метилирование, а также синтез многочисленных нейрохимических веществ и сигнальных молекул, что обеспечивает нормальное функционирование центральной и периферической нервной системы. Среди всех витаминов группы В в наибольшей степени эти свойства присущи трем из них – тиамину (В₁), пиридоксину (В₆) и цианокобаламину (В₁₂).

Ключевые слова: витамины группы В, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, полинейропатия, болевой синдром

Для цитирования: Кузина Л.А., Кайшибаева Г.С. Витамины группы В – возможности мультидисциплинарного применения. Consilium Medicum. 2023;25(2):128–131. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202239

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Group B vitamins: prospective for multidisciplinary application: A review

Liubov A. Kuzina[✉], Gulnaz S. Kaishibaeva

Smagul Kaishibaev Institute of Neurology and Neurorehabilitation, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract

Group B vitamins are used in various fields of medicine, most commonly in treating diseases of the peripheral and central nervous system, especially in treating pain. Group B vitamins are neurotropic agents; they play an essential role in the functioning of cells, acting as coenzymes in a wide range of catabolic and anabolic enzymatic reactions. They play a role in numerous processes of nervous tissue functioning, including energy production, DNA/RNA synthesis/repair, genomic and non-genomic methylation, and synthesis of many neurochemicals and signaling molecules, which ensures the normal functioning of the central and peripheral nervous system. Among all the B vitamins, these properties are most inherent in thiamine (B₁), pyridoxine (B₆), and cyanocobalamin (B₁₂).

Keywords: B vitamins, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, polyneuropathy, pain

For citation: Kuzina LA, Kaishibaeva GS. Group B vitamins: prospective for multidisciplinary application: A review. Consilium Medicum. 2023;25(2):128–131. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202239

Введение

Витамины в условиях современности представляют собой незаменимые компоненты как в качестве нутриентов, так и в качестве основных или дополнительных лекарственных препаратов. Современный человек – это человек, проживающий в ситуациях повышенной стрессовой составляющей, нерегулярного и несбалансированного питания, постоянно меняющихся условий быта, часовых поясов и места проживания. Все это не может не оказывать влияния на организм в целом и на качество усвоения необходимых нутриентов в частности. В настоящее время известно более 30 витаминов и витаминоподобных веществ, которые являются коферментами различных ферментов и участвуют в регуляции обменных процессов, в поддержании клеточной структуры, регуляции работы иммунной системы, устойчивости организма к неблагоприятным факторам внешней среды [1]. Витамины группы В являются жизненно необходимыми для человека в силу их основного влияния на работу нервной системы. В клинической

практике витамины группы В нашли широкое применение в различных областях, включая эндокринологию, кардиологию, дерматологию, офтальмологию. Однако наибольшее применение этой группы витаминов известно именно в неврологической практике, что обусловлено их преимущественным нейротропным действием. Витамины группы В оказывают метаболическое влияние на аксональный транспорт и процессы миелинизации в периферических нервных волокнах, нейромедиаторную передачу и метаболизм нейронов центральной нервной системы. Среди всех витаминов группы В в наибольшей степени эти свойства присущи трем из них – тиамину (В₁), пиридоксину (В₆) и цианокобаламину (В₁₂) [2, 3].

Тиамин

Витамин В₁ – тиамин – необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, участвует в обменных процессах (углеводном, белковом, жировом, водно-соле-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузина Любовь Алексеевна – магистр мед. наук, врач-невролог высшей категории, специалист кабинета нервно-мышечной патологии НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева». E-mail: k_luba@inbox.ru

Кайшибаева Гульназ Смагуловна – канд. мед. наук, врач-невролог высшей категории, дир. НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева»

[✉]Liubov A. Kuzina – Master of Medicine Sciences, Smagul Kaishibaev Institute of Neurology and Neurorehabilitation. E-mail: k_luba@inbox.ru

Gulnaz S. Kaishibaeva – Cand. Sci. (Med.), Smagul Kaishibaev Institute of Neurology and Neurorehabilitation

вом), оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы. При недостаточном поступлении тиамин пиридоксина и молочной кислоты накапливаются в тканях, нарушается синтез ацетилхолина, что приводит к ухудшению деятельности нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Тиамин положительно влияет на когнитивные функции и познавательную активность. Витамин В₁ оказывает положительное действие на энергообразование в митохондриях, процессы роста, способность к обучению и необходим для нормальной работы мышц пищеварительного тракта, желудка и сердца. Тиамин выступает как антиоксидант, защищая организм от преждевременного старения, позволяет уменьшить отрицательное влияние на организм алкоголя и табака [4].

Пиридоксин

Витамин В₆ – пиридоксин – является основным компонентом в синтезе большинства нейромедиаторов: серотонина, катехоламинов, γ -аминомасляной кислоты, глутаминовой кислоты. В фосфорилированной форме обеспечивает процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, гистамина. Участвует в метаболизме полиненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда. Участвует в цикле метаболизма фолиевой кислоты – способствует превращению ее в активную форму, стимулирует гемопоэз [4]. В ряде исследований показано, что пиридоксин имеет выраженную антиоксидантную активность, сравнимую с токоферолом и аскорбиновой кислотой [5].

Цианокобаламин

Витамин В₁₂ – цианокобаламин – является основным компонентом сфингомиелина, способствует восстановлению миелиновой оболочки. Участвует в метаболизме глутаминовой кислоты, снижает уровень глутамата в структурах центральной нервной системы, что обеспечивает выраженный анальгетический эффект витамина В₁₂ [4]. В₁₂ необходим для метаболизма жирных кислот и ряда аминокислот (метионина, изолейцина, валина и треонина), при нарушении окислительной реакции в организме накапливаются метаболиты, вызывающие демиелинизацию нервных волокон и повреждение нервных клеток [6].

Витамины группы В могут применяться в клинической практике как в монотерапии, так и в комбинациях. Большинство исследований показывает, что комбинация витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) оказывает более выраженное воздействие за счет потенцирования действия каждого в биохимических процессах. На настоящий момент накоплен обширный опыт применения комплекса витаминов группы В в различных областях клинической практики. Самый большой опыт применения витаминов группы В – в неврологической практике, что объясняется прежде всего нейропротективными, нейротрофическими и нейрорепаративными свойствами витаминов группы В.

Применение витаминов группы В в неврологической практике

В неврологической практике комплексы витаминов группы В применяются в качестве основного компонента терапии полинейропатий различного генеза, в первую очередь диабетической и алкогольной. Тиамин является коферментом транскетолазы, при активации которой блокируются патологические механизмы повреждения нервной ткани, запускаемые избытком глюкозы. Утилизация глюкозы переключается на восстановительный пентозофосфатный путь, тем самым уменьшается накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, которые являются токсичными для нервной ткани [7, 8]. Активная форма витамина В₆ – пиридоксаль-5'-фосфат – может вли-

ять на резистентность к инсулину, контролируя экспрессию генов, участвующих в адипогенезе [9]. При совместном назначении тиамин и пиридоксин наряду с повышением скорости проведения нервного импульса отмечено антиноцицептивное действие, связанное с воздействием на болевые рецепторы центральной нервной системы [10]. Цианокобаламин активирует синтез нуклеиновых кислот, липопротеинов, необходимых для построения клеточных мембран и миелиновой оболочки [11]. Таким образом, патогенетические особенности диабетической полинейропатии (ДП) и основные метаболические эффекты витаминов группы В обосновывают их применение в терапии ДП, что показано в ряде клинических исследований.

Исследование В.И. Новикова и соавт. (2017 г.) посвящено применению комплекса витаминов группы В (Нейромультивит®) в терапии дистальной ДП. В исследование включены 30 пациентов с диагнозом сахарного диабета (СД) с наличием подтвержденной ДП. Общая продолжительность терапии препаратом Нейромультивит® составила 12 нед, из них первые 4 нед пациенты принимали препарат по 1 таблетке 3 раза в день, далее (с 5 по 12-ю неделю) – по 1 таблетке в сутки. Проводилась оценка интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале, а также оценка симптомов нейропатии по шкалам Total Symptom Score (TSS) и Neuropathy Symptom Score (NSS). Кроме того, проводилась клиническая оценка всех видов чувствительности. При анализе симптоматики по шкалам TSS и NSS пациенты отметили уменьшение проявлений ДП уже по завершении интенсивной терапии, пролонгация терапии выявила дальнейшую регрессию симптомов. Достоверное улучшение вибрационной чувствительности также достигнуто к концу исследования [12].

В более раннем исследовании, посвященном применению комплекса витаминов группы В в терапии ДП, показано улучшение состояния не только периферических нервов, но и функционирования автономной нервной системы [13].

В сравнительном исследовании от 2001 г. проведена оценка эффективности инъекционной формы комплекса витаминов группы В (Нейромультивит®) у пациентов с болевой формой ДП при СД 1 и 2-го типов в сравнении с карбамазепином. Объективные исследования выявили благоприятный эффект лечения в отношении болевой симптоматики и отсутствие значимых различий в клинических показателях между группами [14]. Кроме того, инъекционная форма данного витаминного комплекса позволяет в короткие сроки восполнить уровень витаминов группы В, в частности витамина В₁₂, субклинический дефицит которого может наблюдаться на фоне длительного применения сахароснижающих препаратов [15].

Большой пул исследований посвящен применению витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов (неспецифическая скелетно-мышечная боль, мышечные и миофасциальные болевые синдромы, нейропатическая боль). Витамины группы В уменьшают болевой синдром за счет собственного анальгетического эффекта, а также усиливают обезболивающее действие нестероидных противовоспалительных препаратов [16]. В 2020 г. опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа 5 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) и диклофенака при боли в нижней части спины у 1207 пациентов [17]. Авторы исследования пришли к выводу, что в терапии острой боли в спине или обострения хронической боли комбинированная фармакотерапия, включающая диклофенак и витамины группы В, более эффективна, чем монотерапия диклофенаком. Наилучшие показатели получены в отношении уменьшения продолжительности терапии. Пациентов, достигших регресса боли к 3 и 7-му дню терапии, в группах комбинированной терапии оказалось достоверно больше, чем в группах

пациентов, получавших монотерапию. Также рядом работ показано сокращение продолжительности лечения анальгетиками примерно на 50% при применении комбинации с витаминами группы В [18]. Эффективность комплекса витаминов группы В в терапии вертеброгенной радикулопатии показана в открытом рандомизированном клиническом исследовании [19]. В исследовании приняли участие 100 пациентов с вертеброгенными радикулопатиями L_v-S_p, получавшие дополнительно Нейромультивит® внутримышечно. Показан более выраженный ответ на терапию в сравнении с группой пациентов, получавших терапию только базовыми препаратами. Кроме того, у пациентов, получавших в комплексе терапии Нейромультивит®, достоверно снизилась потребность в приеме дополнительных доз нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болей.

Применение витаминов группы В в терапии патологии органов пищеварения

Витамины группы В активно применяются как средства патогенетической терапии при заболеваниях печени и кишечника. Целесообразность использования витаминов группы В при заболеваниях печени обусловлена развитием их дефицита при хронических поражениях печени вирусной и токсической этиологии. Витамины группы В улучшают метаболизм гепатоцитов, в частности – процессы декарбоксации и переаминирования, транспорт водорода и образование аденозинтрифосфата в митохондриях, регулируют обмен белка, стимулируя белковосинтетическую функцию печени, регулируют углеводный обмен, способствуя синтезу аденозинтрифосфата и устранению гипоксии, что также сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени и улучшением ее дезинтоксикационной функции [2]. Применение витаминов группы В при заболеваниях кишечника обусловлено прежде всего развитием дисбиоза кишечника – ведущего клинико-лабораторного синдрома, сопровождающего хронические заболевания толстого и тонкого кишечника, в частности хронического неязвенного колита и синдрома раздраженного кишечника. При дисбиозе кишечника происходит нарушение ассоциативных микробных связей, которые приводят к нарушению синтеза витаминов группы В, что вносит свой вклад в клинические проявления заболеваний кишечника, сопровождающихся дисбактериозами [20]. При дисбактериозах назначение витаминов группы В можно рассматривать как заместительную терапию, так как под ее влиянием улучшаются моторно-эвакуаторная функция пищеварительного тракта, регенерация его слизистой оболочки, уменьшаются дистрофические процессы в органах и тканях. Под влиянием комплексной терапии с применением витаминов группы В у больных с хроническими заболеваниями печени вирусного, алкогольного и лекарственного происхождения улучшается функциональное состояние печени, прежде всего в виде значительного уменьшения выраженности цитолиза. При дополнительном назначении комплекса витаминов группы В к базисному лечению больных хроническим колитом и синдромом раздраженного кишечника значительно улучшается психоэмоциональное состояние пациентов, уменьшаются или полностью купируются болевой и диспептический синдром, а также значительно улучшается качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. Витамины группы В, вводимые парентерально, превосходят их таблетированные формы по скорости наступления клинического эффекта и купированию болевого синдрома.

Применение витаминов группы В в оториноларингологии

Применение витаминов группы В в терапии острой и хронической нейросенсорной тугоухости обусловлено их эффективностью в отношении улучшения обменных про-

цессов и восстановления функциональной активности и регенерации тканей, в том числе и нейроэпителия [21]. Сбалансированный состав препарата Нейромультивит®, возможность индивидуального подбора дозы, хорошая переносимость и эффективное воздействие на патогенетические процессы позволяют рекомендовать данное лекарственное средство в комплексном лечении пациентов с острой сенсоневральной тугоухостью в амбулаторных условиях и в стационаре [22]. При сенсоневральной тугоухости различного генеза назначение препарата Нейромультивит® позволяет не только компенсировать существующий гипо- или авитаминоз, возникший, возможно, из-за повышенной потребности организма, обусловленной непосредственно основным заболеванием, но и стимулировать естественные механизмы восстановления. Внутримышечное введение препарата Нейромультивит® обеспечивает быстрый терапевтический эффект при выраженном болевом синдроме [23].

Применение витаминов группы В в комплексной терапии осложненной опоясывающего герпеса

Опоясывающий герпес сопровождается острым и хроническим болевым синдромом, обусловленным вовлечением периферических ноцицепторов в острый период и повреждением периферических нервов и сенсорных ганглиев в стадии хронизации. Болевой синдром является наиболее мучительным проявлением опоясывающего герпеса при поражении периферической нервной системы. Болевой синдром, как правило, сопровождается нарушениями сна, потерей аппетита и снижением массы тела, хронической усталостью, депрессией, что приводит к социальной дезадаптации пациентов [24]. Применение витаминов группы В оправдано как в острой стадии, так и при постгерпетической невралгии. Витамины группы В обеспечивают нейрорепаративный эффект и выступают в качестве коанальгетиков в дополнение к нестероидным противовоспалительным препаратам и антиконвульсантам/антидепрессантам, применяемым в терапии нейропатической боли [25]. Имеются данные о синергичном эффекте в снижении тактильной аллодинии при одновременном применении витаминов группы В и антиконвульсанта карбамазепина или габапентина, что представляется актуальным для реализации механизмов действия препаратов при их одновременном применении у пациентов с постгерпетической нейропатической болью [26, 27].

Применение витаминов группы В в терапии кардиальной автономной нейропатии

Кардиальная автономная нейропатия является одним из осложнений СД и проявляется нарушением регуляции сердечного ритма, снижением толерантности к физической нагрузке, ортостатической гипотензией и скрытой ишемией миокарда. Удлинение интервала QT – также частое проявление кардиальной автономной нейропатии, с чем часто связана аритмия и внезапная смерть [28]. Применение комплекса витаминов группы В позволяет влиять на основные патогенетические механизмы развития кардиальной автономной нейропатии и обеспечить контроль симптомов или замедление ее прогрессирования. Применение инъекционной формы препарата Нейромультивит® позволяет обеспечить своевременное редуцирование симптомов полинейропатии путем влияния на патогенетические механизмы. Инъекционная форма препарата Нейромультивит® не содержит в своем составе лидокаин, что обеспечивает безопасность применения препарата у пожилых и у пациентов с кардиологическими заболеваниями [29].

Заключение

Витамины группы В являются незаменимыми компонентами в функционировании человеческого организма. В условиях патологии или при повышенной нагрузке орга-

низм нуждается в дополнительном поступлении витаминов группы В. Комбинированный препарат Нейромультивит® содержит комплекс основных нейротропных витаминов – тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в достаточных терапевтических дозах. Клиническая эффективность, хороший профиль безопасности и возможность комбинированного применения препарата показаны в ряде клинических работ. Применение комплекса витаминов группы В оправдано в терапии полинейропатий различного генеза, болевых синдромов, при осложнениях СД, повреждении слуховых нервов и заболеваниях гастроэнтерологического профиля. Комплексное воздействие на различные метаболические механизмы делает возможным мультидисциплинарное применение витаминов группы В в клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

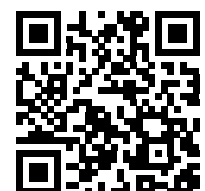
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.К. Лепакхи, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 [Klinicheskaya farmakologiya: natsional'noye rukovodstvo. Pod red. IuB Belousova, VK Lepakhina, VI Petrova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian)].
2. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминных препаратов в клинике внутренних болезней. МЗ РФ. *Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств*. 2001;1(5):46-52 [Shikh IeV. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya vitaminnykh preparatov v klinike vnutrennikh boleznei. MZ RF. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy i gosudarstvennogo kontrolya lekarstvennykh sredstv*. 2001;1(5):46-52 (in Russian)].
3. Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строчков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *PMJ*. 2009;17(11):776-83 [Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Strokov IA. Vitaminy gruppy V v lechenii neurologicheskikh zabolevaniy. *RMZh*. 2009;17(11):776-83 (in Russian)].
4. Морозова Т.Е., Дурнецова Е.С. Витамины группы В в клинической практике. *Медицинский совет*. 2014;18:72-7 [Morozova TE, Durnetsova OS. B vitamins in clinical practice. *Medical Council*. 2014;18:72-7 (in Russian)].
5. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;116(1-2):168-9.
6. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev*. 2008;5:250-5.
7. Zhao Y, Wu Y, Hu H, et al. Downregulation of transketolase activity is related to inhibition of hippocampal progenitor cell proliferation induced by thiamine deficiency. *Biomed Res Int*. 2014;2014: 572915. DOI:10.1155/2014/572915
8. Pascal L, Kuricova K, Kankova K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes*. 2014;5(3):288-95. DOI:10.4239/wjcd.v5.i3.288
9. Moreno-Navarrete JM, Jove M, Ortega F, et al. Metabolomics uncovers the role of adipose tissue PDXK in adipogenesis and systemic insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2016;59(4):822-32. DOI:10.1007/s00125-016-3863-1
10. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57(2):55-9. DOI:10.11622/smedj.2016027
11. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В₁₂. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):122-9 [Pavlov ChS, Damulin IV,

- Shulpekova YuO, Andreyev EA. Neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(4):122-9 (in Russian). DOI:10.26442/00403660.2019.04.000116
2. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Дистальная диабетическая нейропатия. Роль витаминов В₁, В₆, В₁₂ в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*. 2017;3:54-8 [Novikov VI, Novikov KYu. Distal diabetic neuropathy. The role of vitamins B₁, B₆, B₁₂ in therapeutic practice. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2017;3:54-8 (in Russian)].
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005; с. 432, 511 [Balabolkin MI, Klebanova IeM, Kremminskaya VM. Lecheniye sakharnogo diabeta i yego oslozhenii. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Meditsina, 2005; p. 432, 511 (in Russian)].
4. Удовиченко О.В. Эффективность Нейромультивита при диабетической полинейропатии. *Новые лекарственные препараты*. 2001;2:6-12 [Udovichenko OV. Effektivnost' Neimomultivita pri diabeticheskoi polineiropatii. *Novyye lekarstvennyye preparaty*. 2001;2:6-12 (in Russian)].
5. Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? *PMJ*. 2020;1:14-9 [Biriukova EV, Gannenkova ES, Solovieva IV. Diabetic polyneuropathy: achievements in understanding the problem. *PMJ*. 2020;1:14-9 (in Russian)].
6. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *PMJ*. 2008;16:35-9 [Danilov AV. Primeneniye vitaminov gruppy V pri boliakh v spine: novyye analgetiki? *RMZh*. 2008;16:35-9 (in Russian)].
7. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766-81. DOI:10.1093/pm/pnz216
8. Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., и др. Доказательная эффективность и безопасность применения комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения острой боли в спине. *PMJ*. 2022;4:26-32 [Rachin AP, Sharov MN, Rachin SA, et al. Evidence-based efficacy and safety of vitamin B complex (thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) in combination with diclofenac sodium for the treatment of acute back pain. *PMJ*. 2022;4:26-32 (in Russian)].
9. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;10:38-43 [Khabirov FA, Khaibullin TI, Granatov EV. Evaluation of efficiency and safety of adding neuromultivit to basic therapy of vertebrogenic radiculopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2017;10:38-43 (in Russian)].
10. Шендрик Л.М., Васильева И.А., Коваленко А.Н., Чалый Н.В. Применение витаминов группы В в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения. *Гастроэнтерология*. 2017;51(1):73-8 [Shendrik LM, Vasilyeva IA, Kovalenko AN, Chaly NV. Vitamins in the complex treatment of patients with gastrointestinal diseases. *Gastroenterologiya*. 2017;51(1):73-8 (in Russian)].
11. Киричек Л.Т. Фармакология витаминов. *Международный медицинский журнал*. 2001;7(4):97-104 [Kirichek LT. Farmakologiya vitaminov. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2001;7(4):97-104 (in Russian)].
12. Никифорова Г.Н., Славский А.Н., Гергиев В.Г. Эффективность комплексного лечения больных острой сенсоневральной тугоухостью. *Медицинский совет*. 2017;8:64-7 [Nikiforova GN, Slavskiy AN, Gergiev VF. Effectiveness of complex therapy of patients with acute sensorineural obdusity the efficiency of complex treatment of patients with acute sensorineural hearing loss. *Medical Council*. 2017;8:64-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-8-64-67
13. Преображенская Ю.С. Этиопатогенетические основы лечения сенсоневральной тугоухости. *Медицинский совет*. 2018;20:96-9 [Preobrazhenskaya YS. Etiopathogenic foundations of sensorineural hearing loss treatment. *Medical Council*. 2018;20:96-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-20-96-99
14. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and Managing Postherpetic Neuralgia. *Drugs Aging*. 2012;29:863-9.
15. Игонина И.А., Колоколов О.В., Бакулев А.Л., и др. Комплексное лечение герпетических поражений периферической нервной системы. *PMJ*. 2013;30:1518 [Igonina IA, Kolokolov OV, Bakulev AL, et al. Kompleksnoye lecheniye gerpeticheskikh porazhenii perifericheskoi nervnoi sistemy. *RMZh*. 2013;30:1518 (in Russian)].
16. Mixcoatl-Zecuatl T, Quinonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL, et al. Synergistic antialloodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008;30(6):431-41.
17. Reyes-Garcia G, Caram-Salas NL, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antialloodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:76-9.
18. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(7):405-16.
19. Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019;1:52-6 [Belyaev AA, Kotova OV, Akarachkova ES. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Medical Council*. 2019;1:52-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-1-52-56

Статья поступила в редакцию /
The article received: 15.01.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU