

CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №11, 2023

VOL. 25, No. 11, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Клинико-лабораторная оценка
эффективности терапии
астенического синдрома

■
Вегетативные нарушения
при тревожном расстройстве

■
Неврологические проявления
болезни Шегрена

■
Патогенетическая терапия дорсалгии

■
Мультимодальный подход
к терапии остеоартрита

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 25, №11, 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, №11

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

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

Научные редакторы:

Юлия Астраханцева,
Наталья Созданова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

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. 11, 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. 11

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: 13k1 Alabiana st., 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 Editors:

Yulia Astrakhantseva,

Natalia Sozdanova

Design and Layout:

Sergey Sirotin

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)
Косьяков 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)
Свиштушкин 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)
Ушколова 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)
Щербаков 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)
Синицын 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)
Семиглазова 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
Нелекарственные методы лечения хронической неспецифической боли в шее: возможности радиочастотной денервации	
М.И. Гайдаш, Х.Н.А. Аакеф, М.Г. Зонов	723
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Клинико-лабораторная оценка эффективности применения ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) в терапии астенического синдрома	
М.Р. Бекузарова, А.А. Кумахов	728
	ОБЗОР
Вегетативные нарушения при тревожном расстройстве	
В.Ю. Марченко, Д.С. Петелин	736
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности	
Е.Б. Кузнецова, Н.С. Кузнецов	741
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Метастазы в головной мозг как первое клиническое проявление рака предстательной железы: описание случая	
Н.А. Огнерубов, Р.С. Сергеев, Д.М. Михалев	746
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Трудный путь в диагностике неврологических проявлений болезни Шегрена	
М.С. Щепанкевич, Л.А. Богодерова, И.А. Веретельников, Е.В. Танеева, Д.С. Коробко	751
	ОБЗОР
Советы по диагностике анкилозирующего спондилита/аксиального спондилоартрита	
Н.В. Бунчук, А.В. Левшакова 	755
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, реконвалесцентов COVID-19, при воздействии цитиколина в эксперименте in vitro	
М.В. Кручинина, А.А. Громов, Э.В. Кручинина, Ю.А. Шишакина	767
	ОБЗОР
Выбор патогенетической терапии для пациента с дорсалгией	
П.Р. Камчатнов, Р.А. Черемин, Л.А. Скипетрова, А.В. Чугунов, С.В. Приказчиков	775
	ОБЗОР
Мультимодальная терапия остеоартрита. III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях». Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г., Москва, Россия	
	783
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Роль своевременного контроля эффективности терапии ревматоидного артрита	
Л.М. Мусаева, Ю.А. Прокофьева, И.В. Меньшикова, А.Э. Расулова	791

Contents

Non-pharmacological methods of treating chronic non-specific neck pain, possibilities of radiofrequency denervation Maksim I. Gaydash, Haider N.A. Akif, Mikhail G. Zonov	REVIEW 723
Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in the treatment of asthenic syndrome Madina R. Bekuzarova, Amirkhan A. Kumakhov	ORIGINAL ARTICLE 728
Vegetative disorders in anxiety disorder Vladislav Yu. Marchenko, Dmitry S. Petelin	REVIEW 736
Chondroprotectors in complex treatment of non-specific back pain: effectiveness evaluation Elena B. Kuznetsova, Nikita S. Kuznetsov	ORIGINAL ARTICLE 741
Brain metastases as the first clinical manifestation of prostate cancer Nikolai A. Ognerubov, Ruslan S. Sergeev, Dmitry M. Mikhalev	CASE REPORT 746
The difficult way in diagnostics of neurological manifestations of Sjogren's disease Maria S. Shchepankevich, Larisa A. Bogoderova, Ivan A. Veretelnikov, Elena V. Taneeva, Denis S. Korobko	CASE REPORT 751
Advices for diagnostics of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis Nikolay V. Bunchuk, Antonina V. Levshakova 	REVIEW 755
Changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with manifestations of metabolic syndrome, COVID-19 convalescents, when exposed to citicoline in an in vitro experiment Margarita V. Kruchinina, Andrei A. Gromov, Elina V. Kruchinina, Yulia A. Shishakina	ORIGINAL ARTICLE 767
The choice of pathogenetic therapy for a patient with dorsalgia Pavel R. Kamchatnov, Roman A. Cheremin, Liudmila A. Skipetrova, Alexandr V. Chugunov, Sergei V. Prikazchikov	REVIEW 775
Multimodal treatment of osteoarthritis. III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases". Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia	REVIEW 783
The role of timely rheumatoid arthritis treatment effectiveness control Larisa M. Musaeva, Yulia A. Prokofeva, Irina V. Menshikova, Aishat E. Rasulova	ORIGINAL ARTICLE 791



Нелекарственные методы лечения хронической неспецифической боли в шее: возможности радиочастотной денервации

М.И. Гайдаш[✉], Х.Н.А. Аакеф, М.Г. Зонов

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

Аннотация

Хроническая неспецифическая боль в шее (ХНБШ), или цервикалгия, является широко распространенной патологией, значительно снижающей качество жизни пациентов. Считается, что она обусловлена дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, а также миофасциальным болевым синдромом. В настоящее время в лечении ХНБШ применяется комплексный подход, включающий кинези- и эрготерапию, мануальную и когнитивно-поведенческую терапию. При неэффективности консервативного метода ведения пациентов прибегают к радиочастотной денервации, являющейся эффективной и безопасной процедурой, способствующей снижению выраженности болевого синдрома. Обсуждаются результаты применения радиочастотной денервации при ХНБШ.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в шее, цервикалгия, кинезитерапия, эрготерапия, мануальная терапия, иглорефлексотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, радиочастотная денервация фасеточных суставов

Для цитирования: Гайдаш М.И., Аакеф Х.Н.А., Зонов М.Г. Нелекарственные методы лечения хронической неспецифической боли в шее: возможности радиочастотной денервации. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):723–726. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202485

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Non-pharmacological methods of treating chronic non-specific neck pain, possibilities of radiofrequency denervation: A review

Maksim I. Gaydash[✉], Haider N.A. Akif, Mikhail G. Zonov

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

Abstract

Chronic non-specific neck pain (CNSNP), or cervicodynia, is a common pathology that significantly reduces the quality of life of patients. It is believed to be based on degenerative and dystrophic changes in the spine, as well as myofascial pain syndrome. Currently, a comprehensive approach is used in the treatment of CNSNP, including kinesitherapy, ergotherapy, manual therapy, and cognitive-behavioral therapy. In case of ineffectiveness of conservative patient management methods, radiofrequency denervation is used, which is an effective and safe procedure for reducing the severity of pain syndrome. The results of the use of radiofrequency denervation in CNSNP are discussed.

Keywords: chronic nonspecific neck pain, cervicodynia, kinesitherapy, ergotherapy, manual therapy, reflexotherapy, cognitive-behavioral therapy, radiofrequency denervation of facet joints

For citation: Gaydash MI, Akif HNA, Zonov MG. Non-pharmacological methods of treating chronic non-specific neck pain, possibilities of radiofrequency denervation: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):723–726. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202485

Введение

В течение жизни боли в шее (БШ), или цервикалгия, возникают почти у 1/2 взрослого населения, причем женщины страдают ими чаще, чем мужчины [1, 2]. Ежегодная распространенность БШ составляет около 30% в общей популяции и увеличивается с возрастом человека [3, 4]. Выделяют следующие виды БШ:

1) неспецифические, или скелетно-мышечная боль;

2) специфические, вызванные опухолью, переломом, инфекцией или другими причинами;

3) компрессионная радикулопатия, шейная миелопатия [5, 6].

В 90% случаев и более появлению БШ способствуют неспецифические причины [5, 6]. БШ встречаются реже, чем боли в нижней части спины, методы лечения которых изучены в большей степени [7].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Гайдаш Максим Игоревич** – невролог каф. нервных болезней и нейрохирургии Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: gaydash_maksim@mail.ru; ORCID: 0009-0002-7400-2570

Аакеф Хайдер Нозад Аакеф – нейрохирург-онколог нейрохирургического отделения с операционным блоком Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0009-0009-1885-688X

Зонов Михаил Григорьевич – нейрохирург нейрохирургического отделения с операционным блоком Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-1833-790X

[✉] **Maksim I. Gaydash** – neurologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gaydash_maksim@mail.ru; ORCID: 0009-0002-7400-2570

Haider N.A. Akif – neurosurgeon-oncologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0009-1885-688X

Mikhail G. Zonov – neurosurgeon, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1833-790X

Причины и диагноз

Диагноз «неспецифическая боль в шее» (НБШ) основан на исключении специфической причины боли. Если боль сохраняется в течение 3 мес, она приобретает статус хронической [8–10]. Причинами возникновения НБШ могут являться повреждение межпозвоночного диска и фасеточных суставов вследствие их дегенеративно-дистрофических изменений, хлыстовые травмы, способствующие развитию миофасциального синдрома [5, 6].

Основными факторами поддержания, рецидива и прогрессирования цервикалгии могут стать дефицит физической активности или повышенная нагрузка на мышцы шеи, неправильная осанка при нарушении эргономики, например во время работы за компьютером, производственные или спортивные травмы [8, 9, 11, 12].

Кроме того, обнаружены тесные взаимосвязи между БШ и психосоциальными факторами, такими как катастрофизация боли, стресс, тревога и депрессия [9].

Основные направления терапии

При хронической НБШ (ХНБШ) наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, включающий кинези- и эрготерапию, мануальную и когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) [6]. В качестве лекарственных средств при ХНБШ часто применяют нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты и антидепрессанты, однако они менее эффективны [6].

Лечебные упражнения (кинезитерапия) – ведущее направление терапии при ХНБШ. Их положительный эффект может быть вызван такими нейрофизиологическими эффектами, как реорганизация двигательных паттернов, структурная адаптация и увеличение силы [9, 12]. Упражнения включают различные методы тренировок, направленные на снижение выраженности боли, увеличение объема движений, повышение выносливости и функциональных возможностей, улучшение качества жизни пациентов.

Тренировка глубоких сгибателей шеи (ГСШ) представляет собой статическое сокращение мышц на субмаксимальном уровне для улучшения их функции. Упражнение обычно выполняется в положении лежа на спине. Для коррекции индивидуальной техники выполнения иногда используют обратную связь в виде надувного датчика давления, установленного в субокципитальной области, т.е. в задней части шеи. Исходное давление составляет 20 мм рт. ст. Пациент производит медленное сгибание в кранио-цервикальном отделе, как бы говоря «да», чтобы сначала достичь увеличения давления до 22 мм рт. ст., затем – до 24, далее – до 30. Если упражнение выполнено правильно, то отсутствует сокращение поверхностных мышц-сгибателей шеи (грудино-ключично-сосцевидных и передних лестничных) [12–14].

Z. Iqbal и соавт. (2021 г.) провели исследование, в котором приняли участие 65 учителей, страдающих хроническими БШ [13]. Пациентов случайным образом разделили на две группы. В одной из них применяли обычные упражнения (растяжка и неспецифическое укрепление мышц-сгибателей шеи), а в другой, экспериментальной, – дополнительно тренировку ГСШ. Хотя через 6 нед улучшение выявили в обеих группах, значимое повышение мышечной выносливости, снижение выраженности боли и увеличение функциональных возможностей отметили у пациентов, прошедших дополнительную тренировку с биологической обратной связью. К сожалению, отсутствуют данные о долгосрочном наблюдении за пациентами.

Тренировка ГСШ в большей степени улучшает осанку, чем базовые упражнения на растяжку шеи, а также она повышает способность сохранять нейтральную позу шейного отдела позвоночника во время длительного сидения (уменьшение положения головы вперед), например при работе за компьютером [12].

Как при упражнениях, направленных на тренировку ГСШ, так и при проприоцептивных тренировках наблюдается значительное улучшение «ощущения положения сустава» по сравнению с исходным уровнем во всех направленных движениях, однако упражнения на проприоцепцию являются более эффективными [12]. G. Espí-López и соавт. (2021 г.) провели исследование, в котором приняли участие 42 больных НБШ с длительностью симптомов более 1 мес. Согласно полученным результатам, проприоцептивные упражнения в объеме 10 ежедневных сеансов по 45 мин каждый, направленные на нормализацию мышечного тонуса глубоких мышц шеи, могут стать эффективной стратегией уменьшения боли и, как следствие, увеличения диапазона движений [15]. Следует отметить, что приведенное исследование оценивало краткосрочные эффекты программы упражнений.

Хотя тренировка ГСШ и приводит к значительному увеличению размеров длинной мышцы шеи (площадь поперечного сечения, ширина и толщина), увеличение силы сгибателей шеи в большинстве случаев не наблюдается. Для увеличения мышечной силы требуются тренировки с нагрузкой или сопротивлением, что обусловлено большим влиянием силовых упражнений на грудно-ключично-сосцевидную мышцу, чем на ГСШ [12].

В результате систематического обзора, проведенного A. Gross и соавт. (2015 г.), получены доказательства среднего качества, согласно которым силовые тренировки лопаточно-грудной области и верхней конечности облегчают БШ в умеренной или значительной степени сразу после лечения и при краткосрочном наблюдении [16]. При анализе четырех исследований, изучавших хронические БШ, сравнивались следующие упражнения с контрольной группой: тренировка ГСШ с применением биологической обратной связи, сгибания и разгибания шеи с сопротивлением; укрепление мышц шеи и верхней части тела с помощью гантелей и систем шкивов, а также применение легкой растяжки и короткой программы аэробной разминки; упражнения на растяжку и укрепление мышц шеи и верхних конечностей, а также ГСШ; домашняя программа упражнений на растяжку и укрепление шейного и верхнего грудного отделов позвоночника. Выявлены доказательства среднего качества, демонстрирующие умеренное облегчение боли и улучшение функциональных возможностей сразу после лечения и при долгосрочном наблюдении. Установлено, что упражнения, направленные на растяжку, такие как манотерапия, не оказывают влияния на выраженность болевого синдрома при хронических БШ [16].

В одном из исследований сравнивали влияние силовых упражнений и обычного лечения (трапециевидный массаж), направленных на уменьшение хронических БШ [11]. В 4-недельную программу тренировок на укрепление мышц шеи и области лопатки под руководством специалистов по лечебной гимнастике включили 21 пациента. Силовые упражнения с использованием эластичной ленты проводились 5 раз в неделю. Если сравнивать с исходными показателями и экспериментальной группой, то по окончании программы тренировок выявлены снижение боли, увеличение объема движения, нормализация тонуса верхней части трапециевидной мышцы, улучшение качества жизни. К сожалению, как и в исследовании, проведенном Z. Iqbal и соавт. (2021 г.), отсутствуют данные о долгосрочном наблюдении за пациентами.

Помимо физических упражнений важно обращать внимание и на поддержание правильной позы в положении сидя. Длительная работа за компьютером и использование смартфонов изменяют положение шеи, что влияет на мышечную активность и проприоцепцию, способствуя возникновению боли [17]. Обучение правильной позе способствует снижению выраженности болевого синдрома в шейном отделе позвоночника [18].

Мануальная терапия (МТ) обеспечивает кратковременное уменьшение выраженности болевого синдрома у пациентов с хронической БШ [19]. М.А. Бахтадзе и соавт. (2017 г.) пришли к выводу о том, что после проведенного курса МТ жизнеспособность больных улучшается, однако не восстанавливается полностью, а БШ не регрессирует окончательно. Скорее всего, это можно объяснить тем, что в лечении НБШ необходим комплексный подход [20].

КПТ – это психологический метод, который включает когнитивные и поведенческие модификации определенных видов деятельности для снижения воздействия боли, физического и психологического нарушения трудоспособности, а также для определения барьеров в физическом и психосоциальном выздоровлении [21]. В отношении хронической БШ КПТ статистически более эффективна, чем отсутствие лечения, в частности в уменьшении боли, нарушения работоспособности и качества жизни, но не результативнее других методов консервативного лечения (медикаментозного, МТ или физических упражнений). Уменьшение страха движения наиболее выражено при КПТ, чем при прочих типах вмешательства [21].

Массаж мышц шеи малоэффективен при НБШ [22], однако его можно применять совместно с лечебными упражнениями и МТ. Электростимуляция, применение лазера, ультразвуковое лечение и другие методы физиотерапевтического лечения неэффективны при НБШ.

Иглорефлексотерапия используется при НБШ преимущественно в Китае. Установлено, что данный метод лечения может уменьшить боль [23]. Наиболее обосновано использование иглорефлексотерапии совместно с лечебными упражнениями.

Ношение шейного воротника, фиксирующего шейный отдел позвоночника, малоэффективно в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов с НБШ [24].

РЧД (абляция) медиальной ветви

В тех случаях, когда БШ вызвана поражением фасеточных суставов, а консервативная терапия не дает положительных результатов, может быть использована радиочастотная денервация (РЧД), которая имеет низкую частоту развития осложнений [25].

Основные преимущества РЧД состоят в том, что процедура достаточно безболезненна и практически не вызывает термического повреждения окружающих тканей [26, 27]. Она основана на прерывании ноцицептивного сигнала путем разрушения проводящих его волокон [28]. На ткани-мишени размещают электроды. Радиочастотный генератор производит синусоидальный ток. Электрическое поле заставляет заряженные молекулы колебаться и генерировать тепло в окружающих тканях. Происходит коагуляционный некроз в ткани-мишени. Процедуру проводят под контролем флюороскопии или навигации на базе компьютерной томографии [29].

При непрерывной РЧД происходит тепловое повреждение целевого нерва и окружающих структур. Преходящая постпроцедурная боль и дизестезия – это часто регистрируемые осложнения, которые обычно не требуют дополнительных вмешательств и исчезают самостоятельно [30]. В отличие от непрерывной РЧД импульсная более безопасна, так как при ней температура в окружающих нерв тканях не превышает 42°C, что предотвращает их необратимое повреждение. Однако продолжительность обезболивания после импульсной РЧД короче, чем при непрерывной [31, 32].

Перед проведением процедуры РЧД выполняют диагностическую блокаду с местным анестетиком. В целях определения «заинтересованных» фасеточных суставов ранее назначали блокаду медиальной ветви со 100% улучшением симптомов, а также блокаду плечевого, что уменьшало число ложноположительных результатов. Однако данный прото-

кол являлся достаточно трудоемким, дорогостоящим, а также подвергал пациентов дополнительному облучению [33].

Т. Burnham и соавт. (2020 г.) провели сравнение двух групп пациентов с уменьшением боли на 80–99% (26 пациентов) и на 100% (24 пациента) при двойной блокаде медиальной ветви, что проведено до радиочастотной катетерной абляции [33]. Как показало исследование, 54% пациентов из каждой группы при среднем сроке наблюдения 16,9±12,7 мес сообщили о снижении боли ≥50%. Соответственно, РЧД является эффективным методом лечения у пациентов с уменьшением выраженности боли ≥80% при двойной блокаде медиальной ветви.

В исследовании, проведенном Р. Liliang и соавт. (2008 г.) в Тайване, выявлены высокая безопасность и эффективность метода импульсной РЧД у 14 пациентов (22–67 лет) с хронической болью в шейных фасеточных суставах, связанной с хлыстовой травмой, которая не поддавалась лечению другими консервативными методами [34]. Получены следующие результаты: у 12 пациентов через 1 мес отмечено значительное снижение боли; у 11 – через 6 мес зафиксировано снижение боли более чем на 60%; у 5 – в течение 12 мес боль достигла того уровня, который наблюдался до проведения РЧД.

В более позднее исследование включили 156 пациентов с хронической БШ, вызванной поражением фасеточных суставов [35]. Контрольная группа составила 108 пациентов. После операции отмечены значительное снижение боли по визуальной аналоговой шкале и улучшение качества жизни по сравнению с дооперационным статусом и контрольной группой. Ни один пациент не сообщил о каких-либо возникших побочных эффектах или осложнениях от процедуры РЧД. Положительный эффект отмечен через 3 мес и являлся незначительным через год. Установлено, что предыдущая операция, продолжительность и выраженность боли по визуальной аналоговой шкале, пол и прием нестероидных противовоспалительных препаратов в дооперационном периоде не влияют на результаты процедуры [35, 36].

Возобновление боли связано с регенерацией ранее денервированного нерва [37], соответственно, может обсуждаться повторная РЧД.

Заключение

В настоящее время при ведении пациентов с ХНБШ применяется комплексный подход. Лечебные упражнения, включающие тренировку ГСШ и силовые тренировки с отягощением, направленные на укрепление мышц шеи и верхней части тела, показали наибольшую эффективность. В случаях, когда БШ вызвана поражением фасеточных суставов, а консервативная терапия не дает положительных результатов, хорошо зарекомендовала себя РЧД медиальной ветви.

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.

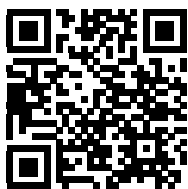
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J.* 2006;15(6):834-48. DOI:10.1007/s00586-004-0864-4
- Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, et al. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):26. DOI:10.1186/s12891-021-04957-4
- Javdaneh N, Saeterbakken AH, Shams A, Barati AH. Pain neuroscience education combined with therapeutic exercises provides added benefit in the treatment of chronic neck pain. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8848. DOI:10.3390/ijerph18168848
- Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е. Боль в шее как проблема нашего времени. *Медицинский Совет.* 2020;19:14-20 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinoviyeva OE. Neck pain as the problem of our time. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;19:14-20 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-19-14-20
- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(2):284-99.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4-12 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-27112023-5-4-12
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(25):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-25-7-16
- Binder AL. Neck pain. *BMJ Clin Evid.* 2008;1:103.
- Bernal-Utrera C, Gonzalez-Gerez JJ, Anarte-Lazo E, Rodriguez-Blanco C. *Trials.* 2020;21(1):682. DOI:10.1186/s13063-020-04610-w
- Stanton TR, Leake HB, Chalmers KJ, Moseley GL. Evidence of impaired proprioception in chronic, idiopathic neck pain: systematic review and meta-analysis. *Phys Ther.* 2016;96(6):876-87. DOI:10.2522/ptj.20150241
- Kang T, Kim B. Cervical and scapula-focused resistance exercise program versus trapezius massage in patients with chronic neck pain: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(39):e30887. DOI:10.1097/MD.00000000000030887
- Blomgren J, Strandell E, Jull G, et al. Effects of deep cervical flexor training on impaired physiological functions associated with chronic neck pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):415. DOI:10.1186/s12891-018-2324-z
- Iqbal ZA, Alghadir AH, Anwer S. Efficacy of deep cervical flexor muscle training on neck pain, functional disability, and muscle endurance in school teachers: a clinical trial. *Biomed Res Int.* 2021;2021:7190808. DOI:10.1155/2021/7190808
- Suvarnato T, Puntumetakul R, Uthairakul S, Boucaut R. Effect of specific deep cervical muscle exercises on functional disability, pain intensity, craniocervical angle, and neck-muscle strength in chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial. *J Pain Res.* 2019;12:915-25. DOI:10.2147/JPR.S190125
- Espi-López GV, Aguilar-Rodríguez M, Zarzo M, et al. Efficacy of a proprioceptive exercise program in patients with nonspecific neck pain: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021;57(3):397-405. DOI:10.23736/S1973-9087.20.06302-9
- Gross A, Kay TM, Paquin JP, et al. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD004250. DOI:10.1002/14651858.CD004250.pub5
- Youssef ASA, Moustafa IM, El Melhat AM, et al. Randomized feasibility pilot trial of adding a new three-dimensional adjustable posture-corrective orthotic to a multi-modal program for the treatment of nonspecific neck pain. *J Clin Med.* 2022;11(23):7028. DOI:10.3390/jcm11237028
- Koh MJ, Park SY, Park EJ, et al. The effect of education on decreasing the prevalence and severity of neck and shoulder pain: a longitudinal study in Korean male adolescents. *Korean J Anesthesiol.* 2014;67(3):198-204. DOI:10.4097/kjae.2014.67.3.198
- Coulter ID, Crawford C, Vernon H, et al. Manipulation and mobilization for treating chronic nonspecific neck pain: a systematic review and meta-analysis for an appropriateness panel. *Pain Physician.* 2019;22(2):E55-E70.
- Бахтатдзе М.А., Кузьминов К.О., Болотов Д.А. Мануальная терапия при неспецифической боли в шее. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):49-52 [Bakhtadze MA, Kuzminov KO, Bolotov DA. Manual therapy in non-specific neck pain. *Zh Nevrol Psihiatr Im SS Korsakova.* 2017;117(2):49-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171172149-52
- Monticone M, Cedraschi C, Ambrosini E, et al. Cognitive-behavioural treatment for subacute and chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD010664. DOI:10.1002/14651858.CD010664.pub2
- Kroeling P, Gross A, Graham N, et al. Electrotherapy for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(8):CD004251. DOI:10.1002/14651858.CD004251.pub5
- Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al. Acupuncture trialists' collaboration. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain.* 2018;19(5):455-74. DOI:10.1016/j.jpain.2017.11.005
- Cote P, Wong JJ, Sutton D, et al. Management of neck pain and associated disorders: a clinical practice guideline from the Ontario protocol for traffic injury management (OPTIma) collaboration. *Eur Spine J.* 2016;25(7):2000-22. DOI:10.1007/s00586-016-4467-7
- Chen CK, Wong CC, Teo YY, Phui VE. Single entry posterior parasagittal approach radiofrequency neurotomy of cervical medial branch: a feasible alternative to conventional approaches in the treatment of cervical facet pain. *Int J Spine Surg.* 2021;15(6):1192-200. DOI:10.14444/8151
- Chang MC, Yang S. Effectiveness of pulsed radiofrequency on the medial cervical branches for cervical facet joint pain. *World J Clin Cases.* 2022;10(22):7720-27. DOI:10.12998/wjcc.v10.i22.7720
- Шарамко Т.Г. Лечение вертеброгенного болевого синдрома методом радиочастотной деструкции фасеточных нервов: дис. ... канд. мед. наук. М. 2018 [Sharamko TG. Lechenie vertebrogenogo bolevoogo sindroma metodom radiochastotnoj destrukcii fasetochnyh nervov: dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2018 (in Russian)].
- Facchini G, Spinnato P, Guglielmi G, et al. A comprehensive review of pulsed radiofrequency in the treatment of pain associated with different spinal conditions. *Br J Radiol.* 2017;90(1073):20150406. DOI:10.1259/bjr.20150406.
- Ткаченко В.Д., Портнягин И.В., Горячева К.В. Эффективность и продолжительность действия радиочастотной денервации фасеточных суставов при боли в нижней части спины. *Российский журнал боли.* 2021;19(2):27-32 [Tkachenko VD, Portnyagin IV, Goryacheva KV. Efficiency and duration of radiofrequency denervation of facet joints for lower back pain. *Russian Journal of Pain.* 2021;19(2):27-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/pain20211902127
- Bajaj HS, Chapman AW. Dropped head syndrome: report of a rare complication after multilevel bilateral cervical radiofrequency neurotomy. *Pain Rep.* 2022;7(5):e1037. DOI:10.1097/PR9.0000000000001037
- Yang S, Chang MC. Efficacy of pulsed radiofrequency in controlling pain caused by spinal disorders: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):3528-36. DOI:10.21037/apm-20-298
- Malaithong W, Munjupong S. Combined continuous radiofrequency ablation and pulsed neuromodulation to treat cervical facet joint pain and alleviate postcervical radiofrequency side effects. *Anesth Pain Med.* 2022;12(6):e129747. DOI:10.5812/aapm-129747
- Burnham T, Conger A, Salazar F, et al. The effectiveness of cervical medial branch radiofrequency ablation for chronic facet joint syndrome in patients selected by a practical medial branch block paradigm. *Pain Med.* 2020;21(10):2071-76. DOI:10.1093/pm/pnz358
- Liliang PC, Lu K, Hsieh CH, et al. Pulsed radiofrequency of cervical medial branches for treatment of whiplash-related cervical zygapophysial joint pain. *Surg Neurol.* 2008;70:50-5. DOI:10.1016/j.surneu.2008.07.006
- Akgul MH, Akgun MY. Effect of radiofrequency denervation on pain severity among patients with cervical, thoracic or lumbar spinal pain: a clinical retrospective study. *Heliyon.* 2022;8(9):e10755. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e10755
- Mikeladze G, Espinal R, Finnegan R, et al. Pulsed radiofrequency application in treatment of chronic zygapophysial joint pain. *Spine J.* 2003;3(5):360-2. DOI:10.1016/s1529-9430(03)00065-2
- Smith AD, Jull G, Schneider GM, et al. Modulation of cervical facet joint nociception and pain attenuates physical and psychological features of chronic whiplash: a prospective study. *PM R.* 2015;7(9):913-21. DOI:10.1016/j.pmrj.2015.03.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-лабораторная оценка эффективности применения ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) в терапии астенического синдрома

М.Р. Бекузарова[✉], А.А. Кумахов

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Аннотация

Обоснование. Астения является одним из наиболее частых симптомов в клинической практике врача любой специальности. Это обусловлено высокой частотой встречаемости данной патологии: у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями – в 45–90% случаев, с острым патологическим процессом – около 55%. Единых стандартов лечения астенического расстройства не существует, однако основу медикаментозной коррекции этой патологии составляют препараты ноотропного действия.

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) у пациентов с различными типами астенического расстройства.

Материалы и методы. В наблюдательную клиническую программу включили 50 пациентов (средний возраст 43,22±14,60 года) с наличием астенических симптомов. Пациенты получали Актитропил (фонтурацетам) в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема. Длительность терапии составила 30 дней, общая продолжительность наблюдения – 60 дней. Эффективность лечения оценивали до и после курса терапии, а также в отсроченном периоде по шкалам астении MFI-20, самочувствия, активности, настроения САН, тревоги и депрессии HADS (часть 1), качества сна Шпигеля, качества жизни EQoL-5D-3L. Оценивали удовлетворенность пациентов лечением и переносимость терапии по 5-балльным шкалам, производили регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и подсчет количества пациентов с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами лечения на основании субъективной оценки испытуемых. В качестве лабораторных методов применяли анализ показателей крови: эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, скорости оседания эритроцитов, общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, протромбинового и тромбинового времени, протромбина, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена.

Результаты и заключение. Результаты исследования показали высокую эффективность (98%) и безопасность применения Актитропила (отсутствие серьезных НЯ, низкий уровень НЯ на фоне курса лечения, отсутствие негативного влияния на функцию печени, показатели свертывающей системы крови и углеводного обмена) в лечении астенического синдрома различного типа, в том числе ассоциированного с коморбидными заболеваниями. Отмечается достоверное терапевтическое влияние Актитропила на сопутствующие симптомы астении: тревожность, состояние сна и качество жизни. Антиастенический эффект препарата не различается в зависимости от возраста и нарастает в отсроченном периоде.

Ключевые слова: астенический синдром, постковидный синдром, утомляемость, синдром хронической усталости, фонтурацетам

Для цитирования: Бекузарова М.Р., Кумахов А.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) в терапии астенического синдрома. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):728–735. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202576 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Астения является одним из наиболее частых симптомов в клинической практике врача любой специальности. Это обусловлено тем, что частота встречаемости астенического синдрома (АС) у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в амбулаторной практике составляет от 45 до 90%, у пациентов с острым патологическим процессом – около 55%, при этом частота обращения за врачебной помощью по поводу астении в общей практике составляет около 30%, в неврологической – порядка 80% [1–3]. Наиболее значимое влияние на распространенность АС оказала пандемия COVID-19: исследования показали, что у 58% пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции сохраняется астения, которая является самым частым постковидным симптомом, при этом длительность ее персистенции после купирования острых явлений может составлять от нескольких недель до 6 мес и более [4, 5].

Астения проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, неустойчивым, обычно пониженным, настроением, могут наблюдаться головные боли, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегета-

тивные нарушения, у больных отмечают изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления [6–8]. В отличие от физиологической усталости астения является патологическим состоянием, патогенез которого связан с изменением активности ретикулярной формации мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции, а также с участием гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [6, 9]. Причины развития астенического расстройства разнообразны – триггерами могут выступать метаболические нарушения, инфекционные, соматические, эндокринные заболевания, операции, психофизиологические перегрузки.

В зависимости от ведущего этиологического фактора и времени развития симптомов астению разделяют на следующие подтипы:

- 1) вторичная, которая развивается на фоне соматических, эндокринных, психических заболеваний, является следствием перенесенных травм, операций. Вторичная астения может выступать как проявление имеющегося заболевания. Распространенность вто-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Бекузарова Мадина Рамазановна** – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии с неврологией, нейрохирургией и медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО СОГМА. E-mail: bekuzarova60@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0151-5500

Кумахов Амирхан Алимович – аспирант каф. психиатрии с неврологией, нейрохирургией и медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО СОГМА

[✉] **Madina R. Bekuzarova** – D. Sci. (Med.), North Ossetian State Medical Academy. E-mail: bekuzarova60@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0151-5500

Amirkhan A. Kumakhov – Graduate Student, North Ossetian State Medical Academy

Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in the treatment of asthenic syndrome

Madina R. Bekuzarova[✉], Amirkhan A. Kumakhov

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Background. Asthenia is one of the most common symptoms in the clinical practice of a doctor of any specialty. This is due to the high incidence of this pathology: in patients with chronic somatic diseases from 45% to 90%, with an acute pathological process – about 55%. There are no uniform standards for the treatment of asthenic disorder; however, the basis for the medical correction of this pathology is nootropic drugs.

Aim. To study the clinical efficacy and safety of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in patients with various types of asthenic disorder.

Materials and methods. The observational clinical program included 50 patients (average age 43.22 ± 14.60) with asthenic symptoms. Patients received Actitropil (fonturacetam) at a dose of 200 mg per day, divided into two doses. The duration of therapy was 30 days, the total duration of follow-up was 60 days. The effectiveness of treatment was evaluated before and after the course of therapy, as well as in the delayed period according to the scales of asthenia MFI-20, well-being, activity, mood SAN, anxiety and depression HADS (part 1), sleep quality Spiegel, quality of life EQoL-5D-3L. Patients' satisfaction with the treatment and tolerability of therapy were also assessed on 5-point scales; adverse events were recorded and the number of patients with good, satisfactory and unsatisfactory treatment results was calculated based on the subjective assessment of the subjects. Blood parameters analysis was used as laboratory assessment methods: erythrocytes, leukocytes, reticulocytes, platelets, hemoglobin, hematocrit, blood sedimentation rate, total protein, glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, prothrombin and thrombin time, prothrombin, international normalised ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen.

Results and conclusion. The results of the study showed high efficacy (98%) and safety of the use of Actitropil (absence of adverse events, low adverse events level during the course of treatment, no negative effect on liver function, blood coagulation and carbohydrate metabolism) in the treatment of various types of asthenic syndrome, including those associated with comorbid diseases. There is a significant therapeutic effect of Actitropil on concomitant symptoms of asthenia: anxiety, sleep status and quality of life. The antiasthenic effect of the drug does not differ depending on age and increases in the delayed period.

Keywords: asthenic syndrome, long Covid syndrome, fatigue, chronic fatigue syndrome, fonturacetam

For citation: Bekuzarova MR, Kumakhov AA. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the nootropic drug Actitropil (fonturacetam) in the treatment of asthenic syndrome. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):728–735. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202576

ричной астении варьируется в зависимости от типа фонового заболевания, например церебрастения (астеническое расстройство при церебральном поражении) является своеобразной «визитной карточкой» сосудистой патологии головного мозга. Возникая в самом начале заболевания, проявления церебральной астении сохраняются вплоть до его финальной стадии – сосудистого слабоумия [10, 11];

- 2) первичная, или идиопатическая, возникающая у пациентов на фоне соматического и психического здоровья по невыявленным причинам. Чаще всего определяется как самостоятельная клиническая единица, не связанная с какими-либо определенными органическими заболеваниями [6];
- 3) реактивная, развивающаяся как компонент ограниченных во времени или после курабельных патологических состояний у исходно здоровых лиц при воздействии условно-патогенных физических и психофизиологических факторов (экзамены, соревнования, респираторные вирусные и другие инфекционные заболевания, десинхроноз, сезонный авитаминоз и др.), характеризуется обратимостью [2, 12].

Принципы терапии астенического расстройства включают мероприятия, направленные на уменьшение выраженности астении и ассоциированных симптомов (в частности при реактивном характере основное внимание необходимо уделить коррекции факторов, приведших к срыву, а лечение вторичной астении предполагает прежде всего коррекцию основного заболевания), увеличение уровня активности и улучшение качества жизни пациента. Показано, что рациональная физическая нагрузка в течение 3 мес способствует достоверному регрессу астенических симптомов, а дополнительная активность в виде плавания, массажа – еще более значимому повышению эффективности лечения [13, 14].

Единых стандартов лечения АС не существует, однако основу медикаментозной коррекции этой патологии составляют препараты ноотропного действия [3]. Приоритно

назначение лекарственных средств с патогенетическим компонентом действия и психостимулирующей активностью. В данном аспекте перспективным является применение фонтуретама, который оказывает положительное влияние на когнитивные функции и нейропластичность через никотиновые ацетилхолиновые и глутаматные NMDA-рецепторы, что приводит к дополнительной стимуляции процессов памяти и обучения, а также обладает нейропротективным эффектом, улучшает дофаминергическую передачу и повышает устойчивость организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок. Действие фонтуретама, выпадающего под наименованием Актитропил (АО «Фармстандарт», код АТХ: N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты), хорошо изучено у пациентов с астеническим расстройством различного генеза в разных возрастных группах [15–19]. Обширная доказательная база подтверждает эффективность Актитропила в терапии АС и коррекции коморбидных симптомов: депрессии, тревоги, когнитивных нарушений. При этом в исследованиях отмечаются хорошая переносимость и безопасность препарата при курсовом приеме, отсутствие синдрома отмены, лекарственной зависимости и привыкания, что отражено в инструкции по медицинскому применению. Кроме клинической оценки с помощью диагностических шкал и опросников, представляют интерес изучение динамики лабораторных показателей анализа крови на фоне проводимой терапии и выявление корреляций с терапевтическим эффектом.

Цель исследования – изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Актитропил (фонтуретама) у пациентов с различными типами астенического расстройства.

Материалы и методы

Провели клиническое наблюдение 50 пациентов (8 мужчин и 42 женщин) в возрасте от 20 до 73 лет (средний возраст $43,22 \pm 14,60$ года) с наличием астенических симптомов

с общим баллом по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) выше 30.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет; наличие астенических нарушений, выявленных по шкале MFI-20 с общим баллом выше 30; письменное информированное согласие пациента на участие в клиническом наблюдении.

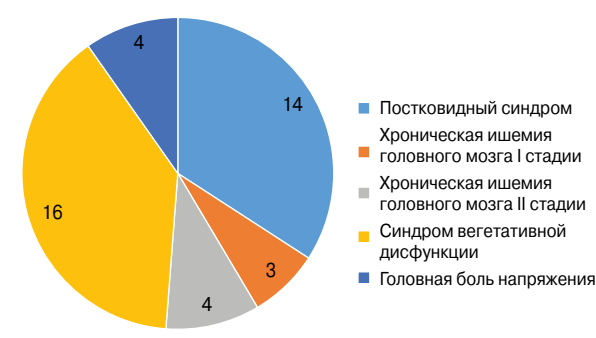
Критерии невключения в исследование: наличие деменции при скрининге, наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, острые инфекционные заболевания, тяжелые психические отклонения, противопоказания в соответствии с инструкцией по применению препарата Актитропил (повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания), одновременный прием других нейропротективных, ноотропных, антиоксидантных, антиастенических препаратов, а также препаратов, улучшающих микроциркуляцию и метаболизм головного мозга, и витаминотерапии.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты принимали Актитропил в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема: 1 таблетка (100 мг) утром, 2-я – днем до 15 ч после приема пищи. Длительность курса лечения составила 30 дней. Период последующего наблюдения после окончания терапии составил 1 мес. Общий период клинического наблюдения включил три визита: до начала приема терапии (Визит 1); на 30-й день после начала терапии (завершение лечения, Визит 2); на 60-й день после начала терапии для анализа отсроченного клинического эффекта (Визит 3).

Для оценки влияния терапии на клиническое состояние пациентов применялись диагностические шкалы: оценивающая субъективную выраженность астенических симптомов MFI-20 – в норме общее количество баллов должно быть не более 30; САН (самочувствие, активность, настроение), в которой пациент должен соотносить текущее состояние с рядом признаков шкалы и выбрать соответствующее значение (положительные состояния всегда получают высокие баллы, а отрицательные – низкие); шкала оценки субъективных характеристик сна Шпигеля (0–12 баллов соответствуют выраженным нарушениям сна, 12–22 балла – умеренным нарушениям, более 22 баллов характеризуют здоровый сон); госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, часть 1 (Hospital Anxiety and Depression Scale) – 0–7 баллов соответствуют норме, 8–10 баллов – субклинически выраженной тревоге, 11 баллов и выше – клинически выраженной тревоге; шкала оценки качества жизни EQoL-5D-3L (2-я часть опросника) представляет собой визуальную аналоговую шкалу, или «термометр здоровья», на которой пациент отмечает свое состояние от 0 до 100 баллов, где 100 баллов – наилучшее из возможных состояний здоровья [20–24]. Оценку по указанным шкалам проводили на Визитах 1 и 2, в отсроченном периоде на Визите 3 проводили оценку по шкале MFI-20 и удовлетворенности пациентов лечением по 5-балльной шкале, где 1 балл – низкая удовлетворенность, 5 баллов – высокая удовлетворенность. На Визите 2 регистрировали нежелательные явления (НЯ) и оценивали переносимость терапии по 5-балльной шкале (1 балл – плохая переносимость, 5 баллов – отличная переносимость), а также производили подсчет количества пациентов с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами лечения на основании субъективной оценки участников исследования. В наблюдательной клинической программе проводили оценку динамики лабораторных показателей крови до и после курса терапии (Визиты 1 и 2): количества эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита, гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, содержания общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы,

Рис. 1. Структура диагнозов сопутствующей патологии (по числу пациентов с соответствующей нозологией).



аспартатаминотрансферазы, протромбинового и тромбинового времени, протромбина по Квику, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена.

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 26, MS EXCEL 2013. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от закона нормального распределения). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение качественных показателей между группами терапии проводили с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей между группами терапии использовали t-тест Стьюдента для независимых совокупностей или U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения количественных показателей в группах использован t-тест Стьюдента или T-критерий Уилкоксона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий эффект, использовали угловое преобразование Фишера (ф-критерий). Различия считали достоверными при величине уровня значимости $p \leq 0,05$ [25].

Результаты и обсуждение

Полный курс лечения завершили все участники, поэтому в выборку для оценки полученных результатов вошли все 50 пациентов, включенных в наблюдательную клиническую программу на этапе скрининга.

Провели анализ типа астенического расстройства и фонового диагноза: реактивная астения наблюдалась у 28% больных ($n=14$, средний возраст $45,79 \pm 16,25$ года); первичная (идиопатическая) астения – в 32% случаев ($n=16$, средний возраст $38,06 \pm 10,55$ года); вторичная (органическая) астения – в 40% ($n=20$, средний возраст $54,65 \pm 12,79$ года). Таким образом, наиболее часто встречающимся типом астенического расстройства является вторичная астения, характерная для пациентов среднего возраста.

Коморбидные заболевания, на фоне которых диагностирован АС, представлены на рис. 1.

Для анализа эффективности проводимой терапии клиническую динамику оценивали как в общей выборке ($n=50$), так и в подгруппах, сформированных по возрасту (подгруппа 1 ($n=21$) – 20–44 года, что соответствует молодому возрасту согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [26]; подгруппа 2 ($n=29$) – 45–73 года, что соответствует среднему и пожилому возрасту) и типу астенического расстройства.

Таблица 1. Средние значения показателей субъективной шкалы оценки астении, MFI-20

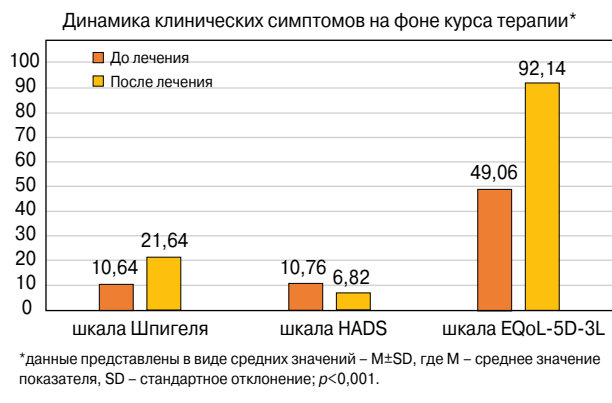
Выборка пациентов	Показатель MFI-20 до лечения, баллы*	Показатель MFI-20 после лечения, баллы*	Показатель MFI-20 в отсроченном периоде, баллы*	p**
Общая группа, n=50	36,56±3,88	27,96±2,83	11,36±2,13	<0,001
Подгруппа 1, 20–44 года, n=21	37,38±3,79	28,86±2,61	11,43±2,04	<0,001
Подгруппа 2, 45–73 года, n=29	35,97±3,90	27,31±2,84	11,31±2,22	<0,001
Реактивная астения, n=14	36,39±3,24	28,36±1,74	10,71±1,20	<0,001
Первичная (идиопатическая) астения, n=16	37,75±4,45	29,44±2,00	11,75±2,14	<0,001
Вторичная (органическая) астения, n=20	35,80±3,75	26,50±3,35	11,50±2,56	<0,001
p***	0,206	0,055	0,848	

Здесь и далее в табл. 2, 3. *данные представлены в виде средних значений – M±SD, где M – среднее значение показателя, SD – стандартное отклонение; **значимость внутригрупповых различий по t-тесту Стьюдента; ***значимость межгрупповых различий по t-тесту Стьюдента.

Таблица 2. Динамика показателей опросника САН на фоне терапии

Выборка пациентов	Показатель САН до лечения, баллы*	Показатель САН после лечения, баллы*	p**
Общая группа, n=50	2,42±0,54	5,04±0,11	<0,001
Подгруппа 1, 20–44 лет, n=21	2,57±0,60	5,07±0,13	<0,001
Подгруппа 2, 45–73 года, n=29	2,31±0,47	5,02±0,10	<0,001
Реактивная астения, n=14	2,36±0,63	5,05±0,14	<0,001
Первичная (идиопатическая) астения, n=16	2,56±0,51	5,03±0,07	<0,001
Вторичная (органическая) астения, n=20	2,35±0,49	5,06±0,13	<0,001

Рис. 2. Динамика клинических симптомов по данным шкал Шпигеля, HADS и EQoL-5D-3L на фоне курса терапии.



Динамика показателей астении по шкале MFI-20 представлена в табл. 1.

До начала терапии Актитропилом количество баллов в общей выборке составило 36,56±3,88. Как видно из табл. 1, выраженность астении снизилась после курса лечения на 23,5%, в отсроченном периоде эффект продолжал нарастать, что в совокупности дало достоверное снижение симптоматики на 69% (p<0,001). При этом величина эффекта не зависела от возраста и типа астении, различия между подгруппами не были статистически значимы. Полученные результаты свидетельствуют о достоверной эффективности Актитропила (фонтурецетама) в отношении симптомов астении вне зависимости от возраста пациента и патогенетического типа расстройства, которое у него наблюдается.

Результаты, полученные при оценке по шкале MFI-20, соответствуют динамике опросника САН, выявляющего индивидуальные особенности психофизиологических функций больных и здоровых лиц. Анализ состояния пациентов через 1 мес после начала лечения (Визит 2) по сравнению с исходными данными выявил статистически значимое повышение среднего балла как в общей выборке, так и в подгруппах, p<0,001 для всех показателей (табл. 2). До начала терапии Актитропилом средний балл в общей группе по шкале САН составил 2,42±0,54 балла, а через месяц приема препарата увеличился в 2 раза (5,04±0,11 балла). Подобная дина-

мика наблюдалась во всех подгруппах, различий по эффекту в зависимости от возраста и типа астении не было.

Влияние Актитропила (фонтурецетама) на качество сна, психоэмоциональное состояние и качество жизни отражено в динамике данных по шкалам Шпигеля, HADS и EQoL-5D-3L (рис. 2) по оценке на Визите 2.

До начала терапии среднее количество баллов по шкале Шпигеля составило 10,64±1,12, что соответствовало выраженным нарушениям сна: жалобы на трудности при засыпании, прерывистый сон, отсутствие ощущения отдыха после ночного сна и следующую за этим дневную сонливость и вялость. Динамика после курса лечения проявилась в достоверном повышении среднего балла шкалы более чем в 2 раза до значения 21,64±0,72 балла (p<0,001), которое соответствовало показателям здорового сна.

Шкала HADS широко применяется в условиях общей медицинской практики для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги. В настоящей наблюдательной программе оценивали уровень тревоги, сопутствующей АС, для этого пациент самостоятельно заполнял часть 1 шкалы HADS с выбором 1 из 4 утверждений, которое соответствовало его состоянию в течение последних 7 дней. При сопоставлении оценок, полученных по данным части 1 шкалы HADS до и после лечения, отметили достоверное снижение уровня коморбидной тревожности на 37%: с 10,76±1,10 балла, что соответствует субклинической тревоге, до 6,82±1,00, что является нормой; p<0,001 (рис. 2). Динамика по шкале HADS указывает на анксиолитический эффект препарата Актитропил.

Результаты анализа ответов по опроснику оценки качества жизни EQoL-5D-3L (часть 2) в динамике на 30-й день по сравнению с исходными данными представлены на рис. 2. Отмечалось положительное влияние терапии на качество жизни пациентов с астенией, что выразилось в нарастании общего балла с 49,06±5,63 до 92,14±6,90; p<0,001. Таким образом, эффективное влияние препарата Актитропил на показатели качества жизни составило 46,7%.

Оценку общей эффективности терапии проводили после окончания курса на Визите 2 по количеству испытуемых с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами лечения на основании их субъективной оценки (рис. 3), а также в отсроченном периоде на Визите 3 по степени удовлетворенности пациентов проведенным лечением.

Таблица 3. Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови на фоне терапии

Показатель	До лечения, баллы* (Визит 1)	После лечения, баллы* (Визит 2)	p**
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,12±0,41	4,20±0,37	0,039
Гемоглобин, г/л	127,22±7,00	130,12±7,55	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,54±1,22	5,64±1,13	0,189
Гематокрит, %	38,00±3,28	39,82±4,01	<0,001
Ретикулоциты, %	0,77±0,29	0,78±0,26	0,278
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	182,64±20,97	187,20±17,36	0,06
СОЭ, мм/ч	8,16±3,56	7,92±3,21	0,348
Общий белок, г/л	71,60±6,49	73,52±6,01	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,42±0,57	4,51±0,56	0,064
АЛТ, ед/л	30,72±7,73	30,22±7,65	0,231
АСТ, ед/л	25,50±7,13	26,16±6,90	0,099
Протромбиновое время, с	11,36±1,78	11,54±1,67	0,304
Протромбин по Квику, %	84,54±14,62	87,82±14,03	0,07
МНО, у.е.	0,97±0,20	0,97±0,21	0,748
АЧТВ, с	29,23±2,23	29,96±2,47	0,09
Тромбиновое время, с	12,66±1,37	12,96±1,53	0,074
Фибриноген, г/л	3,28±0,65	3,29±0,67	0,838

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Данные рис. 3 показывают, что общая эффективность лечения препаратом Актитропил составила 98%, степень удовлетворенности пациентов в отсроченном периоде составила 4,12±0,52 балла по 5-балльной шкале.

Наряду с клинической эффективностью оценивали и безопасность применяемой медикаментозной терапии на Визите 2. В соответствии с анализом уровень переносимости лечения составил 4,54±0,58 балла по 5-балльной шкале, что соответствовало высокому комфорту и благоприятному профилю безопасности фармакологического воздействия. При этом данный показатель сопоставим в различных возрастных группах (межгрупповые различия статистически недостоверны, $p=0,748$), что указывало на возможность широкого применения препарата Актитропил как у молодых, так и пожилых пациентов. В ходе курса терапии серьезных НЯ не выявлено, у 3 пациентов (6%) отмечалась тошнота в первые 3 дня приема, которая купировалась самостоятельно и не потребовала отмены препарата или коррекции дозы.

В настоящем исследовании, кроме клинической оценки, провели анализ показателей крови до и после курса медикаментозного лечения (Визиты 1 и 2). Полученные результаты представлены в табл. 3.

До начала терапии показатели крови находились в диапазоне нормативных значений у всех пациентов выборки. Анализ, проведенный на Визите 2, показал, что динамика показателей была несущественной, не выходила за пределы нормы и у большинства не являлась достоверной ($p>0,05$), кроме эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и общего белка.

Результаты, полученные в ходе наблюдательной программы, воспроизводят и подтверждают данные о механизме и спектре терапевтических эффектов Актитропила (фонтурацетама). Несомненным является антиастеническое действие препарата, что связано с влиянием на патогенетические мишени астенического расстройства: Актитропил восстанавливает баланс нейромедиаторов, увеличивает энергетический потенциал организма, повышает устойчивость к гипоксии и активирует холинергическую передачу [27]. Эффективность фонтурацетама показана в отношении симптомов реактивной и идиопатической астении как в клинических, так и экспериментальных исследованиях [28–30]. Отчетливый антиастенический эффект может

Рис. 3. Доли пациентов с различными исходами терапии, %.



наблюдаться уже с первой дозы препарата за счет высокой биодоступности (100%) и высокой тропности фонтурацетама к терапевтическим мишеням, а также сохраняться в отсроченном периоде.

Анксиолитический эффект Актитропила, продемонстрированный результатами исследования, связан со способностью фонтурацетама влиять на выработку нейромедиаторов катехоламинового ряда – норадреналина, дофамина, серотонина по принципу нейромодуляции, то есть соразмерности эффекта наличию и выраженности патологии [31]. Доказано, что препарат уменьшает коморбидную тревожность при различных патологиях, а также симптомы ятрогенно обусловленного тревожно-депрессивного симптома [15, 32]. Противотревожное действие Актитропила является весьма значимым в клинической практике, так как аффективные расстройства являются частью симптомокомплекса астении [33, 34].

В наблюдении отмечено достоверно положительное влияние Актитропила на сон, качество которого значительно ухудшается при АС. В проведенных ранее исследованиях также показано, что фонтурацетам улучшает процесс засыпания ночью и обеспечивает легкое и комфортное пробуждение утром за счет сокращения потребности в дневном сне [35]. Таким образом, продемонстрированный эффект влияния на сон Актитропила связан прежде всего с регулированием процессов активации и торможения в центральной нервной системе.

Динамика показателей психоэмоционального состояния, сна и выраженности астении связана с качеством жизни – в исследовании достоверно показано улучшение жизнедеятельности пациентов, что проявилось в повышении общей активности, физической и умственной работоспособности, уровня бытовой и социальной адаптации.

Несомненно, интересной является оценка влияния Актитропила на параметры крови. Полученные данные указывают на то, что применение Актитропила является безопасным, не оказывает негативного влияния на функцию печени, показатели свертывающей системы крови и углеводного обмена. Отмечено хотя и незначительное в динамике средних значений, но статистически достоверное повышение уровня эритроцитов, гемоглобина/гематокрита и общего белка. Подобный антианемический эффект может явиться предметом дальнейшего изучения действия препарата. Следует отметить, что в других исследованиях фолацина также отмечено его влияние на содержание некоторых биомаркеров крови, в частности титра антител к основному белку миелина и фосфолипидам после перенесенного нарушения мозгового кровообращения [36].

Таким образом, результаты наблюдательной клинической программы продемонстрировали достоверный анксиолитический и антиастенический эффекты Актитропила, положительное влияние медикаментозной терапии на качество сна и общий уровень жизнедеятельности, при этом эффективность препарата оказалась весьма высокой (98% хороших и удовлетворительных клинических исходов) на фоне благоприятного профиля безопасности.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- препарат Актитропил в суточной дозе 200 мг/сут (по 1 таблетке 100 мг утром и до 15 ч) в течение 1 мес обеспечивает значимое уменьшение симптомов заболевания при любом типе астенического расстройства, в том числе ассоциированного с перенесенной инфекцией COVID-19, хронической ишемией головного мозга I и II стадий, головной болью напряженного типа и синдромом вегетативной дисфункции, при этом антиастенический эффект не различается в зависимости от возраста и нарастает в отсроченном периоде;
- отмечается достоверное терапевтическое влияние Актитропила на сопутствующие симптомы АС: тревожность, состояние сна и качество жизни;
- препарат Актитропил обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности (отсутствие серьезных НЯ, низкий уровень НЯ на фоне курса лечения, отсутствие негативного влияния на функцию печени, показатели свертывающей системы крови и углеводного обмена);
- выявленный антианемический эффект (повышение уровня эритроцитов, гемоглобина/гематокрита и общего белка на фоне терапии) может явиться предметом дальнейшего изучения действия препарата;
- Актитропил является высокоэффективным препаратом для лечения астении (98% положительных клинических исходов и высокая степень удовлетворенности пациентов от проведенного лечения в отсроченном периоде), что позволяет рекомендовать его для применения в широкой 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 ав-

торы 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.

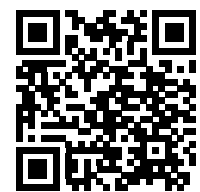
Литература/References

1. Акарачкова Е.С. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11–2):48–54 [Akarachkova ES. Chronic fatigue syndrome and an approach to its treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(11–2):48–54 (in Russian)].
2. Young P, Finn BC, Bruetman J, et al. Enfoque del síndrome de astenia crónica [The chronic asthenia syndrome: a clinical approach]. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(3):284–92 [Article in Spanish].
3. Демьяновская Е.Г., Васильев А.С., Шмырев В.И. Астения. Современный концепт. *Лечащий врач*. 2023;10(26):18–23 [Demianovskaya EG, Vasilev AS, Shmyrev VI. Asthenia. Modern concept. *Lechaschi Vrach*. 2023;10(26):18–23 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.10.003
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. DOI:10.1038/s41598-021-95565-8
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–9. DOI:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
6. Путилина М.В. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;4:26–33 [Putilina MV. Astenicheskie rasstroistva v obshchemeditsinskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i terapii. *Nervnye bolezni*. 2013;4:26–33 (in Russian)].
7. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М. 1961 [Bamdass BS. Astenicheskie sostoianiia. Moscow. 1961 (in Russian)].
8. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2012;(1):40–5 [Diuokova GM. Asthenic syndrome: problems of diagnostics and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):40–5 (in Russian)].
9. Гутник В.В. Распространенность признаков астенического синдрома у студентов медицинского университета. *Смоленский медицинский альманах*. 2021;(1):98–101 [Gutnik VV. Rasprostranennost' priznakov astenicheskogo sindroma u studentov meditsinskogo universiteta. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. 2021;(1):98–101 (in Russian)].
10. Авдей Г.М. Астения и цереброваскулярная патология. Неврология и нейрохирургия. *Восточная Европа*. 2012;3(15):15–22 [Avdei GM. Asteniia i tserebrovaskuliarnaia patologiia. *Nevrologia i neirokhirurgiiia. Vostochnaia Evropa*. 2012;3(15):15–22 (in Russian)].
11. Путилина М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2010;12(9):48–51 [Putilina MV. Astenicheskie sindromy pri khronicheskoy ishemii mozga i ikh korrektsiya. *Consilium Medicum*. 2010;12(9):48–51 (in Russian)].
12. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. *РМЖ*. 2012;5(20):248–51 [Vorob'eva OV. Mnogogrannnost' fenomena astenii. *Russian Medical Journal*. 2012;5(20):248–51 (in Russian)].
13. Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):302–7. DOI:10.1136/jnnp.69.3.302
14. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*. 2005;10(2):245–59. DOI:10.1177/1359105305049774
15. Девликамова Ф.И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022;4:36–46 [Devlikamova FI. The efficacy and safety of Actitropil in patients with chronic fatigue syndrome: Results of clinical observation program. *Nervous Diseases*. 2022;4:36–46 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2022-12933

16. Жукова Н.Г., Масенко А.А., Кузнецова К.С., и др. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий Врач*. 2023;6(26):62-8 [Zhukova NG, Masenko AA, Kuznetsova KS, et al. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):62-8 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.6.009
17. Андреев В.В. Опыт применения препарата Актиропил при хронической ишемии головного мозга: результаты наблюдательной клинической программы. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):620-4 [Andreyev VV. Experience of using Actitropil in chronic cerebral ischemia: clinical follow-up results. *Russian Medical Journal*. 2023;7(10):620-4 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-10-2
18. Визило Т.Л. Эффективность и безопасность препарата Актиропил в терапии реактивной астении у пациентов молодого возраста. *Фарматека*. 2023;30(9-10):159-66 [Vizilo TL. Efficacy and safety of the Actitropil in the treatment of reactive asthenia in young patients. *Pharmateca*. 2023;30(9-10):159-66 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.9-10.159-166
19. Токарева Е.Р., Логинова Н.Б. Возможности нейропротективной терапии препаратом Актиропил (фонтурацетам) у пациентов в постковидном периоде с коморбидной неврологической патологией. *Нервные болезни*. 2023;3(3):62-8 [Tokareva ER, Loginova NB. Possibilities of Neuroprotective Therapy using Actitropil (Fonturacetam) in Post-COVID Patients with Comorbid Neurological Diseases. *Nervous Diseases*. 2023;3(3):62-8 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2023-13008
20. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-25. DOI:10.1016/0022-3999(94)00125-o
21. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
22. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health policy*. 1996;37(1):53-72. DOI:10.1016/0168-8510(96)00822-6
23. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973;19(6):141-5 [Doskin VA, Lavrent'eva NA, Miroshnikov MP, Sharai VB. Test differentsirovannoi samootsenki funktsional'nogo sostoianiia. *Voprosy Psikhologii*. 1973;19(6):141-5 (in Russian)].
24. Spiegel R. Schlafstörungen im Alter [Sleep disorders in the aged]. *Internist (Berl)*. 1984;25(9):552-5 [Article in German].
25. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учеб. пособие. Сост. Шарафутдинова Н.Х., Киреева Э.Ф., Николаева И.Е., и др. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018 [Statisticheskie metody v meditsine i zdravookhraneni: ucheb. posobie. Sost. Sharafutdinova NK, Kireeva EF, Nikolaeva IE, et al. Ufa: FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
26. Age standardization of rates: a new WHO standard. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/Ссылка активна на 05.10.2023.> (in Russian)].
27. Zvejniece L, Svalbe B, Veinberg G, et al. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(5):407-12. DOI:10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x
28. Охремчук Л.В., Семинский И.Ж. Особенности поведения беспородных крыс при острой интоксикации аминазином и ее коррекция фенотропилом. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;95(4):57-9 [Okhremchuk LV, Seminsky IJ. Behavioral features of not pedigree rats in acute aminazine intoxication and its correction with phenotropil. *Siberian Medical Journal*. 2010;95(4):57-9 (in Russian)].
29. Юрьева Л.Н., Дукельский А.А., Шустерман Т.И., и др. Оценка эффективности действия препарата фенилпирацетам (Энтроп) при лечении пациентов с астенией органического и невротического генеза. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019;10(1):135-47 [Iur'eva LN, Dukele'skii AA, Shusterman TI, et al. Otsenka effektivnosti deistviia preparata fenilpirasetam (Entrop) pri lechenii patsientov s asteniei organicheskogo i nevroticheskogo geneza. *Psikhiatriia, psikhoterapiia i klinicheskaiia psikhologiiia*. 2019;10(1):135-47 (in Russian)].
30. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Прилучный С.В. Изучение психоиммунокорректирующей активности фенотропила при экспериментальном тиреотоксикозе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(4):18-21 [Tiurenkov IN, Samotrueva MA, Priluchnyi SV. Psychomodulating activity of phenotropil in experimental hyperthyroidism. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(4):18-21 (in Russian)].
31. Ковалев Г.И., Ахалкина В.И., Абаймов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;4:22-6 [Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firstova Yulya. Fenotropil kak retseptorny modulator sinapticheskoi neiroperedachi. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;4:22-6 (in Russian)].
32. Лужнова С.А., Самотруева М.А., Дуйко В.В., Ясенявская А.Л. Психокорректирующая активность фенотропила при дапсон-индуцированных нарушениях поведения. *Фундаментальные исследования*. 2014;6(6):67-71 [Luzhnova SA, Samotrueva MA, Duyko VV, Yasyenyavskaya AL. Psychocorrective activity of phenotropil in combined with dapson-induced behavioral changes. *Fundamental Research*. 2014;6(6):67-71 (in Russian)].
33. Ebertowska A, Ludkiewicz B, Melka N, et al. The influence of early postnatal chronic mild stress stimulation on the activation of amygdala in adult rat. *J Chem Neuroanat*. 2020;104:101743. DOI:10.1016/j.jchemneu.2020.101743
34. Васенина Е.Е., Ганкина О.А. Хронический стресс и астения. *Лечебное дело*. 2023;1(1):29-38 [Vaseniina EE, Gankina OA. Chronic Stress and Fatigue. *Journal of General Medicine*. 2023;1(1):29-38 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2023-12950
35. Ахалкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахалкин Р.В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004;3:28-32 [Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkina RV. Effektivnost' Fenotropila pri lechenii astenicheskogo sindroma i sindroma khronicheskoi ustalosti. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2004;3:28-32 (in Russian)].
36. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(5):63-4 [Gerasimova MM, Chichanovskaya LV, Slezkina LA. The clinical and immunological aspects of the effects of phenotropil on consequences of stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;105(5):63-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Вегетативные нарушения при тревожном расстройстве

В.Ю. Марченко✉, Д.С. Петелин

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

Аннотация

Вегетативные нарушения (ВН) характерны для пациентов с тревожными расстройствами (ТР). Данное заболевание становится все более распространенным и негативно влияет на качество жизни как самих пациентов, так и окружающих их людей. Почти 20% населения страдают от ТР, причем женщины чаще подвержены им, чем мужчины. ТР включают паническое расстройство, генерализованное ТР и другие их виды. В большинстве случаев они сопровождаются вегетативными симптомами, такими как учащенное сердцебиение, потливость, дрожь, изменение аппетита. ВН нередко имитируют соматические и неврологические нарушения у пациентов с ТР, создавая проблемы для диагностики. В нашей стране значительная часть пациентов с ТР наблюдаются у неврологов с диагнозом «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, или вегетативная дистония». Ведущее значение в уменьшении ВН имеет терапия основного заболевания, которая включает оптимизацию образа жизни, психотерапию и прием лекарственных средств.

Ключевые слова: вегетативные нарушения, тревожные расстройства, лечение тревожных расстройств

Для цитирования: Марченко В.Ю., Петелин Д.С. Вегетативные нарушения при тревожном расстройстве. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):736–740. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202486

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Vegetative disorders in anxiety disorder: A review

Vladislav Yu. Marchenko✉, Dmitry S. Petelin

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

Abstract

Vegetative disorders are characteristic of patients with anxiety disorders, which are becoming more common and negatively affect the quality of life of both the patients themselves and their environment. Almost 20% of the population suffers from anxiety disorders, and women are more prone to these diseases than men. Anxiety disorders include panic disorder, generalized anxiety disorder, and other disorders. In most cases, anxiety disorders are accompanied by vegetative symptoms, such as palpitations, sweating, trembling, changes in appetite and others. Vegetative disorders often mimic somatic and neurological disorders in patients with anxiety disorders, therefore they create problems for diagnosis. In our country, a significant part of patients with anxiety disorders are observed by neurologists with a diagnosis of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system or autonomic dystonia. The therapy of the underlying disease, which includes lifestyle optimization, psychotherapy and medications, is of leading importance in reducing vegetative disorders.

Keywords: vegetative disorders, anxiety disorders, treatment of anxiety disorders

For citation: Marchenko VYu, Petelin DS. Vegetative disorders in anxiety disorder: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):736–740.

DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202486

Введение

Тревожные расстройства (ТР) занимают первое место по распространенности среди всех психических заболеваний [1]. В подавляющем большинстве случаев умеренные и выраженные ТР сопровождаются различными вегетативными нарушениями (ВН). Многие больные, имеющие психогенно обусловленную вегетативную дисфункцию, предъявляют исключительно соматические полисистемные жалобы [2, 3]. Характерны эмоциональные симптомы, включающие беспокойство, тревожность, страх, нервозность, апатию и др. [4]. Н. Mandy и соавт. (2016 г.) исследовали взаимосвязь ТР с ВН. Выявлено, что у пациентов с различными ТР изменено состояние вегетативной нервной системы (ВНС), в частности вариабельность сердечного ритма (ВСР) [5–7]. У пациентов с психическими расстройствами значительно выше, чем в популяции, частота

изменяемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с образом жизни, включая ожирение, диабет, артериальную гипертензию, повышенное употребление алкоголя и курение, а также для них характерны более высокие показатели основных нарушений физического здоровья [8].

Проявления и диагностика ТР

Следует разграничить такие понятия, как «тревога», «тревожность» и «тревожное расстройство». Под термином «тревога» понимается состояние внутреннего беспокойства, напряженности и ожидания каких-либо негативных ситуаций. Тревога также представляет собой эмоциональное состояние индивида, возникающее в ситуации неопределенной опасности, проявляющееся в ожидании негативных исходов. Традиционно выделяют физиологическую

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Марченко Владислав Юрьевич** – невролог лечебно-диагностического отделения №1 Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: Marvlad123@mail.ru; ORCID: 0009-0001-9390-533X

Петелин Дмитрий Сергеевич – д-р мед. наук, психиатр отделения психиатрии и психосоматики Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: Petelinhome1@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2228-6316

✉ **Vladislav Yu. Marchenko** – neurologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Marvlad123@mail.ru; ORCID: 0009-0001-9390-533X

Dmitry S. Petelin – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Petelinhome1@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2228-6316

Таблица 1. Проявления панической атаки

№	Признаки
1	Страх потери контроля над собой, страх потери сознания, сойти с ума или страх смерти
2	Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, «перебоев» в работе сердца, кардиалгии, неприятные ощущения в грудной области, повышение или понижение артериального давления, дистальный акроцианоз, ощущение жара или холода
3	Со стороны дыхательной системы: ощущение нехватки воздуха, одышка, затрудненное дыхание, ощущение кома в горле, непродуктивный кашель
4	Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, тошнота, рвота, отрыжка, боли в животе, метеоризм, запоры или поносы
5	Со стороны систем терморегуляции и потоотделения: неинфекционное субфебрильное повышение температуры, озноб, диффузный или локальный гипергидроз
6	Со стороны нервной системы: несистемное головокружение, ощущение неустойчивости, предобморочное состояние, тремор, парестезии
7	Со стороны мышечной системы: повышение тонуса скелетных мышц, ощущение «напряжения» в теле, миалгия, мышечные подергивания, тремор

Таблица 2. Диагностические критерии панического расстройства согласно МКБ-10

№	Диагностические критерии
1	Повторное возникновение панических атак
2	Для диагностики панического расстройства необходимы как минимум две спонтанные панические атаки в течение месяца. У пациентов с паническим расстройством могут возникать ситуативно-обусловленные панические атаки
3	Панические атаки наблюдаются в течение месяца и более, сопровождаясь следующими симптомами: <ul style="list-style-type: none"> • постоянное беспокойство по поводу повторения атак; • беспокойство по поводу осложнений атак или их последствий (потеря контроля над собой, тяжелая органическая патология); • значимые изменения поведения из-за возникновения панических атак

Таблица 3. Проявления ГТР согласно МКБ-10

Категории симптомов	Клинические симптомы
Первая группа	Учащение/усиление сердцебиения, потливость, тремор/дрожь, сухость во рту
В области груди и живота	Затруднение дыхания, чувство удушья, боль или дискомфорт в груди, тошнота
Со стороны центральной нервной системы	Головокружение, неустойчивость, обмороки, дереализация/деперсонализация, страх смерти
Общие	Приливы, озноб, онемение, чувство покалывания
Напряжение	Мышечное напряжение/боли, беспокойство, невозможность расслабиться, чувство нервозности, психическое напряжение, ощущение кома в горле, затруднение глотания
Другие неспецифические симптомы	Усиленная реакция на неожиданные события, затруднение сосредоточения внимания, постоянная раздражительность, затруднение засыпания из-за беспокойства

тревогу, которая является нормальной реакцией в рамках развития угрожающей человеку ситуации и продолжается до тех пор, пока сохраняется субстрат для ее развития, а также патологическую тревогу, не связанную с наличием угрожающей ситуации. Патологическая тревога доминирует в сознании человека и характеризуется большой длительностью (более 4 нед), а ее выраженность коррелирует не с внешними, а с внутренними причинами. Другое крайне распространенное понятие – «тревожность». Тревожность – сугубо индивидуальная, личностная черта, которая проявляется в склонности человека часто переживать выраженную тревогу практически по любому поводу [9, 10]. ГТР, в отличие от приведенных примеров, являются психопатологическими синдромами при невротических или связанных со стрессом состояниях.

Традиционно ГТР рассматриваются в рамках неврозов [11]. В настоящее время они делятся на следующие виды: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), которые в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) находятся в разделе F41 «Другие тревожные расстройства».

Проявления панической атаки и диагностические критерии панического расстройства представлены в табл. 1, 2.

Возникновение атак не обусловлено соматическими или психическими заболеваниями, действием каких-либо веществ.

ГТР – это переживание тревоги, напряженности и предчувствия неприятностей в повседневных ситуациях и проблемах, продолжающееся не менее 6 мес. Главным признаком ГТР является стойкая тревога, которая возникает без внешних причин и не ограничивается какими-либо обстоятельствами. Кроме того, сопутствуют еще и физи-

ческие проявления, такие как нарушения ВНС. Поскольку ГТР может проявляться как самостоятельное психическое расстройство (пограничная психиатрия) либо сопровождать соматическую патологию (психосоматика), важно правильно и своевременно поставить правильный диагноз данного состояния. Проявления ГТР отражены в табл. 3.

Важно понимать, что ГТР и стресс неотделимы друг от друга. Хронический стресс может ухудшить состояние здоровья, в том числе вызвать неврологические проблемы или способствовать их развитию. Стресс – это реакция организма на внутренние или внешние раздражители, которая нарушает равновесие внутренних систем организма. Воздействие раздражителя активирует системы стресс-реализации (катехоламины, кортикотропин-рилизинг-гормон, аргинин-вазопрессин) и стресс-лимитации (эндогенные опиоиды, γ -аминомасляная кислота). Неравновесие нейромедиаторов приводит к определенным клиническим проявлениям [12]. Снижение уровня γ -аминомасляной кислоты может вызывать такие симптомы, как тревога, беспокойство, озабоченность, неусидчивость и чувство оцепенелости. При повышении уровней глутамата и норадреналина развивается повышенный тонус мышц, появляются головные боли, двигательное напряжение, человек не может расслабиться. Понижение уровней серотонина и норадреналина также может вызывать тревогу, раздражительность, страх, недовольство и усиливать отрицательные эмоции. Снижение уровня норадреналина может привести к повышенной утомляемости после умственной нагрузки, истощаемости после минимальной физической нагрузки и снижению общей трудоспособности [13, 14].

Любая ситуация, вызывающая стресс, приводит к одновременному активированию симпатического и парасимпа-

тического отделов ВНС взаимно связанными механизмами (симпатовагальный баланс) [15]. В норме, в случае сбалансированной работы всех систем, возникает адекватная реакция на стресс, что способствует восстановлению гомеостаза. В противном случае, при недостаточной активности стресслимитирующей системы, возникает дезадаптация, или стадия негативного биологического стресса [16]. Хронический стресс вызывает изменения в нейроэндокринных реакциях, дисфункцию ВНС с возможным появлением патологических или неадекватных ответов на стрессоры, что приводит к появлению соматических жалоб у пациента, вызванных стрессом [17]. Исследования в области нейробиологии, включающие использование функциональной магнитно-резонансной томографии, дают лучшее понимание нейрональных механизмов патологической тревоги. Можно утверждать, что, с одной стороны, большинство ТР связаны с недостаточной активностью префронтальной коры и передней поясной коры, ответственных за регуляцию эмоций. С другой стороны, более древние структуры, такие как миндалевидное тело, которые отвечают за страх и тревогу, становятся чрезмерно активными [18, 19]. Данный аспект нейробиологии ТР подробно описан известным психофармакологом С. Стэли. Согласно его модели, ТР возникают в результате неправильного функционирования двух нейрональных контуров. Первый контур объединяет миндалевидное тело, орбитофронтальную кору и переднюю поясную кору, а его чрезмерная активация связана в основном с острым страхом и вегетативными реакциями. Второй контур объединяет таламус, стриатум, дорсолатеральную префронтальную кору и отвечает за тревогу, ассоциированную с опасениями, связанными с прошлым и будущим. Совместная активация обоих контуров приводит к появлению неадаптивной тревоги в ситуации, которая сама по себе не представляет угрозы для жизни, здоровья и социального благополучия [19].

Особенности клинической картины вегетативной дисфункции при ТР сводятся к приведенным далее аспектам.

1. Больные с психогенно обусловленной вегетативной дисфункцией чаще всего предъявляют соматические жалобы. Однако 1/3 пациентов также ощущают симптомы психического неблагополучия, такие как беспокойство, подавленность, раздражительность, плаксивость.
2. Необходимо проводить тщательное соматическое обследование пациента, так как вегетативная дисфункция может маскировать органную патологию. Однако следует избегать малоинформативных и многочисленных исследований, чтобы не поддерживать искаженные представления пациента о своем заболевании.
3. Вегетативные расстройства у больных проявляются в различных системах организма. Симптомы, связанные с активацией симпатического отдела ВНС, наиболее узнаваемы.
4. В сердечно-сосудистой системе часто наблюдаются такие симптомы, как повышение или понижение артериального давления, сердцебиение, неприятные ощущения в груди.
5. Расстройства в дыхательной системе могут проявляться затрудненным дыханием, ощущением кома в горле или ярким гипервентиляционным синдромом.
6. При гипервентиляции возможны измененное сознание, головокружение, неясность зрения и шум в ушах.
7. Желудочно-кишечные расстройства включают тошноту, рвоту, отрыжку, метеоризм, урчание, запоры, поносы и абдоминальные боли.

Таким образом, клиническая картина вегетативной дисфункции при ТР характеризуется соматическими и психическими жалобами, что требует тщательного обследования для исключения органических соматических заболеваний. Важно также учитывать возможность искаженных пред-

ставлений пациента о заболевании и избегать малоинформативных методов исследований [2, 3, 20, 21].

Исследование ВСП представляет собой чувствительный метод оценки вегетативного тонуса. ВСП является нейробиологическим маркером изменения функционирования ВНС. Снижение показателей ВСП связано с различным негативным воздействием со стороны органических систем и психики. ВСП влияет на гомеостатические рефлекссы сердечно-сосудистой системы, повышая ее гибкость, и восстанавливается после адаптивных реакций на острый стресс. Длительное изменение ВСП обуславливает повышение сердечно-сосудистой реакции на стресс, что, соответственно, способствует возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [3, 21, 22].

ТР под маской ВСД

Вегетососудистая дистония (ВСД), или соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (СДВНС), – распространенный диагноз в отечественной неврологической практике в России [23]. Термины ВСД и СДВНС не применяются в современной англоязычной литературе и используются только в нашей стране, а также в странах ближнего зарубежья. Диагноз ВСД, или СДВНС, часто ставится неврологами пациентам с ТР, при этом установление ошибочного диагноза приводит к назначению неэффективного лечения, формированию у пациентов неправильных представлений о своем состоянии, а также во многих случаях к ухудшению симптомов заболевания [24]. В реальной практике диагноз ВСД, или СДВНС, обычно ставится пациентам, которые не имеют неврологических и соматических расстройств и жалуются на нарушение сна, снижение памяти, головокружение, повышенную утомляемость, снижение настроения, тревогу, ощущения сердцебиения и нехватки воздуха [24]. Под маской ВСД, или СДВНС, могут протекать не только ТР, но и неврологические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, инсомния, нейrogenные обмороки), а также соматические (кардиальные аритмии, ишемическая болезнь сердца, заболевания щитовидной железы и др.) [25]. Пациентам с ТР часто проводят дополнительные инструментальные обследования. При неправильной интерпретации их результатов устанавливаются ошибочные причинно-следственные связи между жалобами пациентов и их причинами [25].

Например, клинически незначимая асимметрия кровотока по позвоночным артериям по данным дуплексного сканирования расценивается как причина эпизодов неустойчивого головокружения, ощущения нехватки воздуха и головной боли. Ошибочные диагнозы часто способствуют усилению жалоб, ухудшению состояния пациента и проявлению более выраженного ТР. Кроме того, ТР часто встречаются при различных неврологических заболеваниях. В таких случаях оптимально совместное ведение пациентов неврологами и психиатрами.

Лечение ВН при ТР

Ведущее значение в уменьшении ВН имеет терапия основного заболевания (ТР), которая включает оптимизацию образа жизни, психотерапию и прием лекарственных средств. Важно объяснить пациенту, почему у него возникают непонятные симптомы, и сообщить ему о благоприятном прогнозе болезни.

Лечение ТР требует активного участия психиатра. Необходимо учитывать, что значительная часть пациентов отказываются от обращения к психиатру, поэтому их ведет невролог, особенно в тех случаях, когда у пациента имеются сочетанные скелетно-мышечные боли, первичные головные боли, периферическая вестибулопатия, инсомния или другие неврологические заболевания. В таких случаях осуществляется лечение как ТР, так и сочетанных неврологических патологий [26]. ТР, такие как ГТР, паническое

расстройство/агорафобия и социальное ТР, являются распространенными психическими нарушениями, связанными с серьезной нагрузкой на здоровье человека [27]. Они часто недостаточно оцениваются и лечатся в первичной медицинской практике. Лечение необходимо начинать тогда, когда пациент испытывает сильное беспокойство или страдает от осложнений, вызываемых этим расстройством. Рекомендации по лечению, представленные в статье, основаны на научных исследованиях, анализе данных и обзоре контролируемых исследований.

Лечение ТР может включать психотерапию, а также применение лекарственных препаратов или комбинацию обоих методов. Когнитивно-поведенческая терапия считается наиболее эффективным видом психотерапии, однако в некоторых исследованиях также изучались прикладная релаксация, психодинамическая терапия, межличностная терапия и медитация осознанности. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина являются основными препаратами для лечения этих состояний. Бензодиазепины не рекомендуются для регулярного применения. Возможными альтернативными методами лечения являются прегабалин и трициклические антидепрессанты. После достижения ремиссии лечение лекарствами должно продолжаться в течение 6–12 мес. При разработке плана лечения следует учитывать анамнез пациента, эффективность препаратов, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, стоимость и предпочтения больного [28].

В крупном метаанализе, проведенном В. Bandelow и соавт. (2018 г.), выявлено, что психологическая терапия, включая когнитивно-поведенческую, обладает стойким эффектом у пациентов с ТР и сохраняется в течение 2 лет после окончания лечения. В то же время эффект от медикаментозного лечения не особо отличается от психотерапии. Приведенное исследование опровергает распространенное представление о том, что психологическое лечение имеет более длительный эффект, в то время как успехи, достигнутые с помощью лекарств, быстро исчезают. Однако для пациентов с ТР вероятность ухудшения в течение 2 лет после окончания лечения низка и не зависит от предыдущего вида лечения. Лекарства могут обладать длительным действием, что объясняется, в частности, их воздействием на нейротрансмиттеры в головном мозге. Кроме того, ожидание эффекта также играет роль, поскольку пациенты предполагают, что могут возобновить прием лекарств, если симптомы возникнут вновь. Многие из них принимают лекарства лишь несколько месяцев, а не «вечно», о чем они беспокоятся, когда начинают лечение.

Данные приведенного исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как во время него обнаружена весома гетерогенность результатов, а авторы подчеркивают тот факт, что некоторые ТР более склонны реагировать на определенное лечение, чем другие, а также одни лекарства могут быть эффективнее других. Соответственно, необходимо учитывать особенности каждого пациента, все возможные коморбидные состояния и личное его отношение к терапии в целях достижения наиболее стойкого и длительного эффекта лечения [22, 29].

Заключение

ТР широко распространены в общемедицинской практике и значительно ухудшают функционирование пациентов. Больные ТР, имеющие сопутствующие соматические, вегетативные симптомы, оказывают крайне высокую нагрузку на систему здравоохранения. В нашей стране многие пациенты с ТР наблюдаются с диагнозом ВСД, или СДВНС, и не получают эффективного лечения. Требуется разработать более эффективные методы диагностики и лечения ВН у пациентов с ТР, в основу чего должен быть положен персонализированный подход к данной группе больных.

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

- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(1):357-76. DOI:10.1016/j.euroneuro.2005.04.012
- Воробьева О.В. Психогенно обусловленная вегетативная дисфункция: диагностика и лечение «трудных» симптомов. *Нервные болезни.* 2017;3:12-8 [Vorobyeva OV. Psychogenically conditioned autonomic dysfunction: diagnosis and treatment of "difficult" symptoms. *Nervous Diseases.* 2017;3:12-8 (in Russian)].
- Воробьева О.В. Вегетативная дистония – что скрывается за диагнозом? *Трудный пациент.* 2011;9(10):16-20 [Vorobyeva OV. Vegetative dystonia – what is hidden behind the diagnosis? *Difficult Patient.* 2011;9(10):16-20 (in Russian)].
- Андрющенко А.В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине.* 2011;1:14-27 [Andryushchenko AV. Prevalence and structure of mental disorders in general medicine. *Mental Disorders in General Medicine.* 2011;1:14-27 (in Russian)].
- Mandy HX, Fennel E, Eco JC, Penninx B. Differential reactivity of the autonomic nervous system in depression and anxiety during stress, depending on the type of stressor. *Psychosomatic Medicine.* 2016;78(5):562-72. DOI:10.1097/PSY.0000000000000313DE
- Hert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10:52-7. DOI:10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
- Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(3):175-87. DOI:10.1080/15622970601110273
- Mathew R, Swihart A, Weinman M. Vegetative symptoms in anxiety and depression. *Br J of Psychiatry.* 1982;141(2):162-65. DOI:10.1192/bjp.141.2.162
- Романенко О.Н. Классические представления о тревожности. *Форум молодых ученых.* 2019;3(31):690-7 [Romanenko ON. Classical ideas about anxiety. *Forum of Young Scientists.* 2019;3(31):690-7 (in Russian)].
- Semple D, Smyth R. *Oxford handbook of psychiatry.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2019.
- Пшеничникова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям. В: *Дисрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов.* Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002 [Pshennikova MG. Stress: regulatory systems and resistance to stress damage. In: *Dysregulatory pathology: a guide for doctors and biologists.* Ed. by GN Kryzhanovsky. Moscow: Medicine, 2002 (in Russian)].
- Александровский Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства (этиология, патогенез, специфические и неспецифические симптомы, терапия). М.: ЛитТерра, 2010 [Aleksandrovskiy YuA. Pre-morbid conditions and borderline mental disorders (etiology, pathogenesis, specific and nonspecific symptoms, therapy). Moscow: LitTerra, 2010 (in Russian)].
- Григорова О.В., Ахаккин Р.В., Александровский Ю.А. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10):111-20 [Grigороva OV, Akharkin RV, Aleksandrovskiy YuA. Modern concepts of pathogenetic therapy of anxiety disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im Ss Korsakova.* 2019;119(10):111-20 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2019119101111

14. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374-81. DOI:10.1038/nrendo.2009.106
15. Хананашвили М.М. Биологически положительный и отрицательный психогенный (информационный) стресс. В: Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов. Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002 [Khananashvili M.M. Biologically positive and negative psychogenic (informational) stress. In: Dysregulatory pathology: a guide for doctors and biologists. Ed. by GN Kryzhanovsky. Moscow: Meditsina, 2002 (in Russian)].
16. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1291-301. DOI:10.1016/j.neubiorev.2011.02.003
17. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463-75. DOI:10.1038/nrn1683
18. Mochcovitch MD, Da Rocha Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. *J Affect Disord.* 2014;167(3):336-42. DOI:10.1016/j.jad.2014.06.041
19. Gruenberg AM. Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical application. *Psychol Med.* 2009;39(3):520-1. DOI:10.1017/S0033291708005060
20. Chen X, Xu L, Li Z. Autonomic neural circuit and intervention for comorbidity anxiety and cardiovascular disease. *Front Physiol.* 2022;13:852-91. DOI:10.3389/fphys.2022.852891
21. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(3):175-87.
22. De Carvalho MR, Dias GP, Cosci F, De-Melo-Neto VL, et al. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(2):291-303. DOI:10.1586/ern.09.161
23. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(1):19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):19-26 (in Russian)].
24. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Рейхарт Д.В., и др. Многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тералиджен у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;114(5):27-33 [Yakhno NN, Parfenov VA, Reichart DV, et al. Multicenter non-interventional prospective observational program to study the practice of prescribing teraligen in patients with a diagnosis of vegetative disorder (START-2: Russian experience of using the Russian-language validated version of the 4DSQ questionnaire. Intermediate analysis). *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2015;114(5):27-33 (in Russian)].
25. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г., Володарская Е.А. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):28-35 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):28-35 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-1-28-35
26. Петелин Д.С., Истомина Н.С., Цапко Д.С., и др. Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):68-73 [Petelin DS, Istomina NS, Tsapko DS, et al. Approaches to psychotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):68-73 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2022-3-68-73
27. Bandelow B, Reitt M, Röver Ch. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(4):183-92. DOI:10.1097/YIC.0000000000000078
28. Gevirtz R. The promise of heart rate variability biofeedback: evidence-based application. *Biofeedback.* 2013;41(3):110-20. DOI:10.5298/1081-5937-41.3.01
29. Blase K, Vermetten E, Lehrer P, Gevirtz R. Neurophysiological approach by self-control of your stress-related autonomic nervous system with depression, stress and anxiety patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3329. DOI:10.3390/ijerph18073329

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности

Е.Б. Кузнецова[✉], Н.С. Кузнецов

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Введение. Одной из ведущих проблем практического здравоохранения остаются дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и связанный с ними болевой синдром. Симптом-модифицирующий и структурно-модифицирующий эффекты хондропротекторов свидетельствуют о возможной эффективности их применения в лечении пациента с болью в нижней части спины (БНЧС).

Цель. Изучение эффективности препарата Амбене® Био в комплексной терапии пациентов с острой БНЧС, связанной с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

Материалы и методы. В работе проводился анализ результатов обследования и лечения 50 пациентов с дорсопатиями и неспецифической БНЧС, получавших лечение стационарно в неврологическом отделении ГУЗ «СГКБ №9» или амбулаторно на базе клиники «Артромедцентр» г. Саратова. Пациенты методом случайной выборки разделены на 2 группы по 25 человек: получавшие (основная группа – ОГ) и не получавшие (группа сравнения – ГС) терапию препаратом Амбене® Био. Группы являлись сопоставимыми по полу, возрасту, клиническим проявлениям дорсопатии. При статистической обработке результатов исследования применены методы непараметрического анализа. Анализ включал вычисление медианы (Me) и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25 и 75-й процентиля).

Результаты. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, отметили на фоне лечения улучшение состояния и уменьшение болевого синдрома. Результат опроса с использованием 100-балльной визуально-аналоговой шкалы боли показывает, что на 20-й день терапии (визит 2) болевой синдром внизу спины в ОГ значительно снизился: с $66,1 \pm 8,54$ до $23,32 \pm 6,76$ балла ($p < 0,05$). В ГС динамика по визуально-аналоговой шкалы боли оказалась положительной, но не такой выраженной: до лечения – $70,11 \pm 11,43$, на 20-й день терапии – $46,15 \pm 9,38$ балла. Сумма баллов тестирования по шкале Watkins в ОГ не превышала 15 баллов на протяжении исследования, в то время как в ГС суммарно шкала приблизилась к значению 24 балла.

Заключение. Применение Амбене® Био способствует более быстрому наступлению обезболивающего эффекта – на 7-й день терапии боль практически купировалась у 56% пациентов ОГ. Это позволило уменьшить дозу и сократить продолжительность курса нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: Амбене Био, боль, дорсопатия, хондропротектор

Для цитирования: Кузнецова Е.Б., Кузнецов Н.С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. Consilium Medicum. 2023;25(11):741–745. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202482

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Chondroprotectors in complex treatment of non-specific back pain: effectiveness evaluation

Elena B. Kuznetsova[✉], Nikita S. Kuznetsov

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Background. Degenerative and dystrophic spinal diseases and associated pain syndrome remain a leading problem for practical health. The symptom-modifying and structurally modifying effects of chondroprotectors suggest that they may be effective in treating patients with lower back pain (LBP).

Aim. Study of the efficacy of Ambene® Bio in complex therapy of patients with acute LBP associated with degenerative dystrophic spinal diseases.

Materials and methods. The article analyzes the results of examination and treatment of 50 patients with dorsopathy and non-specific LBP, who received treatment in hospital in the neurological department of Saratov City Clinical Hospital №9 or outpatient on the basis of the clinic "Artromedcenter" Saratov. Patients are randomly sampled into two groups of 25 people: those who received (core group) and those who did not receive (comparison group) Ambene® Bio therapy. The groups were comparable by sex, age, and clinical manifestations of dorsopathy. Methods of non-parametric analysis have been applied to statistical processing of the study results. The analysis included computing the median (Me) and quartile scale (Q25–Q75 – 25th and 75th percentiles).

Results. All patients participating in the study noted improvement and reduction of pain syndrome during the treatment. The results of a survey using 100-point VAS indicate that on the 20th day of therapy (visit 2) the lower back pain syndrome significantly decreased from 66.1 ± 8.54 to 23.32 ± 6.76 ($p < 0.05$). In the comparison group the VAS dynamics pain was positive, but not so pronounced: before treatment – 70.11 ± 11.43 , on the 20th day of therapy – 46.15 ± 9.38 . The sum of test points on the Watkins scale in the core group did not exceed 15 points during the study, while in the HS the total scale was close to the value of 24 points.

Conclusion. The use of Ambene® Bio promotes a faster onset of the analgesic effect – on the 7th day of therapy, pain was practically relieved in 56% of patients in the core group. This made it possible to reduce the dose and shorten the duration of the NSAID course.

Keywords: Ambene Bio, pain, dorsopathy, chondroprotector

For citation: Kuznetsova EB, Kuznetsov NS. Chondroprotectors in complex treatment of non-specific back pain: effectiveness evaluation. Consilium Medicum. 2023;25(11):741–745. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202482

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузнецова Елена Борисовна – доцент каф. неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: elenfeb77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3979-3453

Кузнецов Никита Станиславович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0003-4879-4121

[✉]Elena B. Kuznetsova – Assoc. Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: elenfeb77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3979-3453

Nikita S. Kuznetsov – Student, Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0003-4879-4121

В настоящее время одной из ведущих проблем практического здравоохранения остаются дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и связанный с ними болевой синдром, значительно снижающий качество жизни больных. Пребывание на больничном листе или же полная утрата трудоспособности таких пациентов является существенным бременем для экономики многих стран мира, в том числе России [1, 2].

Возраст яркой клинической манифестации в диапазоне 35–50 лет, частые эпизоды рецидивирования, ограничение подвижности – все это делает боль в нижней части спины (БНЧС) актуальной темой для исследований и поиска эффективных методов лечения [3]. Бесспорно, что на приеме у врача основное требование такого пациента – как можно скорее снять боль и вернуться к прежнему уровню активности [1, 2, 4].

Согласно данным статистических исследований, примерно 90% пациентов отмечают полное исчезновение боли через 4–6 нед после начала обострения, однако у части больных (не более 10%) наблюдается хронизация процесса [2]. Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту патогенеза, БНЧС часто становится серьезной проблемой, приводящей к ограничениям жизнедеятельности, особенно при отсутствии адекватной терапии.

Вовлечение в патологический процесс мышц, фасеточных суставов, связок и сухожилий приводит к возникновению эпизода острой боли в спине, которая никак не связана с поражением структур нервной системы (корешки) или со специфическими очагами в позвоночнике (воспаление, онкологические заболевания) [4, 5].

Неспецифическая БНЧС чаще всего связана с нестабильностью позвоночного столба в нижней его части, что обусловлено постоянными неравномерными нагрузками на пояснично-крестцовый отдел с последующей микротравматизацией межпозвонковых дисков. Затянувшийся болевой синдром, по данным многочисленных источников, возникает по причине появления вторичных воспалительных и метаболических нарушений в мышцах, связках, сухожилиях и суставах. С целью купирования и профилактики этих патологических процессов необходимо назначение препаратов, не только купирующих боль, но и тормозящих воспалительные процессы и дегенеративные изменения межпозвонковых дисков. Подобная комплексная терапия предупреждает прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в хрящевой ткани, укорачивает сроки нетрудоспособности и пролонгирует период ремиссии [4, 5].

Доказанные симптом-модифицирующий (уменьшение боли) и структурно-модифицирующий (торможение дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике) эффекты хондропротекторов (ХП) свидетельствуют о возможной эффективности их применения в лечении пациента с БНЧС. Предпочтение должно отдаваться тем препаратам, которые обладают противовоспалительным и хондропротективным действием, снижая потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и позволяя, таким образом, избежать риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и других систем [4–6].

Инъекционный ХП российского производства Амбене® Био – один из ХП, отвечающий указанным требованиям. Амбене® Био – это препарат из группы симптоматических лекарственных средств замедленного действия, имеющий сбалансированный состав и предупреждающий дегенеративные изменения хряща, способствующий улучшению структуры хрящевой ткани. Препарат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), комплекс низкомолекулярных регуляторных полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины), 15 аминокислот, микро- и макроэлементы (ионы натрия, калия, магния, железа, меди, цинка).

Благодаря синергизму действия активных компонентов Амбене® Био обеспечивает комплексное противовоспалительное, обезболивающее и хондропротективное действия [4, 6].

Цель исследования – изучение эффективности препарата Амбене® Био в комплексной терапии пациентов с острой БНЧС, связанной с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

Материалы и методы

В работе проводился анализ результатов обследования и лечения 50 пациентов с дорсопатиями и неспецифической БНЧС, получавших лечение стационарно в неврологическом отделении ГУЗ «СГКБ №9» или амбулаторно на базе клиники «Артромедцентр» г. Саратова. Диагноз подтвержден данными нейровизуализации.

Критерии включения в исследование: наличие дорсопатии, которая сопровождалась БНЧС, возраст от 20 до 65 лет, подписанное информированное согласие на участие пациента в исследовании.

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациентов ОГ и ГС

Параметры, абс. (%)	Общая группа (n=50)	ОГ (n=25)	ГС (n=25)
<i>Пол</i>			
Женщины	26 (52)	12 (48)	14 (56)
Мужчины	24 (48)	13 (52)	11 (44)
<i>Возраст, лет</i>			
20–24	2 (4)	1 (4)	1 (4)
25–34	5 (10)	3 (12)	2 (8)
35–44	13 (28)	8 (32)	5 (20)
45–54	24 (48)	11 (44)	13 (52)
55–60	5 (10)	1 (4)	4 (16)
<i>Уровень образования, годы</i>			
Низкий (<10)	9 (18)	5 (20)	4 (16)
Средний (10–12)	10 (20)	7 (28)	3 (12)
Высокий (>12)	31 (62)	13 (52)	18 (72)
<i>Проживание</i>			
Большой город	31 (62)	15 (50)	16 (64)
Районный центр	10 (20)	4 (16)	6 (24)
Деревня/село	9 (18)	6 (24)	3 (12)
<i>Семейная ситуация</i>			
Женат/совместно проживаю без детей, живущих дома	21 (42)	10 (40)	11 (44)
Женат/проживаю вместе с детьми, живущими дома	11 (22)	6 (24)	5 (20)
Одинок без детей, проживающих дома	11 (22)	5 (20)	6 (24)
Одинок с детьми, живущими дома	5 (10)	3 (12)	2 (8)
Возраст ≤20 лет, проживание с родителями	2 (4)	1 (4)	1 (4)

Таблица 2. Фоновые заболевания обследованных пациентов ОГ и ГС

Параметры, абс. (%)	Общая группа (n=50)	ОГ (n=25)	ГС (n=25)
Болезни сердечно-сосудистой системы	15 (30)	8 (32)	7 (28)
Болезни органов дыхания	6 (12)	2 (8)	4 (16)
Болезни органов мочевого выделения	1 (2)	1 (4)	0 (0)
Болезни органов пищеварения	9 (18)	4 (16)	5 (20)
Болезни других систем органов	3 (6)	1 (4)	2 (8)

Критерии исключения:

- 1) признаки поражения структур спинного мозга или корешков, поясничный стеноз, а также любые другие неврологические заболевания в настоящее время либо в анамнезе;
- 2) выраженные когнитивные нарушения;
- 3) тяжелые (декомпенсированные) соматические заболевания, а также заболевания, диагностированные анамнестически, при клиническом и/или лабораторно-инструментальном обследовании, которые могли препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на его результаты;
- 4) беременность и период лактации.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали НПВП, миорелаксанты, витамины группы В и физиопроцедуры.

Пациенты методом случайной выборки разделены на 2 группы по 25 человек: получавшие (основная группа – ОГ) и не получавшие (группа сравнения – ГС) терапию препаратом Амбене® Био. Группы являлись сопоставимыми по полу, возрасту, клиническим проявлениям дорсопатии. Пациенты ОГ получали препарат Амбене® Био в дозе 2 мл внутримышечно через день в течение 20 дней (10 инъекций).

Обследование больных осуществлялось на трех визитах – до начала лечения, на 20-й день терапии и через 14 дней после окончания курса лечения.

Для оценки эффективности терапии использовались следующие методики: 100-балльная визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), опросник Роланда–Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности» (1983 г.) и шкала R. Watkins и соавт. (1986 г.).

Статистическая обработка результатов исследования. Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v10.0 (StatSoftInc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. При статистической обработке применены методы непараметрического анализа. Анализ включал вычисление медианы (Me) и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25 и 75-й процентиля). При проверке статистических гипотез использовали критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп. Критический уровень значимости p -value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Дизайн исследования

1. День 0 (визит 0) – включение пациентов.
2. Визит 1 – начало курса терапии. Визиты 0 и 1 проводились в один день.
3. Визит 2 – окончание курса терапии (на 20-й день).
4. Визит 3 – на 14-й день после окончания курса терапии.
5. Завершение исследования.

Результаты

Общая социально-демографическая характеристика обследованных пациентов с дорсопатией, получавших лечение амбулаторно или стационарно по поводу болевого синдрома в лечебно-профилактических учреждениях г. Саратова, представлена в табл. 1. При сравнении демографических характеристик установлено, что пациен-

ты ОГ и ГС не отличались по возрасту, в ОГ – больше мужчин (52% vs 48%). В ОГ и ГС преобладали высокий уровень образования пациентов, проживание в крупном городе (г. Саратов).

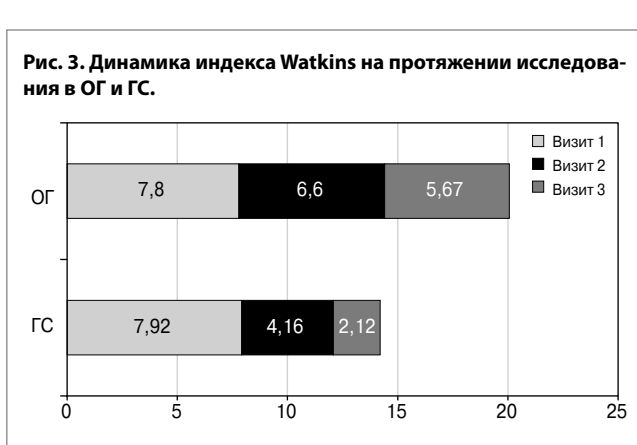
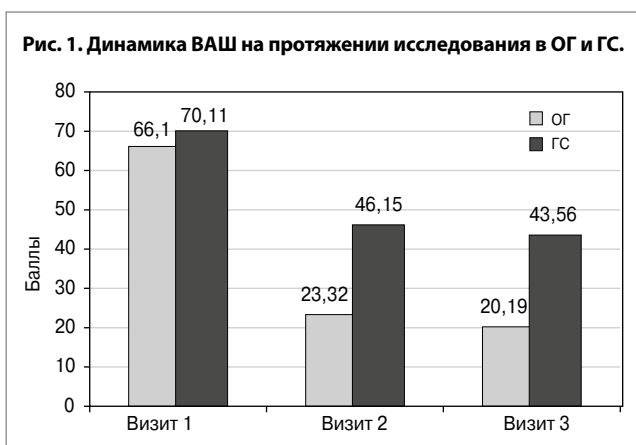
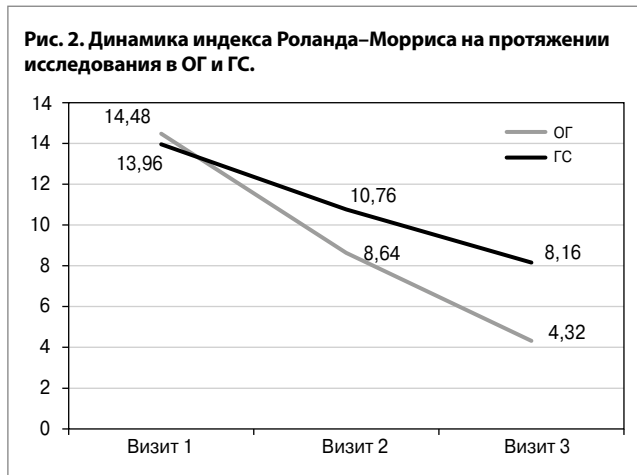
У пациентов ОГ и ГС имелись фоновые заболевания вне обострения, данные представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание наличие в обеих группах сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной патологии, что влияет на выбор препарата и продолжительность традиционной терапии болевого синдрома с использованием НПВП.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, отметили на фоне лечения улучшение состояния и уменьшение болевого синдрома. Результат опроса с использованием 100-балльной ВАШ боли показывает, что на 20-й день терапии (визит 2) боле-

Таблица 3. Показатели выраженности болевого синдрома до и после лечения в ОГ и ГС

Показатель	ОГ			ГС		
	визит 1 (группа 1А)	визит 2 (группа 1В)	визит 3 (группа 1С)	визит 1 (группа 2А)	визит 2 (группа 2В)	визит 3 (группа 2С)
Роланда–Морриса индекс	14,48 [13; 18]	8,64 [8; 9]	4,32 [3,5; 5]	13,96 [11; 18]	10,76 [8; 13,5]	8,16 [7; 12]
Watkins индекс	7,92 [7; 9]	4,16 [3; 5]	2,12 [2; 2,5]	7,8 [7,5; 8]	6,6 [5,5; 8]	5,67 [5; 6,5]
ВАШ	66,1 [45,5; 78,7]	23,32 [19,7; 26,3]	20,19 [17,4; 22,5]	70,11 [64,6; 75,8]	46,15 [41,2; 50,1]	43,56 [39,2; 44,6]

Примечание. Указаны медианы, верхние и нижние квартили проведенных тестирований.



вой синдром внизу спины в ОГ значительно снизился: с 66,1±8,54 до 23,32±6,76 балла ($p < 0,05$). В ГС динамика по ВАШ боли оказалась положительной, но не такой выраженной: до лечения – 70,11±11,43, на 20-й день терапии – 46,15±9,38 балла (рис. 1).

В табл. 3 наглядно продемонстрированы тенденция к снижению средних значений по опросникам Роланда–Морриса и Watkins в ОГ на протяжении курсового лечения и сохраняющееся дальнейшее улучшение к 14-му дню после окончания приема Амбене® Био. В свою очередь, средние значения по тестированиям Роланда–Морриса и Watkins в ГС также имели положительные сдвиги, но менее значительные.

Рис. 2 демонстрирует отчетливую разницу выраженности положительных сдвигов в ОГ и ГС по данным опросника Роланда–Морриса. В ОГ фиксируется снижение среднего значения с 14,48 до 4,32 балла (визит 3). В свою очередь

в ГС такой значимой динамики в снижении болевого синдрома не наблюдается.

Сумма баллов тестирования по шкале Watkins в ОГ не превышала 15 баллов на протяжении исследования, в то время как в ГС суммарно шкала приблизилась к значению 24 балла, что продемонстрировано на рис. 2. Как видно из результатов, в ОГ среднее значение на 3-м визите составляло 2,12, а в ГС – 7,48 с учетом того, что исходно среднее значение по группе – 7,8.

Рис. 4 показывает число пациентов ОГ, отметивших купирование боли, в зависимости от дня терапии. Отчетливо видно, что к 7-му дню лечения боль значительно купировалась у 14 больных из 25 (более половины пациентов ОГ).

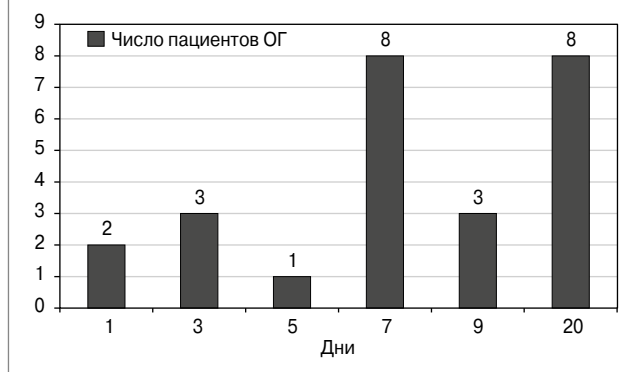
Дополнительно нами проанализирована статистическая достоверность различий результатов тестирований по степени выраженности болевого синдрома до и после лечения в ОГ и ГС (табл. 4). На протяжении курсового лечения пре-

Таблица 4. Достоверность различий результатов тестирований по степени выраженности болевого синдрома до и после лечения в ОГ и ГС

Показатель	ОГ			ГС		
	визит 1 (группа 1А)	визит 2 (группа 1В)	визит 3 (группа 1С)	визит 1 (группа 2А)	визит 2 (группа 2В)	визит 3 (группа 2С)
Роланда–Морриса индекс	$p_1=0,000000^*$ $p_2=0,000000^*$ $p_3=0,609982$	$p_1=0,000000^*$	$p_2=0,000000^*$ $p_4=0,000000^*$	$p_3=0,609982$ $p_5=0,232873$	$p_5=0,232873$	$p_4=0,000000^*$ $p_6=0,586454$
Watkins индекс	$p_1=0,000000^*$ $p_2=0,000000^*$ $p_3=0,672796$	$p_1=0,000000^*$	$p_2=0,000000^*$ $p_4=0,000000^*$	$p_3=0,672796$ $p_5=0,473680$	$p_5=0,473680$	$p_4=0,000000^*$ $p_6=0,084523$
ВАШ	$p_1=0,000167^*$ $p_2=0,000294^*$ $p_3=0,177463$	$p_1=0,000032^*$	$p_2=0,000000^*$ $p_4=0,000572^*$	$p_3=0,095782$ $p_5=0,374644$	$p_5=0,473680$	$p_4=0,000012^*$ $p_6=0,147324$

Примечание. p_1 – статистические различия между группами 1А и 1В; p_2 – статистические различия между группами 1А и 1С; p_3 – статистические различия между группами 1А и 2А; p_4 – статистические различия между группами 1С и 2С; p_5 – статистические различия между группами 2А и 2В; p_6 – статистические различия между группами 2В и 2С; *статистически значимые различия (при $p < 0,05$).

Рис. 4. Динамика значительного снижения болевого синдрома по дням терапии Амбене® Био.



паратом Амбене® Био в ОГ статистически достоверно уровень интенсивности болевого синдрома и его влияния на социально-психологические компоненты жизнедеятельности пациентов снижался. Отчетлива демонстрация разницы результатов между ОГ и ГС на 14-й день после терапии. В ОГ данные опросников на визите 3 почти приблизились к нормальным значениям.

Заключение

Данные, полученные в результате исследования, продемонстрировали эффективность Амбене® Био в терапии БНЧС, связанной с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике. Отмечено не только купирование боли, но и улучшение показателей качества жизни, функциональной мобильности. Для получения оптимального клинического результата достаточно проведения традиционного курса – введения препарата Амбене® Био через день по 2 мл в течение 20 дней (10 инъекций).

Применение Амбене® Био способствует более быстрому наступлению обезболивающего эффекта – на 7-й день терапии боль практически купировалась у 56% пациентов ОГ. Это позволило уменьшить дозу и сократить продолжительность курса НПВП.

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. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю., и др. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов. *Доктор.Ру*. 2020;19(9):45-52 [Vyortkin AL, Shamuilova MM, Knorring GYu, et al. Prevention and treatment of back pain: expert consensus. *Doktor.Ru*. 2020;19(9):45-52 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В., и др. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов. *Боль*. 2003;1:38-43 [Podchufarova YeV, Yakhno NN, Alekseyev VV, et al. Chronic pain syndromes of the lumbosacral localization: the significance of structural skeletal muscle disorders and psychological factors. *Bol*. 2003;1:38-43 (in Russian)].
3. Дегенеративные заболевания позвоночника: клинические рекомендации (утв. Минздравом России), 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/727_1. Ссылка активна на 22.12.2022 [Degenerative diseases of the spine: clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health), 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/727_1. Accessed: 22.12.2022 (in Russian)].
4. Яковлева Н. В. Эффективность современной хондропротективной терапии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины. *Лечащий врач*. 2023;4(26):2-7 [Yakovleva NV. The effectiveness of modern chondroprotective therapy in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine associated with pain in the lower back. *Lechaschi vrach*. 2023;4(26):2-7 (in Russian)].
5. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *РМЖ*. 2013;30(21):1543-5 [Barulin AYe, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy of back pain. *RMJ*. 2013;30(21):1543-5 (in Russian)].
6. Фекистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г., и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(8):1-8 [Feklistov AYU, Vorob'yev LD, Alekseyeva OG, et al. Results of the non-interventional clinical study "Hummingbird" to assess the efficacy and safety of the use of the drug AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *RMJ. Meditsinskoe obozreniye*. 2022; 6(8):1-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-*-1-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Метастазы в головной мозг как первое клиническое проявление рака предстательной железы: описание случая

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Р.С. Сергеев², Д.М. Михалев³

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия;

² ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер», Пенза, Россия;

³ ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Внутричерепные метастазы как первый клинический симптом рака предстательной железы (РПЖ) наблюдаются крайне редко. Сообщения в литературе о подобных случаях носят единичный характер.

Цель. Представить случай множественного метастатического поражения головного мозга (ГМ) как первое клиническое проявление РПЖ с изолированным поражением лицевого нерва (ЛН).

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент 66 лет, у которого при обследовании выявлен РПЖ с множественными метастазами в ГМ и кости.

Результаты. Пациент считает себя больным на протяжении 4 мес, когда появились слабость в левой руке, головная боль, головокружение, асимметрия лица, пошатывание при ходьбе, снижение памяти. Получал консервативное лечение у невролога. При клиническом обследовании выявлен неврологический дефицит в виде центрального паралича ЛН 3-й степени по шкале Хауса–Бракманна. Магнитно-резонансная томография ГМ показала наличие в правой островковой, левой височной долях и левом полушарии мозжечка объемных образований размерами 3,7×3,3×2,9, 1,1×0,8 и 0,5×0,6 см соответственно, с выраженным перифокальным отеком. По данным магнитно-резонансной томографии малого таза в правой половине предстательной железы выявлена опухоль размером 2,2×1,0×2,7 см, отнесенная к 5-й категории изменений по шкале PI-RADS, а также обнаружено метастатическое поражение левой подвздошной кости. Сцинтиграфия костей скелета показала наличие метастазов в грудном и поясничном отделах позвоночника. Выполнена трепанобиопсия предстательной железы. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании обнаружена ацинарная аденокарцинома с оценкой по Глиссону 6 (3+3) баллов. Уровень общего простат-специфического антигена составил 8,6 нг/мл. Поставлен окончательный диагноз – РПЖ IV стадии cT2aN0M1c, метастазы в ГМ, кости. Учитывая неврологическую симптоматику, проведена лучевая терапия на ГМ суммарной очаговой дозой 30 Гр с последующей андроген-депривационной и монокимиотерапией доцетакселом с бисфосфонатами.

Заключение. Множественное поражение ГМ в качестве первого клинического проявления РПЖ встречается крайне редко. Изолированное поражение ЛН с наличием неврологического дефицита в виде центрального паралича свидетельствует о распространенном метастатическом процессе. Основным методом лечения является паллиативная лучевая терапия ГМ суммарной очаговой дозой 30 Гр с последующей андроген-депривационной и химиотерапией.

Ключевые слова: рак предстательной железы, головной мозг, метастазы, лицевой нерв, изолированное поражение

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Сергеев Р.С., Михалев Д.М. Метастазы в головной мозг как первое клиническое проявление рака предстательной железы: описание случая. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):746–750. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202505

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является распространенным злокачественным новообразованием у мужчин в мире. По данным онкологической базы данных Globacan, в 2020 г. зарегистрированы 1 414 259 новых случаев, что составило в структуре заболеваемости 7,3%, и 375 304 смерти – 3,8% [1].

Наиболее часто РПЖ метастазирует в кости и тазовые лимфатические узлы. Вторичное поражение головного мозга (ГМ) при различных злокачественных новообразованиях выявляется часто, однако при РПЖ внутричерепные метастазы встречаются редко – на их долю приходится менее 2%, что связано, как правило, с неблагоприятным исходом [2, 3].

Метастатическое поражение ГМ является следствием прогрессирования основного опухолевого процесса у предлеченных больных при развитии у них кастрат-резистентного рака [4].

Метастазы в ГМ как первое клиническое проявление РПЖ наблюдаются крайне редко [5].

Так, по данным K. Rajeswaran и соавт. (2022 г.), частота выявления метастазов в ГМ у нелеченных больных на диагностическом этапе составляет 0,76–1,26% [6].

M. Ganau и соавт. (2020 г.) предлагают различать следующие виды внутричерепных метастазов при РПЖ в зависимости от локализации: поражения твердой мозговой оболочки, субдуральные, экстрадуральные/костные и интрамозговые [7].

Клинические проявления в виде неврологического дефицита черепно-мозговых нервов при внутричерепных метастазах РПЖ встречаются редко, особенно изолированные поражения, и свидетельствуют о распространенном опухолевом процессе [4, 5].

Прогноз для больных РПЖ с метастазами в ГМ плохой – медиана выживаемости составляет 1–7,7 мес [8, 9].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. кафедрой онкологии и урологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Сергеев Руслан Сергеевич – врач-онколог ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер». E-mail: ruslannn777@mail.ru; ORCID: 0009-0000-2832-0557

Михалев Дмитрий Михайлович – врач-рентгенолог ООО «ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина – Тамбов». ORCID: 0009-0000-1870-8929

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Ruslan S. Sergeev – oncologist, Penza Regional Oncology Clinical Dispensary. E-mail: ruslannn777@mail.ru; ORCID: 0009-0000-2832-0557

Dmitriy M. Mikhalev – radiologist, Sergey Berezin Treatment and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems, LLC. ORCID: 0009-0000-1870-8929

Brain metastases as the first clinical manifestation of prostate cancer: a case report

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Ruslan S. Sergeev², Dmitriy M. Mikhalev³

¹Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

²Penza Regional Oncology Clinical Dispensary, Penza, Russia;

³Sergey Berezin Treatment and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems, LLC, Tambov, Russia

Abstract

Background. Intracranial metastases, as the first clinical symptom of prostate cancer (PC), are extremely rare, with only anecdotal case reports in the literature.

Aim. To present a case of multiple brain metastases (MCI) as the first clinical manifestation of PC with isolated facial nerve injury (FNI).

Materials and methods. A 66-year-old patient with PC and multiple brain and bone metastases was observed.

Results. The patient considered himself sick for 4 months when weakness in the left arm, headache, dizziness, facial asymmetry, staggering when walking, and memory loss appeared. He received non-surgical treatment prescribed by a neurologist. A clinical examination revealed a neurological deficit in the form of FN central palsy of grade 3 according to the House-Brackmann score. Magnetic resonance imaging of the brain showed masses in the right insular, left temporal lobes, and left cerebellar hemisphere of 3.7×3.3×2.9, 1.1×0.8 and 0.5×0.6 cm, respectively, with marked perifocal edema. According to the magnetic resonance imaging of the pelvis in the right half of the prostate gland, a tumor of 2.2×1.0×2.7 cm and PI-RADS 5 score was detected, and a metastatic lesion of the left ilium was found. Bone scintigraphy showed metastases in the thoracic and lumbar spine. A core biopsy of the prostate was performed. Histological and immunohistochemical studies revealed acinar adenocarcinoma with a Gleason score of 6 (3+3) points. The level of total prostate-specific antigen was 8.6 ng/mL. A final diagnosis was made: stage IV prostate cancer, T2aN0M1c, with brain and bone metastases. Given the neurological symptoms, radiation therapy was performed on the brain with a total radiation dose of 30 Gy, followed by androgen deprivation and monotherapy with docetaxel and bisphosphonates.

Conclusion. Multiple brain lesions as the first clinical manifestation of PC are extremely rare. An isolated lesion of FN with neurological deficit in the form of central palsy indicates an advanced metastatic process. The primary method of treatment is palliative radiation therapy with a total radiation dose of 30 Gy, followed by androgen deprivation and chemotherapy.

Keywords: prostate cancer, brain, metastases, facial nerve, isolated lesion

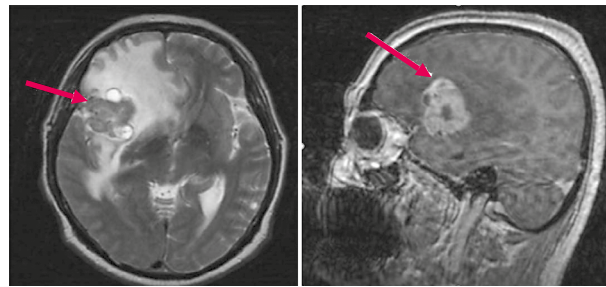
For citation: Ognerubov NA, Sergeev RS, Mikhalev DM. Brain metastases as the first clinical manifestation of prostate cancer: a case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):746–750. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202505

Клинический случай

Пациент Л., 66 лет, обратился за медицинской помощью к неврологу с жалобами на слабость в левой руке, головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, снижение и кратковременную потерю памяти, асимметрию лица. Указанные симптомы появились 4 мес назад, однако в последнее время отмечает их усиление. Получал консервативное лечение, которое не дало эффекта. Заболевание мочеполовой системы в анамнезе отрицает. Количество мочеиспусканий за ночь – до 2 раз. Оценка общего состояния больного с использованием шкалы ECOG – 1. Неврологический статус: сознание ясное; в пространстве и времени ориентирован; зрачки симметричные, фотореакция живая, содружественная, движения глазных яблок в полном объеме; лицо ассиметрично по центральному типу слева; глотание и фонация не нарушены; сухожильные рефлексы повышены слева; патологические стопные знаки слабopоложительные слева; координаторные пробы с интенцией, больше слева; в позе Ромберга неустойчив; менингеальных знаков нет. Установлено, что у пациента имеются очаговая неврологическая симптоматика в виде центрального поражения лицевого нерва (ЛН) слева, левосторонняя пирамидальная недостаточность и вестибуло-атактический синдром. Согласно шкале Хауса–Бракманна поражение ЛН оценивается как 3-я степень.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ с контрастированием в островковой доле справа с распространением на лобную и височную визуализируется внутримозговое кистозно-солидное образование с бугристым контуром размером 3,7×3,3×2,9 см. Отмечаются выраженный перифокальный отек с переходом на лобную и височную доли, базальные ядра со смещением срединных структур на 1,3 см. Аналогичные образования выявлены в задних отделах левой височной доли и левом полушарии мозжечка, размеры которых составили 1,1×0,8 и 0,5×0,6 см соответственно. В гипофизе определяется кровоизлияние. Соответственно, у больного имеются объемные образо-

Рис. 1. Пациент Л., 66 лет. МРТ ГМ. Крупное кистозно-солидное образование вторичного характера в правой островковой доле размером 3,7×3,3×2,9 см, с выраженным перифокальным отеком, приводящим к смещению срединных структур влево (стрелки).



вания в правой островковой, левой височной долях и левом полушарии мозжечка с кровоизлиянием в гипофиз (рис. 1, 2).

Выполнено трансректальное ультразвуковое исследование. Предстательная железа размером 3,7×3,2×4,4 см, контуры ровные, четкие. Структура неоднородная, в правой доле визуализируется гипоэхогенное образование размером 2,0×2,4 см с локусами кровотока. Семенные пузырьки без эхоморфологических особенностей. Выявленные изменения указывают на возможность РПЖ.

По данным МРТ органов малого таза с контрастированием установлено, что предстательная железа не увеличена – 3,1×4,4×4,0 см. В периферической и транзитной зонах правой доли на уровне верхушки и среднего сектора имеется зона пониженного сигнала – 2,2×1,0×1,7 см – с ранним накоплением контраста. Распространения за пределы капсулы нет. Парааортальные и забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Магнитно-резонансная картина соответствует 5-й категории изменений по шкале PI-RADS

(PI-RADS 5) – очень высокий риск (наличие клинически значимого рака крайне вероятно); рис. 3.

В левой подвздошной кости выявлено объемное образование размером 2,4×1,3 см метастатического характера, накапливающее контраст (рис. 4).

Выполнена трепанобиопсия предстательной железы. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлена ацинарная аденокарцинома. Оценка по шкале Глисона составила 6 (3+3) баллов. Уровень общего простат-специфического антигена (ПСА) в крови – 8,6 нг/мл.

Произведена скинтиграфия костей скелета. Выявлено метастатическое поражение тел позвонков ThIII–VI и LI–III остеобластического характера. По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полостей специфической патологии не выявлено.

Установлен окончательный диагноз – РПЖ IV стадии cT2aN0M1c, метастазы в ГМ, кости. Учитывая распространенность опухолевого процесса, наличие очаговой неврологической симптоматики, обусловленной множественным поражением ГМ, больному проведена паллиативная лучевая терапия на ГМ суммарной очаговой дозой (СОД) 30 Гр. Нежелательных явлений не обнаружено. Назначена андроген-депривационная терапия – введено 10,8 мг гозерелина и начат прием преднизолона в дозе 10 мг/сут, с последующей монокимиотерапией доцетакселом с бисфосфонатами.

Описанный случай представляет интерес для онкологов, а также для широкого круга клиницистов и радиологов, поскольку клиническая симптоматика, обусловленная метастатическим поражением ГМ, предшествовала постановке диагноза РПЖ. Такой вклад клинической особенности РПЖ необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики метастатического поражения ГМ.

Кроме того, в клинической картине у больного имеет место изолированное поражение VII пары черепно-мозговых нервов в виде центрального паралича, который, по данным литературы, является крайне редким явлением.

Обсуждение

Отдаленные метастазы развиваются приблизительно у 17% больных РПЖ. Наиболее распространенными местами их локализации являются кости осевого (череп, позвонки, ребра) и добавочного скелета (таз, нижние конечности) – 90%, лимфатические узлы – 10,6%, печень – 10,2%, легкие – 9,1% [10–12].

Один из наиболее редких органов, в котором появляются метастазы, – ГМ, на долю которого, согласно различным авторам, приходится 0,2–2% среди всех метастазов в ГМ, составляя в среднем 1,14% [5, 13–15].

По данным аутопсий частота метастатического поражения ГМ при РПЖ превосходит клинические, составляя 1–6% [16, 17].

Внутричерепные метастазы как первое клиническое проявление РПЖ встречаются крайне редко. Так, частота выявления поражений ГМ у нелеченных больных, по результатам метаанализа, проведенного К. Rajeswaran и соавт. (2022 г.), составила 0,76–1,26% [6]. Такая редкость подобных случаев обусловлена, вероятно, инфратенториальным расположением метастазов. В то же время в литературе имеются сообщения о более высокой частоте – 8% – метастазов в твердую мозговую оболочку у молодых пациентов с показателем Глисона, равным 9 баллам [18].

Другие авторы различают внутримозговые и метастазы в твердую мозговую оболочку, а также лептоменингеальные метастазы. Наиболее распространенными из них являются лептоменингеальные – 67,1%, внутримозговые и метастазы в мозжечок – 25 и 8% соответственно [19]. По данным G. Kanyılmaz и соавт. (2018 г.), наоборот, чаще встречаются

Рис. 2. Больной Л., 66 лет. МРТ ГМ: а, б – кистозно-солидное образование вторичного характера в левой височной доле размером 1,1×0,8 см с выраженным накоплением контраста солидным компонентом; с – контрастопозитивное образование вторичного характера в левой гемисфере мозжечка размером 0,5×0,6 см, которое не определяется на нативных программах (стрелки).

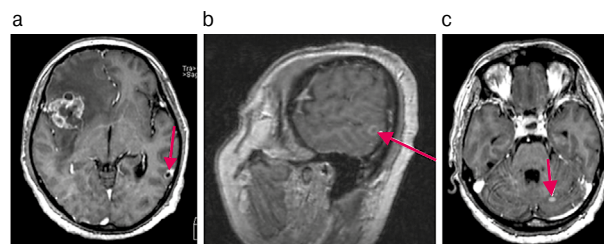


Рис. 3. Больной Л., 66 лет. МРТ органов малого таза. Образование в правых отделах периферической зоны предстательной железы без признаков распространения за пределы органа размером 2,2×1,0×2,7 см (стрелки). PI-RADS 5.

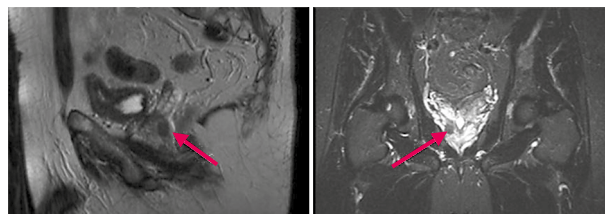
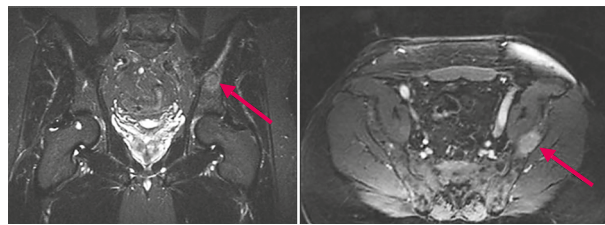


Рис. 4. Больной Л., 66 лет. МРТ органов малого таза. Контрастопозитивное образование вторичного характера в левой подвздошной кости (стрелки).



внутричерепные – 60% наблюдений, а в твердую мозговую оболочку – только 20% [14]. Внутричерепные поражения связаны с лучшей выживаемостью. Медиана общей продолжительности жизни при внутричерепных поражениях составила 5,4 мес, тогда как при метастазах в твердую мозговую оболочку – 2,6 мес, а при лептоменингеальных – всего 1 мес [20].

По данным Н. Vhambhvani и соавт. (2020 г.), внутричерепные метастазы, по отношению к намету мозжечка, делятся на супра- и инфратенториальные, на долю которых приходится 61 и 10% соответственно. Одновременная локализация встречается в 29% случаев. Такое расположение метастазов обуславливает особенности их клинического проявления, в частности наличие неврологической дисфункции черепно-мозговых нервов, которая наблюдается у 19% пациентов [2].

Клинические проявления при метастатическом поражении ГМ носят разнообразный характер. Самыми частыми из них являются общемозговые симптомы: головная боль – 65%, тошнота, слабость – 45%, паралич черепно-мозговых нервов – 19%, изменения полей зрения – 23%, атаксия – 19% [2, 21]. Однако в литературе описаны и бессимптомные варианты течения болезни [3].

Паралич черепно-мозговых нервов при РПЖ представляет собой редкое проявление обширного метастатического

го поражения ГМ, особенно основания черепа, однако эти изменения оказывают существенное влияние на качество жизни. Клинически неврологический дефицит поражения нервов весьма многообразен – от множественных, в виде синдромов [22, 23], до изолированных [5, 24].

Q. Ma и соавт. (2022 г.) впервые сообщили об изолированном поражении VII и VIII пары черепно-мозговых нервов при метастазах в ГМ [5]. Аналогичное поражение ЛН в виде периферического паралича наблюдали R. McDermott и соавт. (2004 г.) у 2/15 пациентов при метастатическом поражении височной кости средней черепной ямки при РПЖ [4].

Согласно полученным данным у пациента наблюдались множественные (3 очага) внутримозговые супра- и инфратенториальные метастазы различных размеров. При этом у него имелась очаговая неврологическая симптоматика в виде поражения ЛН по центральному типу 3-й степени по шкале Хауса–Бракманна. Указанные клинические проявления и органические поражения ГМ и костей скелета выявлены до первичной диагностики РПЖ.

К факторам риска метастазов в ГМ при РПЖ относят наличие синхронных поражений печени, легких, особые варианты гистологического строения, такие как мелкоклеточный, нейроэндокринный рак, неацинарные опухоли, а также индекс Карновского и высокий уровень ПСА [3, 5, 25, 26].

Высокий уровень ПСА – более 4 нг/мл – является предикторным фактором риска прогрессирования у больных РПЖ [5, 27]. Однако концентрация ПСА даже при наличии метастазов в ГМ может иметь низкие значения [3, 21].

Высокий показатель Глисона также свидетельствует об определенном риске и вероятности метастатического поражения ГМ [3]. Так, исследование G. Kanyılmaz и соавт. (2018 г.), в котором приняли участие 339 больных РПЖ с рентгенологически подтвержденными метастазами, показало, что у всех из них количество баллов по шкале Глисона составляло 7 и более [14].

H. Bhambhvani и соавт. (2020 г.) представили результаты ретроспективного анализа 31 пациента с внутримозговыми метастазами РПЖ, которые проходили лечение в одном учреждении. Согласно полученным данным медиана баллов по шкале Глисона составила 8, уровень ПСА – 60 нг/мл, количество метастазов – 1–5, в среднем выявлено 2 очага. У всех пациентов отмечены метастазы в кости, легкие – 48%, печень – 35% [2].

Однако у пациента, который приведен в нашем клиническом случае, по данным МРТ ГМ выявлено 3 очага, локализовавшиеся в различных отделах. Уровень общего ПСА в крови составил 8,6 нг/мл, а показатель по шкале Глисона – 6 (3+3) баллов.

Метастазы в ГМ развиваются в основном у больных, которым проводилось длительное лечение по поводу первичного очага, т.е. при развитии кастрационной резистентности. Так, R. McDermott и соавт. (2004 г.) описывают 15 случаев метастатического поражения ГМ на фоне специального лечения, причем 80% больных получали химиотерапию, а 87% – лучевую [4].

Длительность латентного периода от момента постановки диагноза РПЖ до обнаружения симптомов поражения ГМ составляет 3–195 мес, в среднем – 41–81 мес [2, 4]. Согласно K. Rajeswaran и соавт. (2022 г.), диапазон этого времени составляет несколько меньше – 6–90 мес [6].

Для постановки диагноза применяют различные методы медицинской визуализации, такие как МРТ, мультиспиральная КТ ГМ с контрастированием [4]. КТ превосходит МРТ при определении поражения костей в основании черепа, а МРТ, наоборот, наиболее чувствительна для диагностики поражений твердой мозговой оболочки, лептоменингеальных метастазов и черепно-мозговых нервов [28].

Позитивно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной, или ПЭТ/КТ с 68-Ga-ПСМА,

является идеальным методом визуализации внутричерепных метастазов и определения распространенности опухолевого процесса у больных РПЖ на диагностическом этапе и при оценке эффективности проводимой терапии [3].

В плане дифференциальной диагностики большое значение имеет исходное состояние всех черепно-мозговых нервов, которое определяет сенсорную, двигательную функции, рефлексы и координацию [4].

Стандартного лечения гетерогенной группы пациентов с метастазами в ГМ при РПЖ не существует. Как правило, согласно конкурентному принципу в выборе тактики лечения, при наличии очаговой неврологической симптоматики его начинают с паллиативной лучевой терапии различными источниками ионизирующего излучения, применяя разнообразные методы [4, 5].

Лучевая терапия на область ГМ проводится по стандартным схемам: СОД составляет 30 Гр за 10 фракций. Более короткие курсы лучевой терапии – с СОД до 20 Гр – проводятся ослабленным больным. Ответ на лечение развивается быстро, по его завершении. У 67% больных наблюдается полное разрешение дефицита неврологической симптоматики, а у 27% – частичный ответ [4].

При одиночных метастазах оптимальным методом лечения является хирургический, с последующей стереотаксической лучевой терапией. Данное комбинированное лечение позволяет увеличить медиану продолжительности жизни до 13 мес [2].

По данным других авторов, стереотаксическая радиохирurgia увеличивает выживаемость до 9 мес [16].

Заключение

Метастазы РПЖ в ГМ встречаются редко, обычно на фоне прогрессирования основного заболевания. Практически всегда они связаны с плохим прогнозом. В литературе приводятся единичные случаи поражения ГМ, предшествующего диагностике РПЖ. При этом вторичные опухоли поражают оболочки и различные отделы ГМ как супра-, так и инфратенториально. В представленном случае множественные внутримозговые метастазы в ГМ, включая мозжечок, являлись первым клиническим проявлением РПЖ. В клинической картине у пациента наблюдались общемозговая симптоматика и очаговый неврологический дефицит в виде левосторонней пирамидальной недостаточности, вестибуло-атактического синдрома и центрального паралича ЛН 3-й степени.

С целью ранней диагностики клиницистам и радиологам необходимо помнить о РПЖ как о возможном источнике метастазирования в ГМ. Основным методом лечения, при невозможности хирургического вмешательства, является паллиативная лучевая терапия.

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.

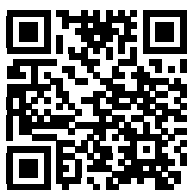
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Globocan cancer observatory. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 21.11.2023.
- Bhambhani HP, Greenberg DR, Srinivas S, Gephart MH. Prostate cancer brain metastases: a single-institution experience. *World Neurosurg.* 2020;138:445-9. DOI:10.1016/j.wneu.2020.02.152
- McBean R, Tatkovc A, Wong DC. Intracranial metastasis from prostate cancer: investigation, incidence, and imaging findings in a large cohort of Australian men. *J Clin Imaging Sci.* 2021;11:24. DOI:10.25259/JCIS_52_2021
- McDermott RS, Anderson PR, Greenberg RE, et al. Cranial nerve deficits in patients with metastatic prostate carcinoma: clinical features and treatment outcomes. *Cancer.* 2004;101(7):1639-43. DOI:10.1002/cncr.20553
- Ma QF, Ou CY, Wang QH, Wang YN. Incidental finding of metastatic prostatic adenocarcinoma of cerebellopontine angle presenting as acoustic neuroma: a case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2022;98:107493. DOI:10.1016/j.ijscr.2022.107493
- Rajeswaran K, Muzio K, Briones J, et al. Prostate cancer brain metastasis: review of a rare complication with limited treatment options and poor prognosis. *J Clin Med.* 2022;11(14):4165. DOI:10.3390/jcm11144165
- Ganau M, Gallinaro P, Cebula H, et al. Intracranial metastases from prostate carcinoma: classification, management, and prognostication. *World Neurosurg.* 2020;134:e559-65. DOI:10.1016/j.wneu.2019.10.125
- Caffo O, Veccia A, Fellin G, et al. Frequency of brain metastases from prostate cancer: an 18-year single-institution experience. *J Neurooncol.* 2013;111:163-7. DOI:10.1007/s11060-012-0994-1
- Flannery T, Kano H, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial metastatic prostate carcinoma. *J Neurooncol.* 2010;96(3):369-74. DOI:10.1007/s11060-009-9966-5
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1091-103. DOI:10.1056/NEJMoa2107322
- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000;31:578-83. DOI:10.1053/hp.2000.6698
- Sukumaran M, Mao Q, Cantrell DR, et al. Holohemispheric prostate carcinoma dural metastasis mimicking subdural hematoma: case report and review of the literature. *J Neurol Surg Rep.* 2022;83(1):e23-8. DOI:10.1055/s-0042-1744127
- Barros de Oliveira EG, Meireles Da Costa N, Palmero CY, et al. Malignant invasion of the central nervous system: the hidden face of a poorly understood outcome of prostate cancer. *World J Urol.* 2018;36(12):2009-19. DOI:10.1007/s00345-018-2392-6
- Kanyilmaz G, Aktan M, Yavuz BB, Koç M. Brain metastases from prostate cancer: a single-center experience. *Türk J Urol.* 2018;45(4):279-83. DOI:10.5152/tud.2018.74555
- Boxley PJ, Smith DE, Gao D, et al. Prostate cancer central nervous system metastasis in a contemporary cohort. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(3):217-22.e1. DOI:10.1016/j.clgc.2020.07.012
- Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, et al. Brain metastasis from prostate carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2003;98(2):363-8. DOI:10.1002/cncr.11522
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18. DOI:10.1200/JCO.2015.64.2702
- Lawton A, Sudakoff G, Dezelan LC, Davis N. Presentation, treatment, and outcomes of dural metastases in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer: a case series. *J Palliat Med.* 2010;13(9):1125-9. DOI:10.1089/jpm.2009.0416
- Lynes W, Bostwick DG, Freiha F, Stamey T. Parenchymal brain metastases from adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1986;28(4):280-7. DOI:10.1016/0090-4295(86)90005-1
- Caffo O, Gernone A, Ortega C, et al. Central nervous system metastases from castration-resistant prostate cancer in the docetaxel era. *J Neurooncol.* 2012;107(1):191-6. DOI:10.1007/s11060-011-0734-y
- Son Y, Chialastri P, Scali JT, Mueller TJ. Metastatic adenocarcinoma of the prostate to the brain initially suspected as meningioma by magnetic resonance imaging. *Cureus.* 2020;12(12):e12285. DOI:10.7759/cureus.12285
- Glaser C, Lang S, Pruckmayer M, et al. Clinical manifestations and diagnostic approach to metastatic cancer of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26(5):365-8. DOI:10.1016/s0901-5027(97)80798-9
- Kattah JC, Chrousos GC, Roberts J, et al. Metastatic prostate cancer to the optic canal. *Ophthalmology.* 1993;100(11):1711-5. DOI:10.1016/s0161-6420(93)31413-2
- Seymore CH, Peebles WJ. Cranial nerve involvement with carcinoma of prostate. *Urology.* 1988;31(3):211-3. DOI:10.1016/0090-4295(88)90141-0
- Hatzoglou V, Patel GV, Morris MJ, et al. Brain metastases from prostate cancer: an 11-year analysis in the MRI era with emphasis on imaging characteristics, incidence, and prognosis. *J Neuroimaging.* 2014;24(2):161-6. DOI:10.1111/j.1552-6569.2012.00767.x
- Gzell CE, Kench JG, Stockler MR, Hruby G. Biopsy-proven brain metastases from prostate cancer: a series of four cases with review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):735-42. DOI:10.1007/s11255-013-0462-7
- Ganau M, Paris M, Syrmos N, et al. How nanotechnology and biomedical engineering are Supporting the Identification of Predictive Biomarkers in Neuro-Oncology. *Medicines (Basel).* 2018;5(1):23. DOI:10.3390/medicines5010023
- Durden DD, Williams DW 3rd. Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(6):1043-64, vii. DOI:10.1016/s0030-6665(05)70364-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Трудный путь в диагностике неврологических проявлений болезни Шегрена

М.С. Щепанкевич^{✉1}, Л.А. Богодерова², И.А. Веретельников², Е.В. Танеева², Д.С. Коробко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

Аннотация

Болезнь Шегрена (БШ) представляет собой иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением секретирующих эпителиальных желез с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией. Ввиду высокой гетерогенности клинических проявлений БШ затруднена постановка диагноза. В статье представлен клинический случай пациента с подробным описанием манифестации, течения и лечения БШ с редким сочетанием внежелезистых осложнений в виде полимиозита с вторичной полинейропатией.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, полимиозит, вторичная полинейропатия, клинический случай

Для цитирования: Щепанкевич М.С., Богодерова Л.А., Веретельников И.А., Танеева Е.В., Коробко Д.С. Трудный путь в диагностике неврологических проявлений болезни Шегрена. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):751–754. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202460

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

The difficult way in diagnostics of neurological manifestations of Sjogren's disease. Case report

Maria S. Shchepankevich^{✉1}, Larisa A. Bogoderova², Ivan A. Veretelnikov², Elena V. Taneeva², Denis S. Korobko^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

Abstract

Sjogren's disease is an immunoinflammatory rheumatic disease that is characterized by damage to the secreting epithelial glands with the development of parenchymal sialadenitis with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca with hypolacrymia. Due to the high heterogeneity of clinical manifestations of this disease, diagnosis is difficult. This article presents a clinical case of a patient with a detailed description of the manifestation, course, and treatment of Sjogren's disease with a rare combination of extraglandular complications in the form of polymyositis and secondary polyneuropathy.

Keywords: Sjogren's disease, polymyositis, secondary polyneuropathy, clinical case

For citation: Shchepankevich MS, Bogoderova LA, Veretelnikov IA, Taneeva EV, Korobko DS. The difficult way in diagnostics of neurological manifestations of Sjogren's disease. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):751–754. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202460

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена, – иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся протеканием хронического аутоиммунного и лимфопролиферативного процесса в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией [1]. Впервые с проявлениями БШ столкнулись в офтальмологической практике. Шведский офтальмолог Генрих

Шегрен (Генрих Сьогрен) обследовал и лечил пациента, которого сильно беспокоили сухость глаз и полости рта, боль в суставах. Врач описал заболевание, которое впоследствии получило название «болезнь (синдром) Гужеро–Шегрена» [2]. Спустя несколько лет больных с данным симптомокомплексом подразделили на две группы. В первой группе заболевание определяли как синдром Шегрена. Признаки нарушения функции всех желез внешней секреции у больных возникали при системной красной волчанке, системной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Щепанкевич Мария Сергеевна – клин. ординатор каф. неврологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: mari.shchepankevich@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5141-3292

Богодерова Лариса Александровна – зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0002-2570-8035

Веретельников Иван Александрович – зав. неврологическим отд-нием ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0002-8587-5679

Танеева Елена Викторовна – зав. терапевтической службой, зав. региональным сосудистым центром №2 ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0002-6538-6069

Коробко Денис Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической неврологии и нейрогерiatrics ФГБОУ ВО НГМУ; зав. областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0002-7938-3782

[✉]Maria S. Shchepankevich – Clinical Resident, Novosibirsk State Medical University. E-mail: mari.shchepankevich@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5141-3292

Larisa A. Bogoderova – Department Head, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2570-8035

Ivan A. Veretelnikov – Department Head, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8587-5679

Elena V. Taneeva – Service Head, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6538-6069

Denis S. Korobko – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-7938-3782

склеродермии, ревматоидном полиартрите и других аутоиммунных заболеваниях. У больных второй группы заболевание расценивали как БШ. При той же клинической картине поражения экзокринных желез, проявляющейся сухим синдромом, у них отсутствовали другие болезни, но выявлены иммунологические нарушения, в связи с чем БШ признана аутоиммунным заболеванием [3].

При БШ у 1/2 пациентов отмечаются различные экстраглангулярные проявления: артралгии, аутоиммунная цитопения, васкулит, сенсорная аксональная полинейропатия, поражение легких. В настоящее время разработаны критерии для диагностики БШ.

Согласно American College of Rheumatology/European League against Rheumatism (ACR/EULAR), критериями постановки диагноза БШ являются:

- 1) очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптате малой слюнной железы ≥ 1 фокус/4 мм² (3 балла);
- 2) положительный результат на антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro) (3 балла);
- 3) оценка окрашивания глазного эпителия ≥ 5 хотя бы одного глаза (1 балл);
- 4) нестимулированный тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин хотя бы одного глаза (1 балл);
- 5) нестимулированная сиалометрия $\leq 0,1$ мл/мин (1 балл).

При общей сумме 4 балла и более выставляется диагноз достоверной БШ [4].

Все неврологические осложнения, встречающиеся при БШ, подразделяют на три категории: проявления со стороны центральной нервной системы, проявления со стороны периферической нервной системы, проявления со стороны вегетативной нервной системы [5].

Ввиду разнообразия поражений нервной системы на различных уровнях, встречающихся, в том числе, в сочетании друг с другом, на этапе верификации БШ и ее неврологических осложнений у врача возникают вопросы.

Основным неврологическим проявлением поражения периферической нервной системы при БШ принято считать полинейропатию, характеризующуюся диффузным поражением входящих в состав различных нервов периферических нервных волокон и, соответственно, проявляющуюся относительно симметричной симптоматикой [6, 7]. При БШ распространенность нейропатий оценивается в 5–10% [8]. Самым частым проявлением поражения периферической нервной системы является дистальная аксональная полинейропатия [9].

Помимо поражения периферической нервной системы при БШ у пациентов может наблюдаться миозит – воспалительная миопатия, характеризующаяся прогрессирующей мышечной слабостью, в основном проксимальной [10]. В недавно опубликованном исследовании представлены данные о том, что среди всех пациентов с установленным диагнозом БШ в 4% случаев обнаружен миозит, который подтвержден и гистологически [11].

Наличие разнообразия осложнений при БШ может создавать определенные трудности при диагностике заболевания. В современной литературе проанализированы различные осложнения, возникающие при БШ, а также приведены сведения об их распределении со стороны органов и систем организма. Однако неврологические осложнения и их интерпретация все еще вызывают ряд вопросов у врачей всех специальностей, что говорит об актуальности данной проблемы и необходимости более детального ее изучения. Диагностика и лечение неврологических проявлений БШ должны быть оптимизированы во избежание тяжелой инвалидизации пациента.

В связи с этим представим клинический случай пациента, демонстрирующий трудный путь к постановке диагноза, а также гетерогенность неврологических проявлений, которые обнаружены при диагностике БШ.

Пациент Б., 66 лет, шахтер, поступил в ревматологическое отделение ГБУЗ НСО ГНОКБ в июне 2023 г. со следующими жалобами: сухость глаз и полости рта; выраженная слабость в проксимальных отделах ног (со слов пациента, ему трудно подниматься и спускаться по лестнице, вставать из положения лежа); быстрая утомляемость при нагрузке (через некоторое время после ходьбы возникает слабость в мышцах ног вплоть до падения); выраженная потеря мышечной массы верхних и нижних конечностей за последние 6 лет.

Пациент считает себя больным с 2005 г., когда появилась одышка при нагрузке, а также начал снижаться слух. В 2009 г. диагностированы хроническая obstructивная болезнь легких, антракосиликоз, нейросенсорная тугоухость как профпатология.

В 2013 г. пациент впервые обратил внимание на небольшую мышечную слабость преимущественно в ногах, однако спустя некоторое время появилась и сухость слизистых. С данными жалобами он никуда не обращался.

В 2016 г. выявлена и гистологически подтверждена тимома II стадии (T2N0M0) типа B2. В онкологической клинике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» выполнена тимомэктомия, проведен курс лучевой терапии. В последующее время нарастала мышечная слабость, появился симптом Рейно.

В 2020 г. госпитализирован в неврологическое отделение ГБУЗ НСО ГНОКБ с прежними жалобами на мышечную слабость в нижних конечностях. Выставлен предварительный диагноз – болезнь двигательного нейрона: синдром бокового амиотрофического склероза, спорадический характер, пояснично-крестцовая форма, прогрессивное течение, комбинированный, преимущественно проксимальный тетрапарез (в руках – до 4 баллов, в ногах – до 2).

На данном этапе пациенту проведена игольчатая электромиография с *Musculus tibialis anterior sinistra*, *Musculus rectus femoris sinistra*, *Musculus deltoideus dextra*, по результатам которой определялось наличие спонтанной активности в виде умеренного количества потенциалов фибрилляций и редких положительных острых волн. Получены следующие данные: единичные миохимические разряды; большая выраженность спонтанной активности в мышцах бедер; соответствие по длительности гистограмм распределения потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) IB стадии денервационно-реиннервационного процесса; увеличение процента полифазных и псевдополифазных ПДЕ; амплитудные характеристики ПДЕ в пределах нормальных значений или увеличены; единичные гигантские ПДЕ; признаки дисфункции мышц верхних и нижних конечностей вторичного характера, что обусловлено вероятным полиневритическим процессом; преобладание процессов хронической реиннервации с наличием активных денервационных нарушений умеренной и высокой степеней активности (больше – в мышцах бедер); сомнительность признаков дисфункции мотонейронов спинного мозга.

Соответственно, при невозможности исключить болезнь двигательного нейрона не выявлено достоверного соответствия критериям диагноза.

В апреле 2021 г. пациент впервые обратился к ревматологу с жалобами на выраженную сухость слизистых, мышечную слабость преимущественно в нижних конечностях. Его госпитализировали для обследования, после проведения которого получены следующие данные: наличие положительного антинуклеарного фактора с гомогенным и ядрышковым типом свечения в высоком титре 1:5120; наличие высокоположительных антител к цитоплазматическим антигенам SS-A и SS-B; отрицательный результат на антитела к антигену PM-Scl; повышение ревматоидного фактора до 150 МЕ/мл, а скорости оседания эритроцитов – до 43 мм/ч; гормоны щитовидной железы, электролиты – в норме; С-реактивный белок – до 13 мг/л; низкий уровень

витамина D – 15 нг/мл; проба Ширмера – 3/6 мм. При проведении морфологического исследования слюнной железы получены данные, соответствующие критериям постановки диагноза БШ: гипофункция слюнных желез, гиполакримия, выраженная лимфоплазматическая инфильтрация слюнной железы, иммунологические нарушения.

В связи с сохраняющимися жалобами на мышечную слабость проведена биопсия мышц бедер, так как известно о возможности такого поражения при БШ, как миозит, о чем мы говорили ранее. Гистологически выявлены выраженные дегенеративные изменения, очаги некроза, гипертрофия мышечных волокон, а также обнаружено повышение специфического фермента креатинфосфокиназы до 624 ед/л. При выполнении магнитно-резонансной томографии мышц бедер подтверждено наличие полимиозита, который расценили как вторичный на фоне течения БШ. Начато лечение преднизолоном в дозе 60 мг, Лейкераном – 2 мг. Для профилактики остеопороза вводилась золедроновая кислота, а также пациент принимал колекальциферол. На фоне лечения достигнута стабилизация.

Через 3 мес после начала патогенетической терапии отмечено клиническое улучшение, проявляющееся в уменьшении сухости слизистых, мышечной слабости, появлении слюны, постепенном снижении уровня креатинфосфокиназы до нормальных значений. Дозу преднизолона снизили до 15 мг. Однако сохранялись статико-динамические нарушения, обусловленные значительной мышечной слабостью преимущественно в нижних конечностях.

В феврале 2022 г. больной перенес острый окклюзионный тромбоз ствола правой большой подкожной ветви. На фоне приема пероральных антикоагулянтов достигнута реканализация.

С начала 2023 г. после снижения дозы преднизолона до 10 мг пациент отметил постепенно нарастающую слабость в ногах, вплоть до выраженного ограничения передвижения, возникновения болей в мышцах конечностей, прогрессирующую гипотрофию мышц плечевого пояса, бедер и голеней.

В период госпитализации в июне 2023 г. в соматическом статусе при оценке кожных покровов на стопах отмечается легкая гиперпигментация, при оценке слизистых оболочек – сухость. При аускультации легких дыхание везикулярное, слева в нижних отделах – легкая крепитация. Тест Ширмера – 2/4 мм.

Неврологический статус. Сознание ясное, ориентирован верно во времени, пространстве и собственной личности. Глазные щели, зрачки S=D. Движение глазных яблок в полном объеме. Фотореакция сохранена. Лицо симметрично. Нистагма нет. Нарушение остроты слуха отсутствует. При фонации язычок по средней линии. Голос звучный. Глотание не затруднено. Язык в полости рта по средней линии. Гипотрофия мышц плечевого пояса с двух сторон (бицепсы) D=S. Гипотрофия икроножных мышц D>S, квадрицепсов D>S. Фасцикуляции отсутствуют. Активные, пассивные движения в руках и ногах сохранены в полном объеме.

Сила мышц в руках проксимально справа составляет 3 балла, слева – 4, дистально справа и слева – 4, в ногах проксимально слева и справа – 2–3, дистально – 4. Мышечный тонус в руках и ногах диффузно снижен. Сухожильные рефлексы с кистей, предплечий, коленные, ахилловы – низкие (S=D). Патологических стопных знаков нет. Выявлена гиперестезия на кистях и стопах. Вибрационная чувствительность снижена от таза до стоп. В позе Ромберга устойчив. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно с двух сторон, пяточно-коленную – нет, что обусловлено парезом. Нарушения функции тазовых органов не выявлено.

По лабораторным данным на фоне приема цитостатического препарата наблюдалось снижение показателей лейкоцитов до 3,6 тыс., тромбоцитов – до 128 тыс., отмечалось повышение креатинкиназы до 642 ед/л.

Следовательно, в клинической картине присутствуют признаки двух ревматических заболеваний, каждое из которых соответствует своим диагностическим критериям. Диагноз пересмотрен в пользу перекрестного синдрома – полимиозит хронического течения (проксимальная мышечная слабость, гистологические признаки миозита, повышение креатинкиназы) в сочетании с БШ (гипофункция слюнных желез, гиполакримия 3-й степени, полинейропатия с вялым тетрапарезом, синдром Рейно, высокоположительный антинуклеарный фактор, наличие антител к цитоплазматическим антигенам SS-A, SS-B).

Доза преднизолона увеличена до 30 мг. Лейкеран отменен из-за лейкопении. На фоне проводимой терапии пациент отмечает некоторое увеличение мышечной силы. По лабораторным данным выявлено снижение креатинкиназы до 217 ед/л, нормализован уровень лейкоцитов и тромбоцитов.

При повторном проведении магнитно-резонансной томографии мягких тканей бедра обнаружены сохраняющиеся структурные изменения в передней группе мышц бедер и мышц тазового пояса, соответствующие полимиозиту. Игольчатая электромиография показала преобладание процесса хронической реиннервации с наличием активных денервационных процессов высокой степени активности. Процесс нервно-мышечной перестройки не завершен. Признаки поражения мотонейронов спинного мозга сомнительны. В наиболее гипертрофированных мышцах бедер и плеч (*Musculus rectus femoris* и *Musculus biceps brachii*) наблюдается снижение средних длительностей ПДЕ, что может свидетельствовать о первично-мышечном процессе или распаде двигательных единиц на фоне невритического процесса.

В настоящее время по данным неврологического осмотра и функциональной диагностики принято решение расценить полинейропатию как вторичную на фоне течения БШ. Болезнь двигательного нейрона и синдром бокового амиотрофического склероза исключены в связи с наличием выраженных проявлений поражения со стороны чувствительной сферы, интактности мотонейронов по данным игольчатой электромиографии.

Сложность выбора патогенетического лечения обусловлена коморбидностью заболевания у пациента. Он заочно консультирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», планируется его госпитализация с целью инициации терапии ритуксимабом, что может положительным образом сказаться на течении как полинейропатии и других проявлений БШ, так и полимиозита.

Для неврологических проявлений при БШ данные об эффективности лечения ограничены и требуют дальнейшего изучения. Пациентам с легкими и стабильными сенсорными или двигательными симптомами первоначальное лечение может оказываться симптоматически. Назначение иммуносупрессивной терапии оправдано при быстром прогрессировании, тяжело протекающей форме или с выраженным двигательным дефицитом [12]. В 15% случаев осложнения, встречающиеся при БШ, требуют применения иммуносупрессивных препаратов, среди которых на долю неврологических осложнений приходится менее 2% пациентов с сенсомоторной аксональной полинейропатией, 0,2% – с миозитом [13]. Применение внутривенных иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней показало хорошие результаты у небольшого числа пациентов с БШ [14].

Роль T- и B-лимфоцитов в патогенезе БШ делает их основной мишенью для терапии [15]. Существует возможность применения специфической иммунотерапии нового поколения на основе действия регуляторных T-лимфоцитов. Успешное и перспективное применение этих клеток в терапии других аутоиммунных заболеваний позволяет рассматривать их в качестве мер лечения пациентов с БШ [15].

Таким образом, диагностика БШ остается междисциплинарной проблемой, которая требует обязательного участия ревматологов, офтальмологов, неврологов и, в зависимости от выраженности системных проявлений, других специалистов. Пациент нуждается в дальнейшем наблюдении и подборе рациональной схемы 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. 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. Панасюк Г.Д., Бобр Т.В. Болезнь Шегрена в практике врача: практическое пособие для врачей-офтальмологов. Гомель: РНПЦ РМИЭЧ, 2020 [Panasiuk GD, Bobr TV. Bolezn' Sheregrena v praktike vracha: prakticheskoe posobie dlia vrachei-of'tal'mologov. Gomet: RNPTs RMIeCh, 2020 (in Russian)].
2. Еловикова Т.М., Григорьев С.С. Сухой синдром (синдром Шегрена): проявления в полости рта: учебное пособие. Екатеринбург: ТИРАЖ, 2018 [Elovikova TM, Grigor'ev SS. Sukhoi sindrom (sindrom Sheregrena): proiavleniia v polosti rta: uchebnoe posobie. Ekaterinburg: TIRAZh, 2018 (in Russian)].
3. Сафонова Т.Н., Васильев В.И. Синдром Шегрена: руководство для врачей: М.: Московский государственный университет, 2013 [Safonova TN, Vasil'ev VI. Sindrom Sheregrena: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Moskovskii gosudarstvennyi universitet, 2013 (in Russian)].
4. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45. DOI:10.1002/art.39859
5. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, et al. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;118(3):192-8.
6. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2005 [Levin OS. Polineiropatii. Klinicheskoe rukovodstvo. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005 (in Russian)].
7. Koike H, Sobue G. Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain Nerve.* 2013;65(11):1333-42.
8. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – телеком, 2020 [Piradov MA, Suponeva NA, Grishina DA. Polineiropatii: algoritmy diagnostiki i lecheniia. Moscow: Goriachaia liniia – telekom, 2020 (in Russian)].
9. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, et al. Primary Sjogren syndrome-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023;30(1):255-65. DOI:10.1111/ene.15555
10. Ruiz-Lozano RE, Velazquez-Valenzuela F, Roman-Zamudio M, et al. Polymyositis and dermatomyositis: ocular manifestations and potential sight-threatening complications. *Rheumatol Int.* 2022;42(7):1119-31. DOI:10.1007/s00296-021-05035-7
11. Seeliger T, Kramer E, Konen FF, et al. Sjogren's syndrome with and without neurological involvement. *J Neurol.* 2023;270(6):2987-96. DOI:10.1007/s00415-023-11613-5
12. McCoy SS, Baer AN. Neurological complications of Sjogren's syndrome: diagnosis and management. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2017;3(4):275-88. DOI:10.1007/s40674-017-0076-9
13. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:839-44. DOI:10.1093/rheumatology/ket427
14. Rist S, Sellam J, Hachulla E, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome: a national multicentric retrospective study. Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1339-44. DOI:10.1002/acr.20495
15. Blinova VG, Vasilyev VI, Rodionova EB, Zhdanov DD. The role of regulatory T Cells in the onset and progression of primary Sjogren's syndrome. *Cells.* 2023;12(10):1359. DOI:10.3390/cells12101359

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Советы по диагностике анкилозирующего спондилита/аксиального спондилоартрита

1 часть. Диагностика сакроилиита

Н.В. Бунчук^{✉1}, А.В. Левшакова²

¹ООО «Клиника Сесиль+», Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье, написанной врачами – ревматологом и рентгенологом, в течение многих лет занимающимися диагностикой анкилозирующего спондилита (аксиального спондилоартрита), приведены советы в отношении рационального распознавания этих заболеваний. В первой части статьи обсуждаются адекватная визуализация крестцово-подвздошных суставов и необходимость вдумчивого отношения к рентгенологическим и МРТ-признакам сакроилиита, ни один из которых, взятый по отдельности, не является патогномичным. Предлагается оптимальный, с точки зрения авторов, алгоритм проведения визуализационных исследований сакроилиальных сочленений. Разбираются многочисленные ситуации, имитирующие сакроилиит.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, спондилоартриты, сакроилиит, рентгенологическая и МРТ-диагностика сакроилиита

Для цитирования: Бунчук Н.В., Левшакова А.В. Советы по диагностике анкилозирующего спондилита/аксиального спондилоартрита. Consilium Medicum. 2023;25(11):755–765. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202461

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Advices for diagnostics of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: A review

Part 1. Diagnosis of sacroiliitis

Nikolay V. Bunchuk^{✉1}, Antonina V. Levshakova²

¹„Klinika Sesiil+“ LLC, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

The article written by a rheumatologist and a radiologist who have long-term experience in diagnostics of ankylosing spondylitis (axial spondylitis), provides advices on rational recognition of these diseases. The first part of the article discusses adequate visualization of the sacroiliac joints and the need for thoughtful consideration of radiological and MRI signs of sacroiliitis, neither of which, taken alone, is pathognomonic. An optimal, from the authors' point of view, algorithm for conducting visualization studies of sacroiliac joints is proposed. Numerous situations simulating sacroiliitis are analyzed.

Keywords: ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, spondyloarthritis, sacroiliitis, diagnostic radiology and magnetic resonance imaging (MRI) of sacroiliitis

For citation: Bunchuk NV, Levshakova AV. Advices for diagnostics of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: A review. Consilium Medicum. 2023;25(11):755–765. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202461

Статья предназначена ревматологам, которые, уважая себя и своих пациентов, сами анализируют изображения суставов и позвоночника.

У авторов статьи, врача-ревматолога и врача-рентгенолога, в течение многих лет занимающихся консультированием и обследованием пациентов с подозрением на анкилозирующий спондилит/аксиальный спондилоартрит

(АС/аксСпА)¹, сложилось впечатление, что диагностика этих заболеваний с некоторых пор проводится недостаточно строго. Нередко все сводится к поиску сакроилиита исключительно с помощью магнитно-резонансной томо-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бунчук Николай Васильевич** – д-р мед. наук, врач-ревматолог клиники неврологии и стоматологии «Сесиль». E-mail: nbunchuk@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4728-400X

[✉]**Nikolay V. Bunchuk** – D. Sci. (Med.), „Klinika Sesiil+“ LLC. E-mail: nbunchuk@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4728-400X

Левшакова Антонина Валерьевна – д-р мед. наук, зав. отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, врач-рентгенолог МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-2381-4213

Antonina V. Levshakova – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-2381-4213

¹В новой Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения (11-й пересмотр, 2022 г.) в качестве основных терминов, относящихся к категории «Воспалительные спондилоартропатии», используются «аксиальный спондилоартрит» и «периферический спондилоартрит», а термин «анкилозирующий спондилит» изъят. Мы будем использовать термины «анкилозирующий спондилит» (АС) и «аксиальный спондилоартрит» (аксСпА) как синонимы.

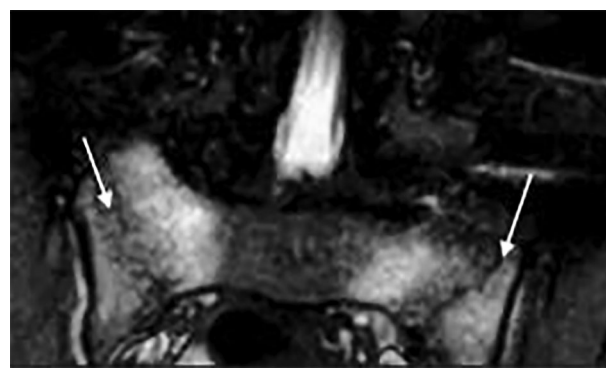
графии (МРТ), и если отек костной ткани около крестцово-подвздошных суставов (КПС) радиологом найден, то диагноз АС/аксСпА почти предрешен. К обследованию обычно добавляют определение HLA-B27 и С-реактивного белка (СРБ). Хотя эти тесты не имеют самостоятельного диагностического значения: HLA-B27 из-за частой встречаемости у здоровых людей (в Москве примерно у 10% жителей), а СРБ вследствие нормальных значений у многих пациентов с клинически активным АС/аксСпА.

Такой упрощенный подход к диагностике объясняется некорректным использованием критериев, предложенных в 2009 г. Международным обществом по изучению спондилоартритов (ASAS) для классификации аксСпА [1]. Подчеркнем, не для диагностики, а в целях классификации, то есть для отбора пациентов в научные исследования. Этот отбор обычно проводят с учетом дополнительных условий и ограничений, меняющихся в зависимости от конкретных задач исследования и не унифицированных. В так называемый визуализационный вариант этих скрининговых критериев ASAS в качестве одного из признаков входит обнаружение сакроилиита с помощью рентгенографии («определенный» сакроилиит) или МРТ («активный» сакроилиит). «Определенный» сакроилиит предложено диагностировать на основании градаций рентгенологических изменений КПС, используемых в модифицированных нью-йоркских критериях АС (см. ниже). Эти критерии также являются не диагностическими, а классификационными. Для выявления с помощью МРТ «активного» сакроилиита экспертами ASAS созданы особые классификационные критерии (они обсуждаются ниже). Помимо визуализационного варианта классификационных критериев ASAS предложен клинический вариант (clinical arm), использование которого позволяет отнести пациента к аксСпА при отсутствии рентгенологических или МРТ-признаков сакроилиита, если имеется HLA-B27 и еще как минимум 2 признака, в том числе и такие расплывчатые и ненадежные, как «хороший» эффект нестероидных противовоспалительных средств и семейная история спондилоартритов (СпА).

В первые годы после опубликования скрининговые критерии аксСпА и «активного» сакроилиита без должной критики стали использовать не только в научных исследованиях, но и в целях диагностики. Это можно объяснить ожиданиями обнаружить с помощью аппаратов МРТ самые ранние, доклинические и еще обратимые изменения скелета и устранить их путем применения появившихся примерно в то же время генно-инженерных биологических препаратов. Со временем стало ясно, что эти ожидания оправдываются лишь частично. Отек костного мозга около КПС (признак, положенный в основу диагностики «активного» сакроилиита) оказался неспецифичен для АС/аксСпА, обнаруживается при этих заболеваниях непостоянно и часто выявляется при других болезнях (локальных и системных), в том числе невоспалительных, и даже у здоровых лиц после занятий спортом или во время беременности и после родов. А убедительных доказательств того, что лечение биологическими препаратами способно сдерживать прогрессирование АС/аксСпА, до сих пор не получено.

Диагностические критерии АС, аксСпА и других СпА, в которых прежде всего нуждается практический врач, пока не разработаны. Строго обоснованный диагноз необходим для назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ. Укажем, что в настоящее время преобладающее большинство этих весьма эффективных средств терапии зарегистрированы (официально разрешены) в нашей стране только для применения при АС и лишь отдельные из них – при аксСпА². Создание универсальных,

Рис. 1. Пациентка В. 29 лет. Стресс-переломы крестца, развившиеся на 9-м мес беременности. МРТ (коронарная проекция, режим STIR): в обеих боковых массах крестца отмечаются обширные зоны сигнала повышенной интенсивности (отек костного мозга), на фоне которого прослеживаются линии переломов (указаны стрелками).



истинно диагностических критериев обсуждаемых заболеваний процесс объективно сложный и длительный, поскольку клиническая диагностика всегда индивидуальна, а классификационный подход основан на усредненных статистических данных, полученных в ограниченных популяциях пациентов. Но усилия в этом отношении целесообразны хотя бы для выработки национальных рекомендаций, в чем может помочь отечественная Ассоциация ревматологов.

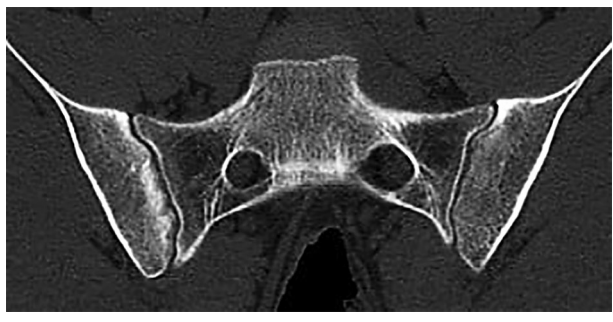
Хотим познакомить читателей со своим подходом к диагностике АС/аксСпА. Он предполагает самостоятельную оценку практикующим врачом изображений КПС и позвоночника у пациентов с подозрением на эти заболевания. Мнение радиолога клиницистом не игнорируется (с его заключения начинается консультация), но личный анализ изображений скелета считается нами совершенно необходимым. Практика показывает, что компетенция радиологов в диагностике опорно-двигательных заболеваний далеко не всегда соответствует стандартам. Мы осознаем, что такой подход требует навыков, определенного оснащения и занимает значительное время. Но иначе увеличивается риск ошибок и неточностей. Оговоримся, что в статье обсуждаются ситуации, которые вызывают реальные трудности в диагностике, когда нет клинических «подсказок», повышающих вероятность диагноза СпА, например периферического артрита, энтезита, увеита, псориаза, хронических воспалительных заболеваний кишечника. Одним словом, речь пойдет о диагностике называвшейся ранее «центральной формы» АС, когда пациент обращается с жалобами на стойкие боли в позвоночнике. Уточним также, что в статье не обсуждаются вопросы диагностики СпА у пациентов, заболевших в детском возрасте (в связи с существенными клиническими и визуализационными особенностями).

Сначала приведем пример того, как механистическое использование классификационных критериев ASAS в целях диагностики привело к ошибке.

Пациентка В. 29 лет направлена на консультацию в 2023 г. с подозрением на АС. Жалобы на боли в нижней части спины и ягодиц, которые впервые остро возникли на 9-м месяце беременности (за 4 года до настоящей консультации), были стойкими и очень интенсивными. По результатам МРТ (рис. 1) сделано заключение о наличии сакроилиита. После родов боли продолжались, но постепенно стали менее сильными и непостоянными. Скорость оседания эритроцитов и уровень СРБ не повышались. Обнаружен HLA-B27. Установлен диагноз АС. Во время осмотра пациентки осанка

²В зарегистрированных в России (на 2023 г.) показаниях к применению генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ у больных СпА превалирует диагноз АС. Возможность использования их при аксСпА официально указана только для препаратов Далибра (адалимумаб), Симзия (цертолизумаба пэгол), Козэнтиск (секукинумаб) и Ранвэк (упадацитиниб).

Рис. 2. Пациент Н. 22 лет, длительность аксСпА 9 мес.
КТ (коронарная проекция): в правом КПС видны эрозии («зазубренный» контур) и широкий субхондральный склероз подвздошной кости (односторонний определенный сакроилиит).



существенно не нарушена, движения в позвоночном столбе не ограничены и безболезненны, болезненность при пальпации гребня левой подвздошной кости и в проекции левого КПС. Пересмотр МРТ четырехлетней давности позволил обнаружить стресс-переломы крестца с обеих сторон и массивный отек костного мозга вокруг линий переломов. Повторное МРТ-исследование (2023 г.) показало, что отек костного мозга в крестце отсутствует. На рентгеновском снимке признаков сакроилиита, нарушений целостности крестца не найдено. Рентгеноостеоденситометрия: показатели минеральной костной плотности в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости в норме. Предположение об АС отвергнуто, установлен диагноз заживших (заживающих?) стресс-переломов крестца.

При АС (у взрослых) илиосакральные сочленения по неясным причинам поражаются рано и почти обязательно, диагноз этой болезни можно надежно установить, только обнаружив их воспаление – сакроилиит³. Поэтому диагностика сакроилиита – одна из главных задач в распознавании как АС, так и других воспалительных заболеваний позвоночника. На наш взгляд, в практической деятельности ключевое диагностическое значение имеет обнаружение структурных изменений КПС, причем преимущественно с помощью рентгенологических методов. Акцент в визуализации на обычной (плоскостной) рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) может показаться шагом назад по сравнению с МРТ. Но на практике мы часто сталкиваемся с гипердиагностикой сакроилиита методом МРТ. Это не только наше впечатление. В последние 1–2 года нарастает число публикаций об обнаружении субхондрального отека костного мозга – решающего признака «активного сакроилиита» по критериям ASAS – у пациентов с болями в спине при различных невоспалительных заболеваниях позвоночника и даже у здоровых лиц (см. ниже). Справедливости ради нужно отметить, что и при анализе рентгенограмм часто возникают ошибки в оценке состояния КПС. Но эти ошибки можно надежно устранить с помощью КТ.

Структурными рентгенологическими изменениями КПС, характерными для сакроилиита при аксСпА, принято считать краевые костные эрозии, расширение суставной щели, субхондральный склероз сочленяющихся костей и частичный анкилоз сустава (отдельные костные «мостики», соединяющие края суставов). Они отражают процессы деструкции и репарации, возникающие вследствие воспаления. Диагностическая ценность этих признаков заключается в том, что они сохраняются длительное время (годами), обычно медленно нарастая. Признаки же воспаления (например, отек костной ткани на МРТ) могут довольно быстро исчезать на фоне активного лечения. У пациентов с воспалительными болями в нижней части спины обнаружить структурные изменения КПС рентге-

нологически удается почти в 2 раза чаще, чем с помощью МРТ [4]. По нашему опыту, практикующему врачу легче (привычнее) оценивать рентгенологические изображения опорно-двигательного аппарата, к тому же на это обычно тратится меньше времени, чем на анализ МРТ-изображений. Поэтому обследование пациентов с подозрением на АС/аксСпА рекомендуется начинать с обычной (плоскостной) рентгенографии. Выполняется обзорный снимок костей таза, на котором должны быть видны крылья подвздошных костей, тазобедренные суставы, большие вертлы бедренных костей, лонное сочленение и (насколько возможно) нижние поясничные позвонки, что позволяет в ряде случаев заподозрить дополнительные источники болевого синдрома. Мы считаем необходимым проводить это обследование, даже если с начала заболевания прошло немного времени. При длительности клинических симптомов менее одного года опытный глаз обнаруживает рентгенологические признаки «определенного» сакроилиита примерно у 30% пациентов [5], что немало.

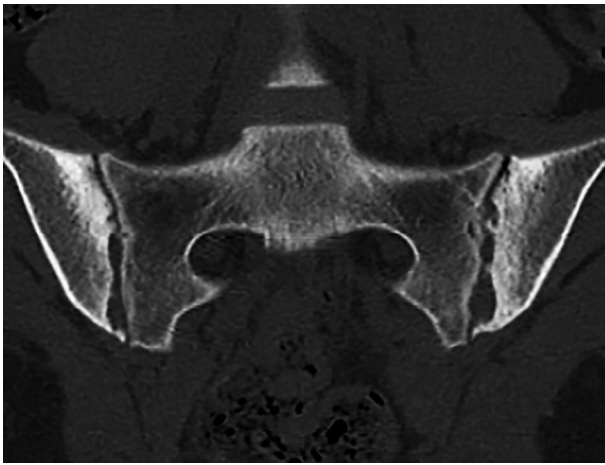
Специфичность (то есть безошибочность в диагностике) рентгенологически «определенного» сакроилиита (двустороннего II стадии или одностороннего III стадии) для установления диагноза АС составляет более 90%. Эти результаты не удается превзойти другими методами, например МРТ [6]. Диагноз сакроилиита при АС/аксСпА убедителен только при одновременном обнаружении двух рентгенологических признаков: множественных краевых эрозий и широкого (более 5 мм) субхондрального склероза (рис. 2). По отдельности каждый из них может встречаться при других заболеваниях. Например, краевые костные эрозии без субхондрального склероза могут возникать в КПС у пациентов с многолетним ревматоидным артритом [7], при гнойном сакроилиите и гиперпаратиреозе [8]. А периартикулярный остеосклероз без эрозий типичен для остеоартроза КПС и конденсирующего остеоита.

Костными эрозиями суставов принято называть мелкие (не менее 1 мм диаметром) и более крупные неровности кортикального слоя суставной поверхности, не окруженные венчиком склероза (в отличие от вскрывшихся в полость сустава кист). В диагностике сакроилиита значение придается множественным эрозиям, так как отдельные неровности и краевые дефекты КПС возможны в норме, особенно после 50 лет [9]. При АС множественные мелкие эрозии КПС иногда приводят к своеобразной деформации контура краев сустава, напоминающего четки, нитку бисера, края почтовой марки или зубья пилы. В случае слияния нескольких крупных эрозий возникает неравномерное расширение суставной щели, по форме напоминающее гирлянду электрических елочных лампочек. Эрозии и псевдорасширения КПС при АС/аксСпА возникают вследствие остеоита – очаговой деструкции субхондральной костной ткани и замещения ее рентгеногегативной волокнистой фиброзной тканью, содержащей клетки воспаления (см. ниже) [10]. Некоторые опытные рентгенологи первыми признаками сакроилиита при АС/аксСпА считают не эрозии, а исчезновение непрерывности (различимости) кортикального слоя в какой-либо одной части сустава, что связывается с очаговой подхрящевой декальцинацией субхондральной кости (последствие остеоита) [11, 12], или пятнистый периартикулярный остеопороз преимущественно в средней и нижней третях сустава [13].

Субхондральный склероз КПС у пациентов с АС/аксСпА – это широкая зона уплотнения костной ткани, расположенная вдоль щели сустава со стороны подвздошной кости и/или крестца, различной, обычно значительной протяженности, постепенно переходящая кнаружи в нормальную костную ткань. По данным, полученным с помощью КТ, у молодых здоровых взрослых может наблюдаться некоторое уплотнение субхондрального слоя со стороны

³Известны крайне редкие достоверные случаи АС без поражения КПС [2, 3].

Рис. 3. Пациентка Б. 22 лет, диагноз АС, длительность болезни 36 мес. КТ крестцово-подвздошных сочленений (коронарная проекция): широкий субхондральный склероз в подвздошных костях, справа мелкие эрозии в верхней части и участки расширения щели в нижней части сустава, слева множественные эрозии и участки расширения щели (двусторонний определенный сакроилиит).



подвздошной кости и крестца, но ширина этого уплотнения редко превышает 5 и 3 мм соответственно. После 40 лет зона субхондрального склероза часто становится более широкой, особенно у многорожавших женщин и женщин с избыточной массой тела [14]. Субхондральный склероз, так же как и эрозии, преимущественно начинается при АС/аксСпА со стороны подвздошной кости.

Иллюстрации типичного сакроилиита у пациентов с АС приведены на рис. 3 и 4.

Один из признанных авторитетов в области рентгенологии АС W. Dählmann считал, что изменения КПС у больных АС не поддаются разделению на постепенно сменяющие друг друга стадии. Он наблюдал уже в начале болезни сочетание всех элементов, свойственных сакроилииту: эрозии, склероз и даже костные «мостики» – и предложил для описания этой многообразной патологии термин «пестрая рентгенологическая картина» (multicolored X-ray picture) [15]. Варианты рентгенологических признаков сакроилиита схематично изображены на рис. 5.

W. Dählmann подчеркивал, что рентгенологический диагноз сакроилиита при АС убедителен только при одновременном наличии не двух, как считаем мы, а трех симптомов: эрозий, субхондрального склероза и внутрисуставных костных «мостиков». Столь жесткий подход к диагностике автор объяснял возможностью обнаружения первых двух признаков у здоровых лиц в молодом возрасте [5]. При этом он ссылался на статью A.S. Cohen и соавт. [16], в которой проанализированы рентгенограммы КПС у лиц разного возраста без болей в спине. Авторы действительно отметили у небольшого числа молодых людей единичные эрозии и субхондральный склероз, но только по отдельности, сочетания этих признаков найдено не было. В старшем возрасте (после 50 лет) комбинация эрозий и субхондрального остеосклероза в области КПС хотя и обнаруживалась, но редко – только у 6% обследованных.

Структурные изменения, характерные для сакроилиита, сохраняются на рентгенограммах длительное время, с разной скоростью (обычно медленно, годами) нарастают, одновременно подвергаясь репарации. Краевые дефекты замещаются вновь образуемой костной тканью, что приводит к выравниванию поверхности суставов, но при этом суставная щель суживается. Позже возникают отдельные костные «мостики», а затем развивается полный анкилоз и постепенно исчезает субхондральный остеосклероз.

Рис. 4. Пациентка П., диагноз АС, длительность болезни 12 мес: а – КТ крестцово-подвздошных сочленений (коронарная проекция) показала широкий субхондральный склероз подвздошных костей, краевые эрозии подвздошных костей и крестца, расширение суставной щели с обеих сторон (двусторонний определенный сакроилиит); б – на рентгенограмме крестцово-подвздошных сочленений этой же пациентки (сделана незадолго до КТ) изменения (субхондральный склероз, подозрение на расширение щели в средней части левого сустава) видны далеко не так отчетливо, как на КТ.

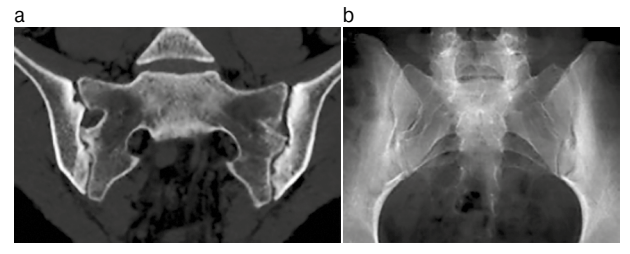
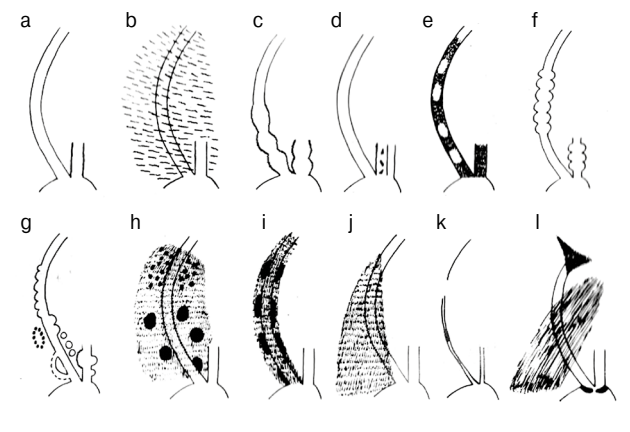


Рис. 5. Схема W. Dählmann рентгенологических изменений КПС, характерных для сакроилиита у пациентов с АС (заимствовано из [15]):

а – смазанный контур передних ушковидных поверхностей крестца и подвздошной кости; б – размытая структура субхондральных отделов сочленяющихся костей; в – псевдорасширение суставной щели, напоминающее гирлянду электрических лампочек; d – псевдорасширение суставной щели с сохраненной кортикальной пластинкой (своеобразный остеолиз), параллельно щели сустава отмечается полосовидная зона повышенной прозрачности; e – перед тем, как мелкие эрозии появятся на краях суставных поверхностей, они могут обнаруживаться несколько отступая от него в виде овальных или круглых рентгенопрозрачных зон, не деформирующих контур; f – «нитка бисера» или «четки»; g – односторонние изменения, напоминающие край пилы или почтовой марки, могут наблюдаться крупные изолированные эрозии, секвестрация и сочетание мелких и более крупных округлых зон субхондрального остеолиза; h – пятнистый склероз губчатой кости (тигровый рисунок, aspect tigré), участки уплотнения сферической формы (масть лошади в яблоках, aspect rommelé) или диффузный субхондральный склероз; i – уплотнение губчатой кости в виде полосы рядом с субхондральным слоем; j – зона склероза треугольной формы, сходная с конденсирующим остеоитом подвздошной кости; k – внутрисуставные костные «мостики» и сужение щели; l – типы оссификации капсулы сустава, включая «симптом звезды».



Перед детальным анализом обзорного рентгеновского снимка костей таза рекомендуется определить качество изображения КПС, и, если оно нечеткое, целесообразно проведение КТ [17]. Использование этого метода рекомендуется и в том случае, если при просмотре обычного снимка возникает подозрение на сакроилиит. Преимущества КТ для выявления структурных изменений КПС (не толь-

Рис. 6. Пациент М. 25 лет. Диагноз АС, HLA-B27+, длительность болей в нижней части спины 3 года: а – на рентгенограмме видны только участки субхондрального склероза подвздошных костей с обеих сторон (I стадия сакроилиита); б – КТ (коронарная проекция) показала широкие зоны субхондрального склероза с двух сторон, немногочисленные эрозии (II стадия сакроилиита); в – МРТ (коронарная проекция, режим T2 STIR): участки отека костного мозга (светлые области в субхондральных отделах подвздошной кости и крестца справа), эрозия подвздошной кости в зоне отека (активный сакроилиит по классификации ASAS).

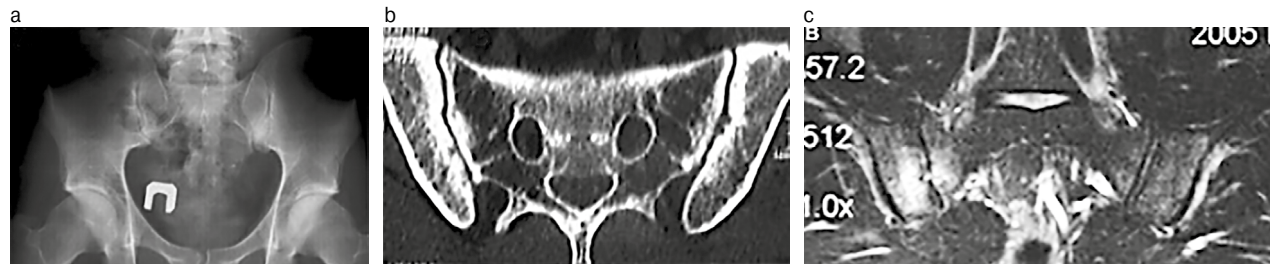
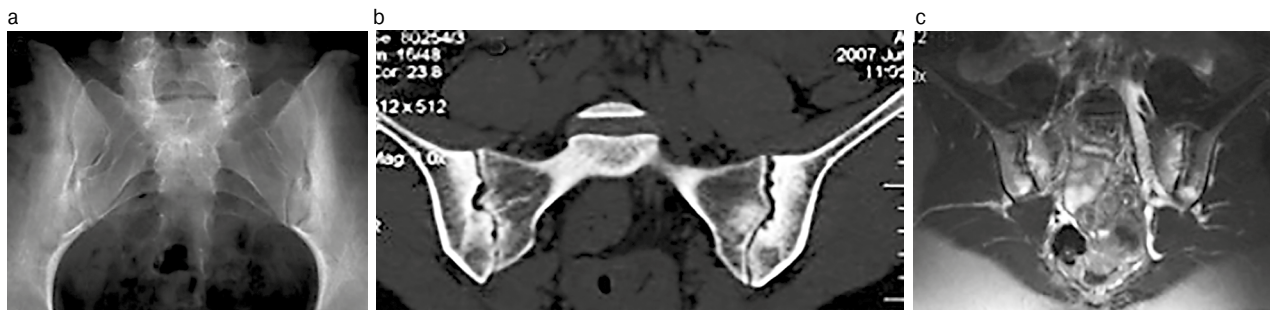


Рис. 7. Пациент П. 24 лет. Диагноз АС, HLA-B27+, длительность болей в нижней части спины 1 год: а – рентгенограмма: широкая зона субхондрального склероза в левой подвздошной кости (I стадия сакроилиита); б – КТ (коронарная проекция): множественные эрозии подвздошных костей с псевдорасширением щели обоих суставов, широкий субхондральный склероз подвздошных костей (III стадия сакроилиита); в – МРТ (коронарная проекция, режим T2 STIR): многочисленные зоны околосуставного отека костного мозга (светлые области) и эрозии в подвздошных костях и крестце с обеих сторон (активный сакроилиит по классификации ASAS).



ко по сравнению с плоскостной рентгенографией, но и с МРТ) иллюстрируются рис. 6 и 7 (исследования проведены с небольшим интервалом). Рентгенография КПС в косых проекциях, а также скintiграфия скелета для диагностики сакроилиита имеют лишь историческое значение.

На рис. 7 видно, что с помощью КТ обнаруживается больше характерных для сакроилиита структурных изменений (эрозии, склероз, псевдорасширение щели), чем на МРТ. Еще одним преимуществом КТ у пациентов с предполагаемым АС/аксСпА является более объективная верификация тех изменений, которые могут имитировать сакроилиит на МРТ: аномалии развития, незавершенные зоны роста, конденсирующий остеоит, остеоартроз и болезнь Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета). Для оценки КПС и позвоночника используются мультисрезовые (мультиспиральные) компьютерные томографы. Число срезов не должны быть меньше 16. Существенно соблюдение следующей методики исследования. Верхняя граница сканирования располагается на уровне верхнего края крыльев подвздошных костей, нижняя – на уровне нижнего края тел лобковых костей. Сканирование проводится без наклона устройства гентри. Рекомендуемые технические параметры: толщина среза – 1 мм, шаг спирали – 3 мм, параметр питч – 0,94, время сканирования – 12 с, напряжение на трубке – 140 кVp, сила тока на трубке – 300 mAs. Для диагностики сакроилиита может и должна использоваться (особенно у лиц молодого возраста) низкодозовая КТ [18]. Осуществление протокола низкодозового исследования возможно на любом современном КТ-сканере, для чего изменяют параметры сканирования в настройках аппарата. Доза облучения при этом снижается примерно в 10 раз и сравнима с лучевой нагрузкой во время выполнения обзорного снимка костей таза.

Механизм развития структурных изменений в КПС у пациентов с АС своеобразен. Патологический процесс

начинается в субхондральной кости (остеоит), а не в синовиальной оболочке, как, например, при ревматоидном артрите, и затем распространяется на суставной хрящ. Ниже приведена микрофотография (рис. 8) области КПС, полученной путем удаления одним блоком части крестца и подвздошной кости (размер биоптата составлял 2,5 см) у пациента с недавно развившимся АС (давность болезни 10 мес). Виден единичный небольшой участок замещения суставного хряща фиброзной тканью, которая внедряется в хрящ изнутри, со стороны трабекулярной кости.

Прижизненное получение материала для морфологических исследований из структур позвоночника при АС затруднено. Поэтому особый интерес представляет публикация известных морфологов [20], которые объединили имеющиеся единичные наблюдения и оценили их *ex consilio*. Подтверждена ведущая роль остеоита в развитии сакроилиита, но в ряде биопсий, проведенных на ранних стадиях АС, также наблюдался синовит. Для описания ранних изменений, происходящих в субхондральной кости, использован термин «миксоидный» костный мозг (синонимы «субхондральная грануляционная ткань», «фиброз костного мозга» или «васкуляризированная фиброзная ткань»). Миксоматозные изменения наблюдались авторами только в субхондральных отделах КПС и часто соседствовали с воспалительным клеточным инфильтратом, энтезит не составлял ранней черты сакроилиита. В биоптатах, полученных на более поздних стадиях АС, наблюдались пролиферативные процессы: метаплазия грануляционной ткани в хрящ с дальнейшей его энхондральной оссификацией, а также фиброз и образование волокнистой кости.

Наличие остеоита (воспалительный отек костной ткани) в области КПС отчетливо визуализируется у пациентов с АС/аксСпА с помощью МРТ. Этот признак, обнаруживающийся рано (в первые дни и недели после появления вертебралгий) и доминирующий над отеком других струк-

тур суставов (синовиальная оболочка, капсула, связки и места их прикрепления к костям), признан главным в МРТ-семиотике «активного» сакроилиита. Указанная особенность патологии КПС при АС/аксСпА – преобладание воспаления в костной ткани – отражается на формировании рентгенологических изменений и их эволюции. КПС имеют большое анатомическое сходство с симфизами – фиброзными и хрящевыми сочленениями. Симфизами или синхондрозами являются и многие другие структуры аксиального скелета: межпозвоночные диски, лонное сочленение, соединения рукоятки и мечевидного отростка с телом грудины и другие, к которым «тропно» воспаление при АС, все чаще называемом теперь аксСпА. Патоморфологические процессы, происходящие в классических симфизах при АС, сходны с теми, что наблюдаются в КПС. Динамика их своеобразна и напоминает эволюцию перелома, когда в месте гематомы сначала формируется соединительная, затем фиброзно-хрящевая ткань, которая позже замещается костной. На последовательно выполненных рентгеновских снимках можно наблюдать, как диастаз между отломками (его эквивалентом при АС является расширенная щель сустава) постепенно замещается фиброзной, а затем хрящевой и костной «мозолью» с восстановлением ранее утраченной непрерывности кости. На рис. 9 приведена рентгенограмма манубриостерального сочленения у пациента с АС, на которой видны эрозивное поражение краев сустава, неравномерное расширение щели и широкий субхондральный склероз сочленяющихся костей, то есть признаки, характерные и для сакроилиита.

Проведение МРТ КПС мы рекомендуем в тех случаях, когда у пациента с болями в нижней части спины на рентгенограммах/КТ достоверных признаков сакроилиита не обнаружено, а основания для подозрения на АС/аксСпА сохраняются (например, когда длительность вертебралгий воспалительного характера невелика) или когда необходим поиск других объяснений болей в нижней части спины (стресс-перелом крестца у спортсменов и беременных, патология мягких тканей, например синдром грушевидной мышцы и др.).

Для МРТ-исследования КПС целесообразно использовать аппараты с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тесла. Низкотесловые аппараты менее чувствительны для обнаружения эрозий и очагов отека костного мозга небольшой интенсивности. Первой выполняется томограмма пояснично-крестцового отдела в сагитальной проекции в режиме T2 (количество сканограмм – 10–11, толщина среза – 4 мм). Затем осуществляются томограммы КПС в полукоронарной плоскости. Для их получения избирают срединную (центральную) сагитальную томограмму, на которой проводится линия, соединяющая верхние отделы задней поверхности тел первых трех крестцовых позвонков. Учитывая вогнутую форму крестца, примерно две трети зоны сканирования необходимо расположить впереди от этой линии, а одну треть – сзади. В этой плоскости получают изображения в режимах T1, T2 с подавлением сигнала от жировой ткани (STIR или FatSat) и T1 FatSat (для оптимальной визуализации границы кости и хряща); количество сканограмм – 10–11, толщина среза – 4 мм. Далее выполняются томограммы в полуаксиальной плоскости (перпендикулярной полукоронарной) в режиме T2 FatSat или STIR (толщина среза – 5 мм, количество сканограмм зависит от протяженности КПС, в среднем – 16–18). Зона сканирования должна охватывать симфиз и тазобедренные суставы с целью визуализации возможной патологии этих областей. Внутривенное контрастное усиление нецелесообразно, поскольку не повышает диагностическую эффективность метода. Структурные аномалии КПС на МРТ должны анализироваться преимущественно в режиме T1 или T1 FatSat, где четче видны контуры сустава. Для оценки томограмм необходимо наличие на рабочем столе персонального компьютера программы DICOM (одной из наиболее распространенных является программа RADIANT).

Рис. 8. Микроскопическое исследование биоптата КПС у пациента с ранним АС. Со стороны субхондральной кости в хрящ проникает пучок соединительной ткани (указано стрелкой) (заимствовано из [19]).

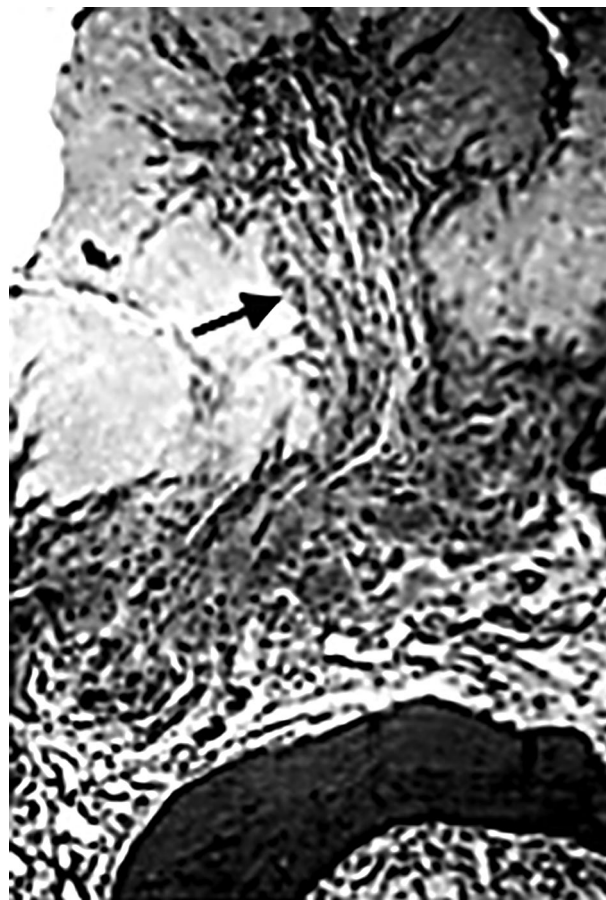


Рис. 9. Деструкция манубриостерального сустава у пациента Ш. 45 лет. Диагноз АС, HLA-B27, продолжительность болезни 20 лет, давность поражения манубриостерального сустава 1 год.



Для диагностики сакроилиита с помощью МРТ используют только те признаки, которые указывают на воспаление КПС, а структурные изменения не учитываются. Рабочей группой ASAS в 2019 г. сформулированы следующие положения для описания «активного» сакроилиита по данным МРТ, которые рекомендовано использовать в классификационных критериях аксСпА [21].

- Должен быть выявлен отек/воспаление костного мозга (остеит) – зоны гиперинтенсивного сигнала в режиме STIR или T2 FatSat типичной локализации (субхондральные об-

Рис. 10. Пациент Б., диагноз АС. МРТ КПС (коронарная проекция, режим T2 FatSat): множественные зоны отека костного мозга (указаны стрелками) в основном в субхондральных областях. Изменения соответствуют критериям «активного» сакроилиита по классификации ASAS [22].



Рис. 11. МРТ КПС (аксиальная проекция, режим T2 FatSat): технические артефакты наложения (возникают в случае неправильно выбранного фазового кодирования). Видны зоны неправильной линейной и полукруглой формы, накладывающиеся на левый КПС и мягкие ткани в зоне сканирования (указаны стрелками), что затрудняет визуализацию.



ласти КПС), имеющие визуализационные признаки, характерные для аксСпА (рис. 10).

• Зоны отека должны быть множественными или обнаруживаться на многих изображениях (срезах, последовательностях и плоскостях). Необходимо, чтобы зона отека была достаточно большой, не могла быть объяснена артефактами и другими причинами, которые способны индуцировать подобные изменения. Мелкие, отдельно расположенные (солитарные) очаги отека костного мозга должны интерпретироваться с осторожностью. Не принимается во внимание зона отека, расположенная исключительно в вентральной части сустава. Отек костного мозга в связочной области сустава не учитывается. Количество срезов МРТ, на которых выявляется отек, существенного значения не имеет.

Рис. 12. МРТ КПС (в аксиальной проекции, режим T2 FatSat): недостаточное жироподавление, о чем свидетельствует сохранение гиперинтенсивного сигнала от жировой ткани в правой ягодичной области (указано звездочкой). Участок гиперинтенсивного сигнала в правой боковой массе крестца имитирует отек костного мозга (указан стрелкой).



• Воспаление других структур КПС (энтезит, капсулит), а также усиление сигнала от полости сустава (синовит), обнаружение жидкости в полости сустава и воспаление в месте эрозий имеют лишь подтверждающее значение и учитываются только в тех случаях, когда отек костного мозга выявляется неотчетливо.

• Наличие только структурных изменений КПС: жировая трансформация костного мозга; эрозии; жировая трансформация в полости эрозии, феномен «засыпки» (backfill); остеофиброз; анкилоз и костный выступ (bone bud) – не соответствует понятию «активного» сакроилиита по данным МРТ.

Существует немало ситуаций, когда на МРТ в области КПС регистрируется отек костного мозга, в ряде случаев формально соответствующий критериям «активного» сакроилиита, но не обусловленный воспалением этих суставов. Вообще отек костного мозга на МРТ совсем не обязательно индуцируется воспалением, а может возникать вследствие различных патологических процессов – травм, дегенеративных изменений суставов и позвоночника, ишемии (аваскулярный некроз) и др. В молодом и среднем возрасте причинами отека костного мозга в области КПС могут быть аномалии и варианты развития этих суставов и поперечных отростков L₄, беременность и роды, занятия спортом, конденсирующий остеоит, инфекции. Во второй половине жизни этот список дополняют остеоартроз КПС, болезнь (гиперостоз) Форестье, метаболические заболевания костей, почечная остеодистрофия. Ниже приводятся краткие сведения об отдельных ситуациях, в которых из-за некорректной интерпретации МРТ КПС или вследствие недостаточного внимания к клиническим проявлениям и анамнезу, можно ошибочно заподозрить АС/аксСпА [22, 23].

Технические артефакты МРТ. Ряд технических погрешностей во время регистрации МРТ может вызывать изменения сигнала в области КПС, напоминающие отек костного мозга. К таким артефактам относят «эффект катушки» (рис. 11) и недостаточное подавление сигнала от жировой ткани (рис. 12).

Еще одним артефактом, который может затруднять анализ состояния КПС на МРТ, является наложение пульсации расположенных поблизости сосудов (рис. 13).

Аномалии, варианты развития и возрастные изменения КПС. Среди нескольких вариантов развития КПС известны два, которые могут сопровождаться отеком костного мозга: так называемый дисморфный КПС и несросшиеся зоны роста в боковых массах крестца и в подвздошной кости. Анатомические варианты и аномалии развития КПС лучше выявляются на КТ. *Дисморфные КПС* характеризуются костными выступами крестца или подвздошной кости, деформирующими суставные поверхности. На МРТ в этих областях возможны отек костного мозга и неровности, сходные с эрозиями.

Несросшиеся (персистирующие) зоны роста. Зоны роста в верхней части боковых масс крестца могут срастаться с ним с запазданием и сохраняться во взрослом возрасте. Несросшиеся зоны роста обычно наблюдаются по краю крестца на уровне S_1 – S_{II} . На рентгенограмме обнаруживается округлый оссификат, как бы смещенный из крестца в подвздошную кость, а в крестце определяется зона вдавления («дефект»). На МРТ в этой области возможны отек костного мозга и неровности сустава, напоминающие эрозии. Иногда этот дефект развития сопровождается болями в нижней части спины или в области ягодиц. Возможны и нарушения оссификации подвздошной кости около КПС. На рентгенограмме они выглядят как единичные или множественные небольшие, округлые, часто уплотненные костные образования, как бы вдавленные в подвздошную кость (обычно с одной стороны, в верхней части). Нарушения развития ушковидной поверхности подвздошной кости могут на рентгеновском снимке выглядеть как эрозии КПС.

К вариантам развития КПС относят также *костные «мостики»*. Частота рентгенологических аномалий КПС нарастает по мере увеличения возраста. J.V. Vogler и соавт. с помощью КТ установили, что неомогенный субхондральный склероз подвздошной кости отмечался у 83%, а локальное одностороннее сужение суставной щели (ширина менее 2 мм) – у 74% лиц старше 50 лет, не предъявлявших жалоб на боли на спине [9].

Люмбосакральный переходный позвонок. Пояснично-крестцовый переходный позвонок (вариант развития) наблюдается в общей популяции примерно у 25% пациентов. Возможна либо сакрализация тела пятого поясничного позвонка, либо люмбализация позвонка S_1 . Анатомические варианты разнообразны: от расширенных поперечных отростков до полного слияния их с крестцом с двух сторон или с одной стороны (рис. 14). Переходные позвонки могут сопровождаться болями в пояснице, особенно если имеется неполное сращение (псевдоартроз) между увеличенными поперечными отростками и верхней частью крестца.

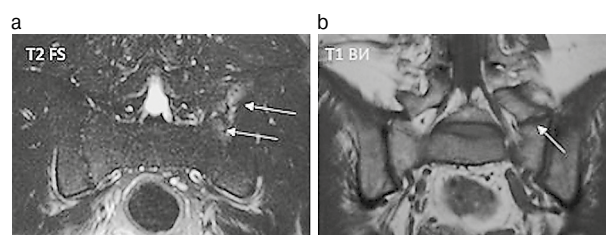
Конденсирующий остеоит подвздошной кости и/или крестца. На рентгенограмме конденсирующий остеоит выглядит как широкая зона склероза треугольной формы с основанием, направленным вниз. Эти изменения могут обнаруживаться в одной или обеих подвздошных костях и/или в крестце поблизости от КПС (рис. 15) и наблюдаются преимущественно у женщин (особенно после родов), но иногда и у мужчин (имеется связь с ожирением, чрезмерной физической нагрузкой и сколиозом позвоночника). Ширина суставной щели не изменяется и эрозии отсутствуют.

Клинические проявления непостоянны (чаще отсутствуют), но возможны боли в пояснице или в области КПС, причем воспалительного характера. На МРТ конденсирующий остеоит характеризуется низкой интенсивностью сигнала во всех последовательностях (рис. 16). Часто (в 48–93% случаев) по периферии зоны склероза отмечается отек костного мозга. Почти всегда зоны отека у пациентов с конденсирующим остеоитом расположены в передней части КПС (тогда как при аксСпА они располагаются преимущественно в средней части сустава), эрозии наблюдаются только в единичных случаях [22].

Рис. 13. МРТ КПС (коронарная проекция, режим T2 FatSat): артефакты от пульсации сосудов в виде вертикально направленных линий затрудняют визуализацию КПС. Можно подозревать зоны отека костного мозга в телах обеих подвздошных костей и боковых массах крестца, но достоверно оценить эти изменения на фоне артефактов не представляется возможным.

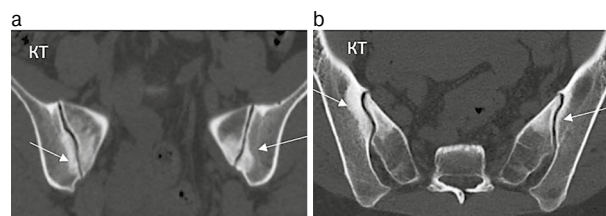


Рис. 14. Пациент А. 20 лет, длительность болей в нижней части спины 5 лет. МРТ КПС в коронарной проекции: а – в режиме T2 FatSat в левой боковой массе крестца на уровне верхних отделов сустава отмечается зона отека костного мозга, также создается впечатление об усилении сигнала от прилежащих мягких тканей (указано стрелками); б – в режиме T1 отчетливо визуализируется неоартроз между левым поперечным отростком позвонка L_5 и левой боковой массой крестца (стрелка) – левосторонняя сакрализация L_5 с признаками отека.



Примечание. ВИ – взвешенное изображение.

Рис. 15. Пациентка К. 32 лет. Жалобы на боли в нижней части спины в течение 5 лет, возникли после родов: на КТ крестцово-подвздошных сочленений в коронарной (а) и аксиальной (б) плоскостях в субхондральных отделах тел обеих подвздошных костей и боковых массах крестца наблюдаются зоны широкого склероза (указаны стрелками), ширина суставных щелей не изменена, замыкательные пластинки костей четкие, без узурации – двусторонний конденсирующий остеоит подвздошных костей и крестца.



Изменения КПС во время беременности, после родов, а также вследствие другой локальной перегрузки. Во время беременности на МРТ часто выявляется отек костного мозга в области КПС, что может сопровождаться болевыми ощущениями. Но наибольшая частота отека костного мозга регистрируется через 3 мес после родов. Типичной локализацией послеродового отека является передняя

Рис. 16. Пациентка 36 лет. Жалобы на боли в спине. На КТ КПС (слева) в аксиальной проекции в субхондральном отделе тела правой подвздошной кости отмечается широкая зона склероза (указана стрелкой), щель правого сустава несколько неравномерно сужена, ровная, имеются передние остеофиты с обеих сторон. На МРТ той же пациентки в аксиальной проекции видна зона сигнала пониженной интенсивности (указана стрелкой), соответствующая области склероза, выявленной на КТ.

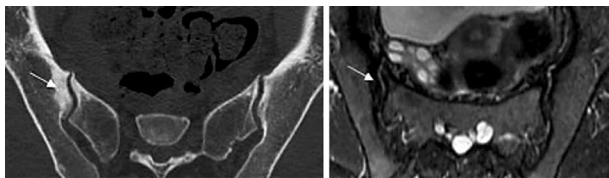
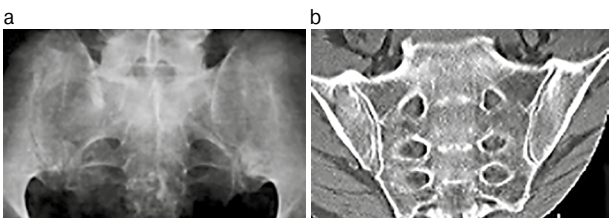


Рис. 17. Остеоартроз КПС у 39-летней пациентки со сколиозом и болями воспалительного типа в области крестца. На КТ отмечаются неровность суставных поверхностей, их локальное сужение (преимущественно слева), двусторонний субхондральный склероз подвздошных костей и краевые остеофиты (слева), эрозий не обнаружено (заимствовано из [22]).



Рис. 18. Пациент Г., диагноз «диффузный идиопатический гиперостоз скелета»: а – на рентгенограмме видны сужение щели правого сустава и участки субхондрального склероза в нижних и верхних отделах обоих суставов, щель левого сустава местами не прослеживается; б – КТ показала, что щель КПС сохранна с обеих сторон, эрозии и субхондральный склероз отсутствуют, в верхней части суставов отмечается оссификация капсулы.



часть КПС, преимущественно средние слои (эти области особенно подвержены нагрузке во время беременности и родов). Протяженность отека костного мозга может быть такой же значительной, как и при аксСпА, достигая 1 см и более. Со временем размеры отека постепенно уменьшаются, но и через 12 мес после родов его регистрируют примерно у 40% женщин. Могут выявляться неровности контуров суставов, напоминающие эрозии, остеосклероз и жировая трансформация костного мозга. Изменения МРТ, возникающие вследствие беременности и родов, в ряде случаев трансформируются в типичную картину конденсирующего остеоита, локализующегося в подвздошной кости и/или крестце. Зоны отека могут заменяться участками жировой метаплазии. Феномен «заполнения» эрозий (backfill) не наблюдается, анкилоз КПС не возникает [24].

Отек костного мозга в области КПС можно выявить у пациентов с механической болью в нижней части спины,

а иногда и у здоровых лиц, особенно физически активных. Размеры зон отека в этих случаях обычно меньше, чем у пациентов с АС/аксСпА, но в одном из исследований показано, что выявленный у 12,5% бегунов и у 6,4% пациентов с хронической болью в спине отек костного мозга соответствовал критериям «активного» сакроилиита, предложенным ASAS [24]. Важно отметить, что эти изменения, связывающиеся с локальной перегрузкой КПС, чаще всего возникают в передней или средней части сустава. Вот почему при анализе МРТ у пациентов с подозрением на АС/аксСпА важно оценивать локализацию отека костного мозга (на аксиальных срезах) и скептически относиться к изменениям, ограничивающимся периферичными отделами суставов.

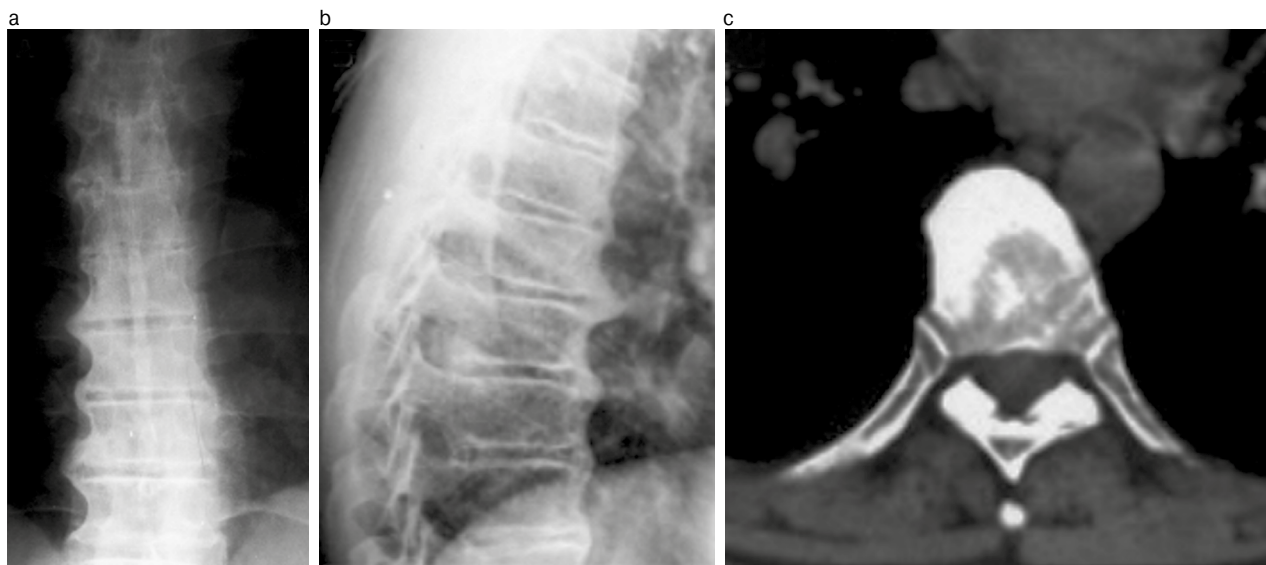
Остеоартроз КПС. Возможность дегенерации КПС следует учитывать уже в четвертом десятилетии жизни. В старшем же возрасте остеоартроз этих суставов по визуализационным данным возникает часто, хотя болевые ощущения в нижней части спины нетипичны. На КТ отмечаются сужение суставной щели (ширина менее 2 мм), субхондральный остеосклероз (обычно неширокий и гомогенный), четко ограниченный от нормальной костной ткани, остеофиты, а иногда вакуум-феномен и субхондральные кисты. Анкилоз не развивается. Изредка описываются мелкие единичные эрозии или неровности суставного края, напоминающие эрозии. Дегенеративные изменения КПС закономерно возникают у пациентов со сколиозом позвоночника и такими аномалиями развития, как переходные крестцово-поясничные позвонки и добавочные КПС. Оптимальным методом обнаружения дегенеративных изменений КПС является КТ (рис. 17). МРТ не позволяет точно измерить ширину щели КПС и выявить небольшие остеофиты, то есть кардинальные признаки остеоартроза. Однако с помощью МРТ можно обнаружить иногда возникающий отек костного мозга. Его особенностями при остеоартрозе КПС являются небольшие размеры, ограниченная глубина (отек виден не более чем на 1–2 срезах) и локализация в передней части сустава по соседству со склерозированными участками, внутри этих зон и/или около остеофитов. Если у пациентов отек костного мозга обнаружен только в передней части КПС, рекомендуется поиск (с помощью КТ) других признаков, указывающих на дегенеративную патологию суставов.

Диффузный идиопатический гиперостоз скелета. Изменения КПС при этом заболевании характеризуются оссификацией передней и задней крестцово-подвздошных связок и капсулы сустава, что на рентгеновских снимках может имитировать анкилоз (рис. 18). На КТ картина проясняется, выявляется лишь поверхностное связочное и капсулярное сращение КПС, причем нижние две трети суставных щелей хорошо прослеживаются [25]. У части пациентов обнаруживаются небольшие зоны отека костного мозга и жировая метаплазия костного мозга в области КПС. Эрозии и субхондральный склероз встречаются редко.

Диффузный идиопатический гиперостоз скелета характеризуется генерализованной оссификацией сухожилий, связок и их энтезисов и развивается обычно во второй половине жизни (встречается у 10–15% лиц старше 50 лет). Диагноз этой патологии устанавливается на основании типичной рентгенологической картины – непрерывного окостенения передней продольной связки позвоночника, распространяющегося вдоль не менее 4 соседних тел позвонков – при условии отсутствия патологии дисков, тел и межпозвоночных суставов в этих сегментах, которая могла бы по-другому объяснить паравертебральную оссификацию (рис. 19).

Инфекционный сакроилиит. На МРТ у пациентов с инфекционным сакроилиитом отмечается односторонний обширный отек костного мозга, преимущественно локализующийся в крестце. Иногда отек распространяется и на подвздошную кость, но ее изолированное поражение не характерно. Обычно также возникает скопление жидкости

Рис. 19. Пациент С. Диагноз «диффузный идиопатический гиперостоз скелета»: а – на рентгенограмме грудного отдела позвоночника в прямой проекции видны смыкающиеся и несмыкающиеся выпуклые спондилофиты, более выраженные по правому контуру (типичная особенность болезни Форестье – эффект пульсации аорты); б – на рентгенограмме в боковой проекции видна примыкающая к поверхности тел позвонков непрерывно оссифицированная значительно утолщенная передняя продольная связка (форма тел позвонков, межпозвоночные промежутки сохранены); с – ее размеры и расположение лучше определяются на КТ одного из грудных позвонков.



в полости КПС и значительный отек капсулы. Самый примечательный МРТ-признак этой патологии – распространение отека на прилегающие к крестцу мышцы (рис. 20). Типичны также крупные краевые эрозии пораженного сустава, а иногда секвестры (остеомиелит), которые лучше визуализируются на КТ. Патогномоничным признаком, наблюдающимся на поздних стадиях заболевания, является абсцесс подвздошно-поясничной или грушевидной мышцы. Со временем в ходе репарации в суставе могут возникнуть костные перемычки, жировое замещение костного мозга и анкилоз. В отличие от инфекционного сакроилита воспалительные изменения КПС при АС/аксСпА не выходят за анатомические границы сустава.

Стресс-переломы костей таза могут возникать вследствие острых небольших травм и/или хронического перенапряжения данной анатомической области у здоровых молодых людей с нормальным костным скелетом, например у спортсменов и новобранцев, а иногда и вследствие родов. Такие переломы трудно обнаруживаются с помощью рентгенографии, методами выбора в диагностике являются МРТ и сцинтиграфия. При стресс-переломах крестца на МРТ выявляется отек костного мозга, который может напоминать картину «активного» сакроилита при АС/аксСпА. Пример этой патологии приведен в начале статьи. Точный диагноз устанавливается при обнаружении линии перелома. Изменения на томограммах, а также болевые ощущения могут сохраняться длительное время.

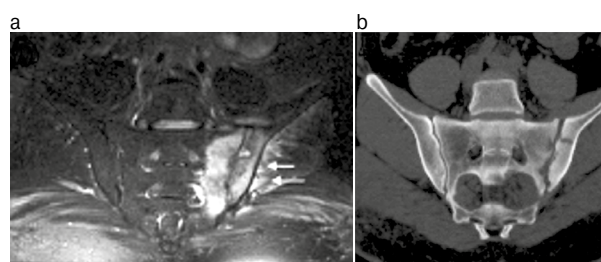
Рентгенологическая патология КПС, неотличимая от сакроилита или напоминающая его, описана при различных метаболических (подагра, псевдоподагра, остеомаляция, охроноз), эндокринных (гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз) и других системных заболеваниях (серповидно-клеточная анемия, почечная остеоидистрофия, болезнь Гоше, ретикулоэритроцитоз), а также при токсических влияниях (винилхлорид, флюороз), костной болезни Педжета и нижней параплегии.

Заключение

В заключение этой части статьи обобщим советы в отношении диагностики сакроилита у пациентов с подозрением на АС/аксСпА.

- Главное в диагностике АС/аксСпА – надежное распознавание сакроилита. Ключевое значение в верификации

Рис. 20. Гнойный сакроилит у пациента Н. 29 лет через 1 мес после начала болезни: а – на МРТ выявлен распространенный отек костного мозга по обе стороны левого КПС, а также отек подвздошной мышцы слева (указано стрелками); б – на КТ видна деструкция левого КПС (остеомиелит).



сакроилита имеет обнаружение структурной патологии крестцово-подвздошных сочленений – сочетания множественных краевых эрозий (и/или расширения суставной щели) и широкой зоны субхондрального склероза. Наиболее отчетливо эти изменения выявляются рентгенологическими методами. Если при просмотре рентгенограммы возникает подозрение на сакроилит или если получен некачественный снимок, целесообразно проведение мульти-спиральной КТ (у лиц молодого возраста с использованием низких доз лучевой нагрузки). КТ позволяет уверенно отграничить аномалии развития и дегенеративные изменения суставов от сакроилита.

- Проведение МРТ КПС в случае подозрения на АС/аксСпА показано при отсутствии рентгенологических признаков сакроилита. В МРТ-диагностике сакроилита учитываются только типично расположенные (околосуставные), множественные, характерные для АС/аксСпА зоны отека костного мозга. Исключительное их расположение в передней части КПС нетипично для сакроилита. Рекомендации рабочей группы ASAS в отношении МРТ-диагностики «активного» сакроилита полезны, но предназначены только для предварительной оценки состояния КПС.

- Прежде чем признать связь МРТ-изменений КПС со спондилоартритами, рекомендуется рассмотреть другие причины: аномалии и варианты развития этих суставов и

нижнего поясничного отдела позвоночника, конденсирующий остит подвздошной кости и/или крестца, механическую перегрузку (беременность и роды, занятия спортом), остеоартроз, диффузный идиопатический гиперостоз скелета, инфекционный сакроилит, стресс-переломы крестца, метаболические заболевания костей (гиперпаратиреоз, остеопороз, почечная остеодистрофия).

Проблемы, связанные с диагностикой и дифференциальной диагностикой поражения позвоночного столба у пациентов с АС/аксСпА, изложены во второй части статьи.

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

- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1520-7. DOI:10.1136/ard.2009.110767
- Calin A. Ankylosing spondylitis sine sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 1979;22(3):303-4. DOI:10.1002/art.1780220316
- Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28(1):40-3. DOI:10.1002/art.1780280107
- Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R et al. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):804-8. DOI:10.1136/ard.2005.044206
- Dihlmann W. Current radiodiagnostic concept of ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.* 1979;4(4):179-88. DOI:10.1007/BF00347211
- Poddubnyy D, Weineck H, Diekhoff T, et al. Clinical and imaging characteristics of osteitis condensans ilii as compared with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3798-806. DOI:10.1093/rheumatology/keaa175
- Dixon AS, Lienc E. Sacro-iliac joint in adult rheumatoid arthritis and psoriatic arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 1961;20(3):247-57. DOI:10.1136/ard.20.3.247
- Kreutzinger V, Diekhoff T, Liefeldt L, et al. Asymptomatic secondary hyperparathyroidism can mimic sacroiliitis on computed tomography. *Sci Rep.* 2021;11(1):4323. DOI:10.1038/s41598-021-83989-1
- Vogler JB 3rd, Brown WH, Helms C, Genant HK. The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients. *Radiology.* 1984;151(2):433-7. DOI:10.1148/radiology.151.2.6709915
- Forestier J. The importance of sacroiliac changes in the early diagnosis of ankylosing spondyloarthritis. Marie-Strumpell-Bechterew disease. *Radiology.* 1939;33(3):389-402. DOI:10.1148/33.3.389
- Lindvall N. In: Proceedings from a symposium on Bechterew's syndrome and allied disorders. Oslo, Norway, October 22-24, 1979. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1980;32:1-252.
- Dale K. In: Proceedings from a symposium on Bechterew's syndrome and allied disorders. Oslo, Norway, October 22-24, 1979. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1980;32:1-252.
- Resnik D. In: Proceedings from a symposium on Bechterew's syndrome and allied disorders. Oslo, Norway, October 22-24, 1979. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1980;32:1-252.
- Fafila CP, Prassopoulos PK, Daskalogiannaki ME, Gourtsoyiannis NC. Variation in the appearance of the normal sacroiliac joint on pelvic CT. *Clin Radiol.* 1998;53(10):742-6. DOI:10.1016/s0009-9260(98)80316-4
- Dihlmann W. Diagnostic radiology of the sacroiliac joints. Georg Thieme Verlag Stuttgart, NY. 1980.
- Cohen AS, McNeill JM, Calkins E, et al. The „normal“ sacroiliac joint. Analysis of 88 sacroiliac roentgenograms. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1967;100(3):559-63.
- Левшакова А.В., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике сакроилита у больных ранними спондилоартритами. Вестник рентгенологии и радиологии. 2009;1-3:27-30 [Levshakova AV, Bochkova AG, Bunchuk NV. Multispiral computed tomography in the diagnosis of sacroiliitis in patients with early spondyloarthritis. *Vestn Rentgenol Radiol.* 2009;1-3:27-30 (in Russian)].
- Diekhoff T, Hermann KGA, Lambert RG. Future of low-dose computed tomography and dual-energy computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(6):198-205. DOI:10.1007/s11926-022-01075-5
- Shichikawa K, Tsujimoto M, Nishioka J, et al. Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis. In: *Advances in inflammation research.* Vol. 9. The spondyloarthropathies. Ed. by Ziff M, Cohen SB. New York: Raven Press.
- François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. Systematic Study of Specimens from Patients and Control Subjects. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2011-24. DOI:10.1002/1529-0131(200009)43:9<2011::AID-ANR12>3.0.CO;2-Y
- Maksymowich WP, Lambert RG, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1550-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215589
- Jurik AG. Diagnostics of sacroiliac joint differentials to axial spondyloarthritis changes by magnetic resonance imaging. *J Clin Med.* 2023;12(3):1039. DOI:10.3390/jcm12031039
- Caetano AP, Mascarenhas VV, Machado PM. Axial spondyloarthritis: mimics and pitfalls of imaging assessment. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:658538. DOI:10.3389/fmed.2021.658538
- De Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints indicating sacroiliitis according to the assessment of spondyloarthritis international society definition in healthy individuals, runners, and women with postpartum back pain. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1042-8. DOI:10.1002/art.40475
- Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). 3-е изд., доп. М.: МЕД-пресс-информ, 2020 [Bunchuk NV. Revmaticheskie zabolevaniia pozhilykh (Izbrannye). 3-e izd., dop. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023

Изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, реконвалесцентов COVID-19, при воздействии цитиколина в эксперименте *in vitro*

М.В. Кручинина^{✉1,2}, А.А. Громов^{1,3}, Э.В. Кручинина², Ю.А. Шишакина²

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;

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

³ООО «Центр профилактики тромбозов», Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с помощью метода диэлектрофореза у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, перенесших COVID-19, при воздействии препарата цитиколин в эксперименте *in vitro* для снижения выраженности микроциркуляторных нарушений.

Материалы и методы. Обследован 31 мужчина с проявлениями метаболического синдрома (50,6±9,9 года), реконвалесценты COVID-19, в сроки от 8 до 12 мес после перенесенного заболевания, диагноз подтвержден методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов исследованы методом диэлектрофореза дважды: определены начальные уровни показателей и через 30 мин экспозиции с препаратом Роноцит (раствор для внутривенного введения с активным веществом – цитиколин натрия) в концентрации 0,01 мкл на 0,3 мкл взвеси эритроцитов в 0,3М растворе сахарозы (рН 7,36).

Результаты. Экспозиция взвеси эритроцитов пациентов с раствором препарата Роноцит привела к изменению уровней параметров: увеличению среднего диаметра клеток ($p=0,0003$), доли дискоцитов ($p=0,0004$), амплитуды деформации клеток на высоких частотах электрического поля ($p=0,000002$), емкости ($p=0,000007$), скорости движения эритроцитов к электродам ($p=0,003$), дипольного момента ($p=0,002$), поляризуемости на 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц ($p=0,000019$ и $p=0,0015$ соответственно), относительной поляризуемости ($p<0,05$) и, напротив, к снижению обобщенных жесткости ($p=0,000003$), вязкости ($p=0,000002$), электропроводности ($p<0,000001$), индексов агрегации ($p=0,00003$), деструкции на частотах 10^6 Гц ($p=0,003$), $0,5 \times 10^6$ Гц ($p=0,00002$), $0,1 \times 10^6$ Гц ($p<0,00001$), поляризуемости на низких частотах электрического поля ($p=0,02$). Под воздействием препарата произошло смещение равновесной частоты эритроцитов в низкочастотный диапазон по сравнению с начальными величинами ($p<0,0000001$). Выявленные изменения свидетельствуют о повышении поверхностного заряда эритроцитов, их способности к деформации, резистентности клеток под действием цитиколина.

Заключение. Впервые обнаружен эффект препарата с активным веществом цитиколином, улучшающий реологические свойства эритроцитов. Препараты цитиколина следует считать перспективными для проведения полноценного клинического исследования по изучению снижения нарушений кровообращения на микроциркуляторном уровне у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: параметры, эритроциты, диэлектрофорез, метаболический синдром, цитиколин, COVID-19

Для цитирования: Кручинина М.В., Громов А.А., Кручинина Э.В., Шишакина Ю.А. Изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, реконвалесцентов COVID-19, при воздействии цитиколина в эксперименте *in vitro*. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):767–774. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202528

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом 2 (SARS-CoV-2) – это новый коронавирус, впервые описанный в 2019 г., вызвавший пандемию острого респираторного заболевания – коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [1]. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать легкие или тяжелые транзиторные заболевания, включая

тяжелый острый респираторный синдром, коагулопатию, повреждение сосудов и органов, микроангиопатию и фенотипы неврологических заболеваний, не связанные исключительно с тромбозами. Большинство пациентов с COVID-19 сообщали об одышке и снижении физической формы, что можно связать с измененным поглощением, связыванием и/или выделением кислорода при этом заболевании [2].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кручинина Маргарита Витальевна** – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр., зав. лаб. гастроэнтерологии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: kruchmargo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-3823

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. E-mail: center.5@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9254-4192

Кручинина Элина Владимировна – клин. ординатор ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: elinakruch@yandex.ru

Шишакина Юлия Александровна – студентка ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: july-shishakina28@yandex.ru

[✉]**Margarita V. Kruchinina** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: kruchmargo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-3823

Andrei A. Gromov – Cand. Sci. (Med.), The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. E-mail: center.5@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9254-4192

Elina V. Kruchinina – Clinical Resident, Novosibirsk State Medical University. E-mail: elinakruch@yandex.ru

Yulia A. Shishakina – Student, Novosibirsk State Medical University. E-mail: july-shishakina28@yandex.ru

Changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with manifestations of metabolic syndrome, COVID-19 convalescents, when exposed to citicoline in an in vitro experiment

Margarita V. Kruchinina^{✉1,2}, Andrei A. Gromov^{1,3}, Elina V. Kruchinina², Yulia A. Shishakina²

¹The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Thrombosis Prevention Center LLC, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To study changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes using the method of dielectrophoresis in patients with manifestations of the metabolic syndrome who underwent COVID-19, when exposed to the drug citicoline in an in vitro experiment to reduce the severity of microcirculatory disorders.

Materials and methods. 31 men were examined with manifestations of metabolic syndrome (50.6±9.9 years), COVID-19 convalescences, within 8 to 12 months after the disease, the diagnosis was confirmed by PCR, ELISA. The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis twice: the initial levels of indicators were determined and after 30 minutes of exposure with after 30 minutes of exposure to a solution of the drug Ronocyte (oral solution with the active substance citicoline sodium – 104.50 mg., which is equivalent to 100.00 mg citicoline at a concentration of 0.01 µl per 0.3 µl of red blood cell suspension in 0.3M sucrose solution (pH 7.36).

Results. Exposure of erythrocyte suspension of patients with Ronocyte solution led to change in the levels of electrical, viscoelastic parameters: an increase in the average cell diameter ($p=0.0003$), the proportion of discocytes ($p=0.0004$), the amplitude of cell deformation at high frequencies of the electric field ($p=0.000002$), cell capacity ($p=0.000007$), the velocity of erythrocytes to the electrodes ($p=0.003$), dipole moment ($p=0.002$), polarizability at 106 and 0.5×10^6 Hz ($p=0.000019$ and $p=0.0015$, respectively), relative polarizability ($p<0.05$) and, conversely, to reduce summarized rigidity ($p=0.000003$), viscosity ($p=0.000002$), electrical conductivity ($p<0.000001$), aggregation indices ($p=0.00003$), destruction at frequencies of 10^6 Hz ($p=0.003$), 0.5×10^6 Hz ($p=0.00002$), 0.1×10^6 Hz ($p<0.00001$), polarizability at low frequencies of the electric field ($p=0.02$). Under the influence of the drug, the equilibrium frequency of erythrocytes shifted to the low-frequency range compared to the initial values ($p<0.0000001$). The revealed changes indicate an increase in the surface charge of erythrocytes, their ability to deform, and cell resistance under the action of citicoline.

Conclusion. For the first time, the effect of the drug with the active substance citicoline, improving the rheological properties of erythrocytes, was discovered. Preparations with the active substance - citicoline should be considered promising for conducting a full-fledged clinical study to study the reduction of circulatory disorders at the microcirculatory level in patients with manifestations of metabolic syndrome who have undergone COVID-19 coronavirus infection.

Keywords: parameters, erythrocytes, dielectrophoresis, metabolic syndrome, citicoline, COVID-19

For citation: Kruchinina MV, Gromov AA, Kruchinina EV, Shishakina YuA. Changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with manifestations of metabolic syndrome, COVID-19 convalescents, when exposed to citicoline in an in vitro experiment. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):768–775. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202528

Эти явления могут быть обусловлены повреждениями бета-цепи гемоглобина или повышенным образованием метгемоглобина, который увеличивает сродство неповрежденного гемоглобина к кислороду [3, 4]. Измененный гематологический профиль, включая снижение количества эритроцитов, смещение ширины распределения эритроцитов [5], изменения в морфологии, структуре и функции клеток, может проявляться во время острой фазы инфекции и дать дополнительное объяснение описанным симптомам в постковидном периоде [6, 7]. Описано, что COVID-19 существенно влияет на реологические свойства эритроцитов [8]. Так, С. Repoux и соавт. показали, что деформируемость эритроцитов снижена, показатели агрегации увеличены, что указывает на выраженные изменения в системе микроциркуляции после заражения SARS-CoV-2 [9]. Такая картина может быть связана со структурными повреждениями белков и ремоделированием липидов мембран эритроцитов, что также может повлиять на цитоскелет, который имеет большое значение для достаточной деформируемости эритроцитов [10]. Способность клеток красной крови к деформации имеет решающее значение для снабжения кислородом на микроциркуляторном уровне и определяется отношением поверхности к объему, внутриклеточной вязкостью, эластичностью мембран [11, 12], наличием оксида азота (NO) и его биодоступностью [13]. Активность эритроцитарной NO-синтазы является одним из источников образования NO в клетках красной крови. NO эритроцитов связан с S-нитрозилированием спектринов цитоскелета и изменениями деформируемости клеток [14]. Предполагается, что влияние SARS-CoV-2 на вышеописанные факто-

ры может быть одной из причин состояния, известного как длительный COVID [15].

Поэтому поиски фармакологических средств, которые смогли бы улучшить структурно-функциональные параметры клеток красной крови у пациентов, перенесших COVID-19, являются весьма актуальными. Клиническая эффективность препарата Роноцит у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, позволила предположить наличие ранее неизвестных гемореологических эффектов.

В данном исследовании в качестве возможного препарата для оптимизации состояния эритроцитов пациентов – реконвалесцентов COVID-19 предложен цитиколин – природное соединение, содержащееся в организме. Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов мембран клеток (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных клеточных мембран, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, влияя на механизмы апоптоза [16].

Гипотеза работы состояла в том, что при воздействии цитиколина на измененные эритроциты пациентов, перенесших COVID-19, в эксперименте *in vitro* удастся обнаружить сдвиги в уровнях электрических и вязкоупругих параметров клеток красной крови с помощью метода диэлектрофореза.

Цель – изучить изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с помощью метода диэлектрофореза у пациентов с проявлениями метаболического

синдрома, перенесших COVID-19, при воздействии препарата Роноцит (цитиколин) в эксперименте *in vitro* для снижения выраженности микроциркуляторных нарушений.

Материалы и методы

Обследован 31 мужчина с проявлениями метаболического синдрома (50,6±9,9 года), реконвалесценты COVID-19, в сроки от 8 до 12 мес после перенесенного заболевания (сроки реконвалесценции обследованных находились в указанном временном промежутке, а не выбраны намеренно).

Критерии включения в исследование:

- 1) мужской пол;
- 2) возраст от 18 до 75 лет;
- 3) верифицированный диагноз COVID-19;
- 4) наличие проявлений метаболического синдрома;
- 5) отсутствие манифестирующей сопутствующей патологии в острой или в стадии обострения;
- 6) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) женский пол;
- 2) возраст младше 18 и старше 75 лет;
- 3) неподтвержденный диагноз COVID-19;
- 4) отсутствие проявлений метаболического синдрома;
- 5) наличие клинически значимой тяжелой сопутствующей патологии в острой или в стадии обострения (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, почечная, дыхательная, печеночная недостаточность), известные активные онкологические заболевания;
- 6) отказ от подписания согласия на участие в исследовании.

Диагноз COVID-19 верифицирован в случае положительного результата исследования на РНК SARS-CoV-2 (с применением метода полимеразной цепной реакции) либо антиген SARS-CoV-2 (с использованием иммуноферментного анализа) вне зависимости от клинической симптоматики и/или антитела класса иммуноглобулинов (IgA, IgM и/или IgG) у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19 [17].

Проведение работы одобрено Комитетом биомедицинской этики НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 23 от 26.05.2020 г.). Обязательным для включения пациентов в исследование стало подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Пациентам провели комплексное клинико-инструментальное обследование, в том числе изучение показателей красной крови, биохимический анализ крови.

Большая часть обследованных – 26 (83,9%) – перенесли коронавирусную инфекцию в форме острой респираторной вирусной инфекции, у 5 (16,1%) пациентов выявили поражение легких от 17 до 70% на фоне развившейся пневмонии средней степени тяжести.

Все реконвалесценты COVID-19 имели проявления метаболического синдрома: абдоминальное ожирение (окружность талии 115,7±2,6 см), гипертриглицеридемию (уровень триглицеридов 3,08±3,17 ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (1,10±0,31 ммоль/л), гипергликемию (глюкоза крови натощак 7,61±2,65 ммоль/л), артериальную гипертензию (систолическое артериальное давление / диастолическое артериальное давление 145±7,5/90±4,6 мм рт. ст.).

Из 28 (90,3%) обследованных мужчин имели избыточную массу тела 8 (25,8%) человек, ожирение 1 и 2-й степени – по 9 (58%) пациентов, 3-й степени – 2 (6,5%) мужчин, индекс массы тела в среднем составил 31,6±5,12 кг/м². У 10 (32,3%) обследуемых диагностирован предиабет, в

9 (29%) случаях – сахарный диабет 2-го типа. Все пациенты систематически потребляли алкогольные напитки с частотой более раза в неделю в большей части случаев (27 человек, 87%) с разовыми (103,1±62,86 г) и недельными дозами этанола (211,0±133,8 г), являющимися токсическими, в течение в среднем 12,6±5,9 года.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентов выявили наличие жировой болезни печени. Степень выраженности фиброза печени установлена методом транзитной эластографии на аппарате FibroScan® 502 Echosens (Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4. У всех обследованных она не превышала 1-й степени.

При анализе печеночных проб величинами показателей трансаминаз, билирубина, сывороточного железа, альбумина находились в границах референтных значений. Лишь активность γ -глутамилтранспептидазы превышала верхнюю границу нормы (57,9±46,2 Ед/л), отражая факт систематического потребления алкоголя. Отмечена тенденция к снижению уровня общего белка (69,4±4,0 г/л).

Таким образом, среди обследованных пациентов, реконвалесцентов COVID-19, преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, систематически потребляющие алкоголь в токсических дозах с наличием признаков стеатоза печени или стеатогепатита минимальной биохимической активности с невыраженным фиброзом печени.

У всех обследованных изучены электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) с помощью электрооптической системы детекции клеток [18]. Оценивали средний диаметр (мкм), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м³), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на 10⁶ к 10⁵ Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па·с), электропроводности мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона, %) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 10⁶ Гц (м), степень деформации клеток на частоте 5×10⁵ Гц (%), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Распознавание образа клеток и компьютерная обработка данных произведены с применением пакета оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%.

Определение показателей эритроцитов провели дважды: установлены начальные уровни показателей красной крови и значения этих же характеристик через 30 мин экспозиции с раствором препарата Роноцит (раствор для приема внутрь с активным веществом – цитиколином натрия 104,50 мг, что эквивалентно 100,00 мг цитиколина)* в концентрации 0,01 мкл на 0,3 мкл взвеси эритроцитов в 0,3М растворе сахарозы; pH 7,36 (0,29 мкл 0,3М раствора сахарозы + 0,01 мкл цельной тощаковой крови пациента, взятой из вены) [18]. Поскольку количество эритроцитов в крови на три порядка превышает таковое для лейкоцитов и тромбоцитов (10¹²/л против 10⁹/л), метод диэлектрофореза дает возможность исследовать именно клетки красной крови. Дозировка препарата, использованная в эксперименте, соответствовала аналогичной допустимой дозе препарата при внутривенном применении.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Характер распределения количественных показателей проверяли критерием Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде средних значений

*«World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S.», Турция.

Таблица 1. Показатели красной крови у пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (M±SD)

Показатели	Группа реконвалесцентов COVID-19, n=31	Референтные значения
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4,62±0,47	3,80–5,80
Уровень гемоглобина, г/л	139,4±14,6	130–160
Цветовой показатель, пг	0,912±0,053	0,85–1,15
СОЭ, мм/ч	15,34±9,34	1–10
Гематокрит, %	30,22±2,15	40,7–50,3
Средний корпускулярный объем эритроцита, фл	92,63±4,72	78–94
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	30,22±2,15	26–32
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	326,23±14,69	320–360
Ширина распределения эритроцитов по объему, %	14,03±0,95	10–15

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

и стандартного отклонения (M±SD), при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 25 и 75% квартилей (Me [Q1; Q3]). Категориальные признаки представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента, при отсутствии нормального распределения для сравнения количественных параметров применялся непараметрический метод Вилкоксона, для качественных показателей использован метод Мак-Неймара. Критический уровень значимости определялся при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении показателей красной крови с использованием стандартных методов оказалось, что большая часть не выходила за рамки референтных значений. Вместе с тем установлены более низкие уровни гематокрита и более высокие – скорости оседания эритроцитов у пациентов, перенесших COVID-19 (табл. 1).

В табл. 2 и 3 представлены результаты эксперимента *in vitro* с раствором цитиколина. Под воздействием препарата отмечено увеличение среднего диаметра клеток ($p=0,0003$), возросла доля дискоцитарных ($p=0,0004$) и снизились доли сфероцитарных, деформированных эритроцитов ($p=0,00003$). Установлено увеличение деформируемости клеток на высоких частотах НПЭП: на частоте 10^6 Гц $p=0,000002$, на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц степень деформации клеток возросла примерно на 30%. Отмечено статистически значимое снижение обобщенных показателей жесткости ($p=0,000003$) и вязкости клеток ($p=0,000002$) после экспозиции с раствором цитиколина. Емкость клеточной мембраны эритроцитов в процессе проведения эксперимента оказалась выше ($p=0,000007$), а способность мембран проводить электрический ток – ниже ($p < 0,000001$). Выявлено изменение показателей, ассоциированных с величиной отрицательного поверхностного заряда эритроцитов: после воздействия цитиколина установлено повышение скорости движения клеток к электродам ($p=0,003$), величины дипольного момента ($p=0,002$) и снижение индекса агрегации эритроцитов ($p=0,00003$). Воздействие препарата привело к смещению равновесной частоты в низкочастотный диапазон ($p=0,000001$).

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов в группе пациентов – реконвалесцентов COVID-19 до и после экспозиции с цитиколином (Me [25%; 75%])

Показатели	Пациенты – реконвалесценты COVID-19 до экспозиции с цитиколином, n=31	Пациенты – реконвалесценты COVID-19 после экспозиции с цитиколином, n=31	p
Средний диаметр эритроцита, мкм	7,52 [7,50; 7,54]	7,56 [7,54; 7,56]	0,0003
Доля дискоцитов, %	67,2 [59,4; 73,5]	78,3 [64,8; 82,1]	0,0004
Доля сфероцитов, %	31,7 [24,5; 35,1]	18,1 [16,9; 27,3]	0,0002
Доля деформированных клеток, %	29,1 [23,4; 32,8]	14,9 [11,7; 18,8]	0,00003
Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, м	$6,3 \times 10^{-6}$ [$5,82 \times 10^{-6}$; $6,57 \times 10^{-6}$]	$7,7 \times 10^{-6}$ [$7,17 \times 10^{-6}$; $7,8 \times 10^{-6}$]	0,000002
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, %	40,5 [32,5; 48,8]	70 [63,8; 73,3]	0,002
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	$9,51 \times 10^{-6}$ [$9,25 \times 10^{-6}$; $9,84 \times 10^{-6}$]	$8,34 \times 10^{-6}$ [$8,23 \times 10^{-6}$; $8,64 \times 10^{-6}$]	0,000003
Обобщенный показатель вязкости, Па·с	0,72 [0,71; 0,75]	0,64 [0,62; 0,67]	0,000002
Емкость клеточной мембраны, Ф	$2,81 \times 10^{-14}$ [$1,45 \times 10^{-14}$; $4,99 \times 10^{-14}$]	$6,88 \times 10^{-14}$ [$5,68 \times 10^{-14}$; $8,15 \times 10^{-14}$]	0,000007
Электропроводность клеток, См/м	$8,62 \times 10^{-5}$ [$5,69 \times 10^{-5}$; $9,12 \times 10^{-5}$]	$5,57 \times 10^{-5}$ [$5,43 \times 10^{-5}$; $5,69 \times 10^{-5}$]	0,000001
Скорость движения эритроцитов к электродам, мкм/с	3,7 [3,0; 4,2]	5,1 [4,6; 5,5]	0,003
Положение равновесной частоты, Гц	$0,81 \times 10^6$ [$0,40 \times 10^6$; $1,26 \times 10^6$]	$0,385 \times 10^6$ [$0,29 \times 10^6$; $0,45 \times 10^6$]	0,0000001
Дипольный момент, Кл·жм	$4,1 \times 10^{-21}$ [$3,42 \times 10^{-21}$; $5,1 \times 10^{-21}$]	$6,95 \times 10^{-21}$ [$6,47 \times 10^{-21}$; $7,93 \times 10^{-21}$]	0,002
Индекс агрегации эритроцитов, условный коэффициент	0,685 [0,64; 0,738]	0,635 [0,60; 0,66]	0,00003

Таблица 3. Уровни индекса деструкции эритроцитов (M±SD) и показателей поляризуемости в группе пациентов – реконвалесцентов COVID-19 до и после экспозиции с цитиколином (Me [25%; 75%])

Показатели	Пациенты–реконвалесценты COVID-19 до экспозиции с цитиколином, n=31	Пациенты–реконвалесценты COVID-19 после экспозиции с цитиколином, n=31	p
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 10^6 Гц, %	0,474±1,187	0,09±0,01	0,003
Индекс деструкции эритроцитов на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, %	0,538±1,202	0,032±0,179	0,00002
Индекс деструкции эритроцитов на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц, %	0,661±1,72	0,061±0,341	0,00001
Индекс деструкции эритроцитов на частоте $0,5 \times 10^5$ Гц, %	0,448±1,23	0,100±0,397	0,462
Поляризуемость на частоте 10^6 Гц, м ³	$0,886 \times 10^{-15}$ [$0,403 \times 10^{-15}$; $1,5 \times 10^{-15}$]	$2,11 \times 10^{-15}$ [$1,43 \times 10^{-15}$; $3,59 \times 10^{-15}$]	0,000019
Поляризуемость на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, м ³	$0,717 \times 10^{-15}$ [$0,432 \times 10^{-15}$; $1,32 \times 10^{-15}$]	$1,87 \times 10^{-15}$ [$1,04 \times 10^{-15}$; $2,78 \times 10^{-15}$]	0,0015
Поляризуемость на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц, м ³	$-1,45 \times 10^{-15}$ [$-0,756 \times 10^{-15}$; $-2,12 \times 10^{-15}$]	$-2,72 \times 10^{-15}$ [$-1,45 \times 10^{-15}$; $-3,77 \times 10^{-15}$]	0,02
Поляризуемость на частоте $0,05 \times 10^6$ Гц, м ³	$-0,864 \times 10^{-15}$ [$-0,528 \times 10^{-15}$; $-1,71 \times 10^{-15}$]	$-1,91 \times 10^{-15}$ [$-1,24 \times 10^{-15}$; $-2,45 \times 10^{-15}$]	0,018
Относительная поляризуемость	0,635 [0,293; 1,362]	1,12 [0,683; 1,775]	0,05

Обсуждение

Для установления изменения параметров клеток красной крови под влиянием цитиколина использовали метод диэлектрофореза, предполагающий воздействие на эритроциты, находящиеся в растворе диэлектрика, НПЭП с разными частотами, что позволяет моделировать наличие стресса разной интенсивности. Изучение электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов с помощью измерительно-вычислительного комплекса детекции клеток обеспечивает в течение короткого времени получение более 20 параметров, отражающих структурно-функциональное состояние клеток [18]. Одни из них ассоциированы с уровнем поверхностного отрицательного заряда эритроцитов (скорость движения клеток к электродам, дипольный момент, индекс агрегации, доля деформированных клеток), другие отражают состояние мембран (электропроводность, емкость), третьи позволяют оценить как состояние мембран, так и внутреннего содержимого эритроцита (амплитуда деформации, обобщенные показатели вязкости, жесткости), часть показателей дает информацию о резистентности клеток красной крови и их способности к адаптации (поляризуемость, индексы деструкции) [18]. Ранее показано, что применение метода диэлектрофореза дает возможность оценить воздействие различных факторов на эритроциты, включая вирусы, наночастицы, химические соединения, поскольку вышеописанные показатели эритроцитов чувствительны к влиянию различных агентов [19–22]. Данный метод позволяет оценивать гемореологические характеристики клеток крови, влияющие на микроциркуляторное кровообращение [22]. Преимуществом предложенного подхода к изучению показателей красной крови является то, что исследуемые характеристики эри-

троцитов изменяются в более ранние сроки, чем традиционно исследуемые индексы, кроме того, они позволяют оценить функциональные параметры клеток, которые недоступны в рутинной клинической практике.

Цитиколин представляет собой экзогенную форму цитидин-5'-дифосфохолина – важнейшего промежуточного вещества в образовании фосфатидилхолина [23]. Основу цитидин-5'-дифосфохолина составляют рибоза, пиррофосфат, цитозин и холин. Цитидин, являясь компонентом РНК в цитоплазме, метаболизируется в цитидинтрифосфат. Холин под действием холинкиназы фосфорилируется до фосфорилилхолина, который в последующем превращается в цитиколин. Дальнейшее взаимодействие цитиколина с диацилглицерином в присутствии холин-фосфотрансферазы приводит к образованию фосфатидилхолина [24, 25]. Снижая, но не подавляя активность фосфолипазы А₂, цитиколин восстанавливает содержание арахидоновой кислоты фосфатидилхолина, что обеспечивает стабилизацию мембран. Таким образом, воздействие цитиколина связано с процессами репарации в биологических мембранах.

Стабилизация мембраны ассоциирована с увеличением скорости связывания супероксиддисмутазы с субстратами и нарастанием ее активности [25]. Способствуя накоплению на клеточной мембране α-токоферола (ключевого ферментного компонента антиоксидантной системы), цитиколин приводит к уменьшению образования жирнокислотных гидропероксидов и соответствующих пероксильных радикалов, которые принимают участие в образовании окислительно-модифицированных фосфолипидов (oxPL) [26]. OxPL повреждают структуру мембранных ионных каналов, содействуя неконтролируемому входу в клетки ионов кальция и натрия (Ca²⁺ и Na⁺), активации

NO-синтазы, образованию активных форм кислорода и активации сигнальной системы внутри клеток. Стимуляция последней и ингибирование протеасом являются причинами клеточной смерти [24, 27].

Наряду с этим охPL приводят к презентации молекул клеточной адгезии (ICAM-1), молекул клеточной адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) и E-селектина на поверхности клеток эндотелия, к адгезии нейтрофилов, агрегации тромбоцитов, что ассоциировано с развитием воспаления. Показано, что цитиколин проявляет антиоксидантные свойства, блокируя продукцию охPL путем подавления активации фосфолипазы A₂ и восстановления активности митохондриальной и мембранной натрий-калиевой (Na⁺/K⁺) аденозинтрифосфатазы. Холин, высвобождающийся из цитиколина, может метаболизироваться до глутатиона (GSH) – одного из ключевых эндогенных антиоксидантных компонентов защиты, который производит удаление H₂O₂, липидных пероксидов и предотвращает инактивацию глутатионредуктазы (GSSG) [28].

Вероятно, изменение структуры и функции мембран клеток красной крови под действием цитиколина привело к снижению электропроводности, повышению емкости, скорости движения клеток к электродам, дипольного момента.

Стабилизация состояния мембран эритроцитов ассоциирована со снижением высвобождения микровезикул, обладающих агрегационным потенциалом. Уменьшение продукции микровезикул на фоне терапии цитиколином пациентов с церебральной малярией показано в экспериментах на мышах F. El-Assaad и соавт. [29]. Возможно, данный механизм, наряду с изменением в фосфолипидном составе мембран, повлиял на снижение индекса агрегации эритроцитов в настоящем исследовании.

Показано, что цитиколин повышает устойчивость эритроцитов к напряжениям, вызванным гипотонической средой или стрессовыми влияниями, поскольку это снижает оптимизирует структурную целостность плазматических мембран многих типов клеток [30]. I. Wahhab и соавт. в эксперименте *in vitro* продемонстрировали, что экспозиция с цитиколином эритроцитов пациентов с гемолитическими состояниями приводила к повышению осмотической резистентности клеток [31], что подтверждено другими исследователями [32]. Авторы предположили, что происходит встраивание компонентов препарата в мембраны клеток красной крови, обеспечивая им гибкость и прочность и предотвращая гемолиз. Вероятно, подобный механизм реализовался и в настоящей работе, следствием чего оказалось увеличение показателей поляризуемости эритроцитов и снижение гемолиза на всех частотах НПЭП.

Однако эффект препарата может реализовываться через мускариновые рецепторы типа M1, которые обнаружены с высокой плотностью на поверхности эритроцитов [33], и ранних предшественников эритроидов в костном мозге [34]. Показано, что взаимодействие ненейронального ацетилхолина с данными рецепторами способно модулировать гемореологические свойства эритроцитов человека [35]. J. de Almeida и соавт. продемонстрировали, что многочисленные физиологические процессы эритроцитов в микроциркуляции в значительной степени регулируются ацетилхолином, включая реологию, концентрацию ионов в плазме, внутриклеточную транслокацию и метаболизм NO, фосфорилирование белка полосы 3 мембран клеток красной крови [33]. F. Carvalho и соавт. протестировали влияние ацетилхолина и холина на метаболиты NOx, а именно нитриты и нитраты, и наблюдали, зависят ли они от взаимодействия с мускариновыми рецепторами и ацетилхолинэстеразой мембран эритроцитов. Показано, что ацетилхолин или холин повышали контрольные концентрации NOx ($p < 0,001$). Эти результаты продемонстрировали, что ацетилхолин и холин модулируют уровень метаболитов NO в эритроцитах, и этот эффект опосредован взаимодействиями с мускарино-

выми рецепторами мембраны эритроцитов и мембранным ферментом ацетилхолинэстеразой [36], при этом конформационные состояния ацетилхолинэстеразы влияли на мобилизацию NO в эритроците [37].

Е.В. Курьянова и соавт. показали, что величины M-холинореактивности эритроцитов могут рассматриваться как связующее звено между регуляторными влияниями на эритроциты и биохимическими, в том числе свободнорадикальными, процессами в системе «эритроциты – плазма крови» [38]. Связывание соответствующих лигандов с этими рецепторами способно влиять на свойства эритроцитов (осмотическую резистентность, скорость агглютинации и др.) [39, 40].

Спектриновые фибриллы, основной белковый компонент цитоскелета эритроцитов, соединяются друг с другом узлами актиновых филаментов с образованием эластичной сети под мембраной эритроцитов. Цистеиновые остатки спектринов являются мишенями для обратимой окислительной модификации, такой как сульфеновая (-SOH), за которой следует более окислительное образование сульфиново (-SO₂H) и сульфоновой (-SO₃H) кислот при продолжающемся окислительном стрессе, что впоследствии вызывает снижение деформируемости эритроцитов [41]. Однако NO⁺ нитрозирует чувствительные тиолы, защищая остатки цистеина от дальнейшего окисления (глутатионовая шапочка). Эритроциты продуцируют сероводород (H₂S) с последующей S-сульфгидратацией и образованием полисульфидных (-S-SH) групп на остатках цистеина. Предполагается, что он может защищать остатки цистеина от окисления, повышая уровни клеточных антиоксидантов и снижая уровни активных форм кислорода [42], а также повышать биодоступность NO, приводя к S-нитрозированию остатков цистеина в эритроцитах [43]. Влияние компонентов препарата цитиколина на метаболиты NO через описанный механизм может быть ассоциировано с повышением амплитуды деформации клеток и снижением их обобщенных показателей вязкости и жесткости, уровня деформированных клеток.

Мультифакториальный характер патогенеза коронавирусной инфекции и метаболического синдрома предрасполагает к полипрагмазии в терапии. Применение препаратов, направленных на несколько патогенетических звеньев одновременно, позволяет проводить терапию, избегая полипрагмазии. Риноцит может войти в число таких препаратов. В данной работе впервые показано восстановление нарушенных реологических свойств эритроцитов под влиянием цитиколина. Изменения реологических свойств эритроцитов во многом определяют развитие нарушений кровообращения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, и пациентов с метаболическим синдромом [22]. Коррекция нарушений кровообращения в данном случае направлена на патогенетически значимые нарушения. Возможность коррекции нарушений кровообращения цитиколином, при ее подтверждении, может открыть перспективы для расширения терапии сосудистых заболеваний. Существенное снижение гемолиза эритроцитов под влиянием цитиколина позволяет предполагать возможность его использования в терапии соматических и инфекционных патологий, сопровождающихся гемолизом и цитолизом клеток.

В течение нескольких десятилетий цитиколин активно используется для борьбы с когнитивными нарушениями различного генеза, включая сосудистые формы деменции и болезнь Альцгеймера, для терапии пациентов, перенесших инсульт и черепно-мозговую травму. В настоящее время опубликовано несколько сотен исследовательских работ, анализирующих действие цитиколина у пациентов и в экспериментальных моделях. Цитиколин снижает проницаемость микрососудов, усиливает мозговую кровоток, митохондриальное дыхание клеток мозга, синтез АТФ, способствует восстановлению гематоэнцефалического

барьера и уменьшению отека мозга, уменьшению размера ишемических очагов, ингибирует апоптоз нейронов [44]. Применение цитиколина уменьшало гибель и усиливало репарацию центральных нейронов и периферических нервов, предотвращая возникновение невропатической боли [44, 45], усиливало раннюю ремиелинизацию, увеличивало количество олигодендроцитов. Испытания влияния цитиколина предлагают провести у пациентов с рассеянным склерозом [46]. Его успешное использование отмечают при лечении лицевого неврита, эпилепсии, головокружения, тяжелого депрессивного расстройства, шизофрении [44]. Цитиколин улучшает зрительные функции у пациентов с глаукомой и с амблиопией [47].

Заключение

Таким образом, экспозиция взвеси эритроцитов пациентов с проявлениями метаболического синдрома, реконвалесцентов COVID-19, с раствором препарата Ронцит в течение 30 мин *in vitro* привела к статистически значимому изменению уровней электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов: увеличению среднего диаметра клеток ($p=0,0003$), доли дискоцитов ($p=0,0004$), амплитуды деформации клеток на высоких частотах НПЭП ($p=0,000002$), емкости ($p=0,000007$), скорости движения эритроцитов к электродам ($p=0,003$), дипольного момента ($p=0,002$), поляризуемости на 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц ($p=0,000019$ и $p=0,0015$ соответственно), относительной поляризуемости ($p<0,05$) и, напротив, к снижению обобщенных жесткости ($p=0,000003$), вязкости ($p=0,000002$), электропроводности ($p<0,000001$), индексов агрегации ($p=0,00003$), деструкции на частотах 10^6 Гц ($p=0,003$), $0,5 \times 10^6$ Гц ($p=0,00002$), $0,1 \times 10^6$ Гц ($p<0,00001$), поляризуемости на низких частотах НПЭП ($p=0,02$). Под воздействием препарата произошло смещение равновесной частоты эритроцитов в низкочастотный диапазон по сравнению с начальными величинами ($p<0,0000001$). Выявленные изменения свидетельствуют о повышении поверхностного заряда эритроцитов, их способности к деформации, резистентности клеток под действием цитиколина.

Впервые обнаружен эффект цитиколина, улучшающий реологические свойства эритроцитов и уменьшающий выраженность гемолиза. Данный препарат следует считать перспективным для проведения клинического исследования по изучению коррекции нарушений кровообращения на микроциркуляторном уровне у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

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. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWN-2022-0024, FWN-2023-0003.

Funding source. The study was carried out as a part of the state assignment within the framework of budget themes FWN-2022-0024, FWN-2023-0003.

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.

Соответствие принципам этики. Проведение работы одобрено Комитетом биомедицинской этики НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол №23 от 26.05.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (№23 dated May 26, 2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54. DOI:10.1038/s41579-020-00459-7
- Abdel-Gawad M, Zaghoul MS, Abd-Elsalam S, et al. Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2022;21(2):115-20. DOI:10.2174/1871523021666220328115818
- Böning D, Kuebler WM, Bloch W. The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;321(2):L349-57. DOI:10.1152/ajplung.00079.2021
- Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. DOI:10.26434/chemrxiv.11938173
- Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta.* 2020;508:98-102. DOI:10.1016/j.cca.2020.04.034
- Gérard D, Brahim SB, Lesesve JF, Perrin J. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? *Br J Haematol.* 2021;192(2):230. DOI:10.1111/bjh.17127
- Gagiannis D, Umatham VG, Bloch W, et al. Antemortem vs Postmortem Histopathologic and Ultrastructural Findings in Paired Transbronchial Biopsy Specimens and Lung Autopsy Samples From Three Patients With Confirmed SARS-CoV-2. *Am J Clin Pathol.* 2022;157(1):54-63. DOI:10.1093/ajcp/aqab087
- Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J.* 2021;120(14):2838-47. DOI:10.1016/j.bpj.2021.05.025
- Renoux C, Fort R, Nader E, et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *Br J Haematol.* 2021;192(4):e108-11. DOI:10.1111/bjh.17306
- Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4455-69. DOI:10.1021/acs.jproteome.0c00606
- McMahon TJ. Red Blood Cell Deformability, Vasoactive Mediators, and Adhesion. *Front Physiol.* 2019;10:1417. DOI:10.3389/fphys.2019.01417
- Barshtein G, Gural A, Arbell D, et al. Red Blood Cell Deformability Is Expressed by a Set of Interrelated Membrane Proteins. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12755. DOI:10.3390/ijms241612755
- D'Alessandro A, Anastasiadi AT, Tzounakas VL, et al. Red Blood Cell Metabolism In Vivo and In Vitro. *Metabolites.* 2023;13(7):793. DOI:10.3390/metabo13070793
- Kobayashi J, Ohtake K, Murata I, Sonoda K. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress. *Nitric Oxide.* 2022;129:25-9. DOI:10.1016/j.niox.2022.09.004
- Russo A, Tellone E, Barreca D, et al. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2171. DOI:10.3390/ijms23042171
- Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов. *Трудный пациент.* 2009;7(11):26-32 [Afanasyev VV. Clinical application of citicoline and its role in homeostasis of cell membranes of neurons and effector organs. *A Difficult Patient.* 2009;7(11):26-32 (in Russian)].
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). Утв. Министерством здравоохранения РФ. М., 2020. Режим доступа: https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf. Ссылка активна на 10.12.2022 [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 7 (03.06.2020). Utv. Ministerstvom zdoravookhraneniya RF. Moscow, 2020. Available at: https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf. Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
- Генералов В.М., Кручинина М.В., Громов А.А., Шувалов Г.В. Диэлектрофорез в биологии и медицине: учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2017. [Generalov VM, Kruchinina MV,

- Gromov AA, Shuvalov GV. Dielektroforez v biologii i meditsine: uchebnoe posobie. Novosibirsk: Izd-vo NGTU, 2017 (in Russian)].
19. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Громов А.А., и др. Острое воздействие этанола на эритроциты in vitro: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(12):122-34 [Kruchinina MV, Parulikova MV, Gromov AA, et al. Acute ethanol effect on erythrocytes in vitro: a new approach to differential diagnostics of fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):122-34 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134
 20. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., и др. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в эксперименте in vitro у пациентов с болезнью Крона в стадии обострения. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021;(12-2):72-84 [Kruchinina MV, Gromov AA, Generalov VM, et al. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in an in vitro experiment in patients with acute Crohn's disease. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;(12-2):72-84 (in Russian)]. DOI:10.37882/2223-2966.2021.12-2.06
 21. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинина Э.В. Действие цитофлавина на эритроциты пациентов, перенесших COVID-19, в условиях in vitro. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(10):14-25 [Kruchinina MV, Gromov AA, Generalov VM, Kruchinina EV. The effect of cytoflavin on the erythrocytes of patients who underwent COVID-19 in vitro. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(10):14-25 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2022-85-10-14-25
 22. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинина Э.В. Эритроциты: роль в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза. *Новосибирск: Офсет-ТМ, 2022* [Kruchinina MV, Gromov AA, Generalov VM, Kruchinina EV. Eritrotsity: rol' v razvitiy narushenii mikrotsirkulatsii i gemostaza. Novosibirsk: Ofset-TM, 2022 (in Russian)].
 23. Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2011;42(1 Suppl.):S36-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.605568
 24. Tran NKS, Trinh TA, Pyo J, et al. Neuroprotective Potential of Pyranocoumarins from *Angelica gigas* Nakai on Glutamate-Induced Hippocampal Cell Death. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(8):1651. DOI:10.3390/antiox12081651
 25. Huang Y, He Q, Zhan L. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(2):80-3 [Article in Chinese]. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.007
 26. Quinn PJ. The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes. *J Control Release*. 2012;160(2):158-63. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.12.029
 27. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023;11:1158198. DOI:10.3389/fchem.2023.1158198
 28. Roy P, Tomassoni D, Nittari G, et al. Effects of choline containing phospholipids on the neurovascular unit: A review. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:988759. DOI:10.3389/fncel.2022.988759
 29. El-Assaad F, Combes V, Grau GE, Jambou R. Potential efficacy of citicoline as adjunct therapy in treatment of cerebral malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):602-5. DOI:10.1128/AAC.02591-12
 30. Drescher S, van Hoogevest P. The Phospholipid Research Center: Current Research in Phospholipids and Their Use in Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1235. DOI:10.3390/pharmaceutics12121235
 31. Wahhab IAA, Sarmad NG, Kadhim HA. Assessment of RBCs membrane protective activity of citicoline and eicosapentanoic-decosahexanoic acid in osmotic fragility model. *Al-Qadisiya Medical Journal*. 2014;10(18):118-21.
 32. Pathan AB, Dojjad RC, Baraskar SS, et al. Therapeutic Applications of Citicoline and Methylcobalamin Combination. *Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals*. 2012;2(3):242-9.
 33. De Almeida JP, Saldanha C. Nonneuronal cholinergic system in human erythrocytes: biological role and clinical relevance. *J Membr Biol*. 2010;234(3):227-34. DOI:10.1007/s00232-010-9250-9
 34. Trivedi G, Inoue D, Chen C, et al. Muscarinic acetylcholine receptor regulates self-renewal of early erythroid progenitors. *Sci Transl Med*. 2019;11(511):eaaw3781. DOI:10.1126/scitranslmed.aaw3781
 35. Gupta S, Belle VS, Kumbharakeri Rajashekhar R, et al. Correlation of Red Blood Cell Acetylcholinesterase Enzyme Activity with Various RBC Indices. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(4):445-9. DOI:10.1007/s12291-017-0691-0
 36. Carvalho FA, Mesquita R, Martins-Silva J, Saldanha C. Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels. *J Appl Toxicol*. 2004;24(6):419-27. DOI:10.1002/jat.993
 37. Teixeira P, Duro N, Napoleão P, Saldanha C. Acetylcholinesterase conformational states influence nitric oxide mobilization in the erythrocyte. *J Membr Biol*. 2015;248(2):349-54. DOI:10.1007/s00232-015-9776-y
 38. Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Теплый Д.Л. Адreno-, холинореактивность эритроцитов и оценка их сопряженности с показателями свободнорадикального баланса крови у нелинейных крыс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(4):37-45 [Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Teply DL. Adreno- and cholinoreactivity of erythrocytes and estimation of their conjugation with parameters of free radical balance of blood in non-linear rats. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(4):37-45 (in Russian)]. DOI:10.15372/SSMJ20190405
 39. Стрельникова А.И., Циркин В.И., Крысова А.В., и др. М-холинореактивность эритроцитов небеременных и беременных женщин, определяемая по изменению скорости агглютинации эритроцитов под влиянием ацетилхолина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;154(8):140-3 [Strelnikova AI, Tsikin VI, Krysova AB, et al. M-holinoreactivity of erythrocytes of non-pregnant and pregnant women, determined by the change in the rate of agglutination of erythrocytes under the influence of acetylcholine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;154(8):140-3 (in Russian)].
 40. Zyubanova IV, Falkovskaya AYU, Mordovin VF, et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32-9 [Article in English, English]. DOI:10.18087/cardio.2021.8.n1556
 41. Diederich L, Suvorova T, Sansone R, et al. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Front Physiol*. 2018;9:332. DOI:10.3389/fphys.2018.00332
 42. Peleli M, Bibli SI, Li Z, et al. Cardiovascular phenotype of mice lacking 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. *Biochem Pharmacol*. 2020;176:113833. DOI:10.1016/j.bcp.2020.113833
 43. Szabo C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(1):C3-15. DOI:10.1152/ajpcell.00282.2016
 44. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(s05):S1-89 [Article in English, Spanish]. DOI:10.33588/rn.75s05.2022311
 45. Samadian H, Ehterami A, Sarrafzadeh A, et al. Sophisticated polycaprolactone/gelatin nanofibrous nerve guided conduit containing platelet-rich plasma and citicoline for peripheral nerve regeneration: In vitro and in vivo study. *Int J Biol Macromol*. 2020;150:380-8. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.102
 46. Gudi V, Schäfer N, Gingele S, et al. Regenerative effects of CDP-choline: a dose-dependent study in the toxic cuprizone model of de- and remyelination. *Pharmaceutics (Basel)*. 2021;14(11):1156. DOI:10.3390/ph14111156
 47. Rossi GCM, Rolle T, De Silvestri A, et al. Multicenter, prospective, randomized, single blind, cross-over study on the effect of a fixed combination of citicoline 500 mg plus homotaurine 50 mg on pattern electroretinogram (PERG) in patients with open angle glaucoma on well controlled intraocular pressure. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:882335. DOI:10.3389/fmed.2022.882335

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU



Выбор патогенетической терапии для пациента с дорсалгией

П.Р. Камчатнов^{✉1,2}, Р.А. Черемин³, Л.А. Скипетрова³, А.В. Чугунов¹, С.В. Приказчиков⁴

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;

³ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Скелетно-мышечные болевые синдромы – одна из распространенных причин временной утраты трудоспособности, связанная со снижением качества жизни пациентов. Дорсалгия (ДА) – наиболее частая форма таких синдромов. В настоящее время в качестве одного из основных механизмов возникновения ДА рассматривается остеоартрит дугоотростчатых суставов. В статье рассматриваются основные причины развития ДА, отмечается важная роль воспалительного процесса в ее формировании. Обсуждаются вопросы лечения пациентов с ДА. Приводятся сведения об эффективности и безопасности применения препарата Найз® (нимесулид).

Ключевые слова: поясничная боль, воспаление, остеоартрит, скелетно-мышечные болевые синдромы, нимесулид, Найз, Найз Активгель, лечение

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В., Приказчиков С.В. Выбор патогенетической терапии для пациента с дорсалгией. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):775–782. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202285

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The choice of pathogenetic therapy for a patient with dorsalgia: A review

Pavel R. Kamchatnov^{✉1,2}, Roman A. Cheremin³, Liudmila A. Skipetrova³, Alexandr V. Chugunov¹, Sergei V. Prikazchikov⁴

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

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Center for the Dissemination of Speech and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

⁴Scientific Research Institute of Health and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Musculoskeletal pain syndromes are one of the common causes of temporary disability associated with a decrease in the quality of life of patients. Dorsalgia (DA) is the most common form of these syndromes. Currently, osteoarthritis of the facet joints has been replaced as one of the main mechanisms for the occurrence of DA. The article discusses the main causes of DA development, important inflammatory processes in its symptoms. The issues of treatment of patients with DA are discussed. Information about the efficacy and safety of the use of Nise® (nimesulide) is given.

Keywords: low back pain, inflammation, osteoarthritis, musculoskeletal pain syndromes, nimesulide, Nise, Nise Activegel, treatment

For citation: Kamchatnov PR, Cheremin RA, Skipetrova LA, Chugunov AV, Prikazchikov SV. The choice of pathogenetic therapy for a patient with dorsalgia: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):775–782. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202285

Дорсалгия (ДА) – скелетно-мышечный болевой синдром (БС), широко распространенный в популяции, связанный со значительными ограничениями в повседневной активности пациентов и снижением качества их жизни. Считается, что ДА представляет одну из наиболее частых

причин обращения за медицинской помощью [1]. ДА является одной из наиболее распространенных причин временной утраты трудоспособности и количества лет, прожитых с заболеванием [2]. Совершенствование современных способов диагностики и лечения пациентов с ДА не привело к

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Черемин Роман Авенирович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ЦПРИН. ORCID: 0000-0001-6018-6327

Скипетрова Людмила Александровна – зам. глав. врача ГБУЗ ЦПРИН. E-mail: lski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6019-4981

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7700-884X

Приказчиков Сергей Владимирович – гл. специалист организационно-методического отд. по неврологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0009-0009-7475-2743

✉ Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Buyanov City Clinical Hospital. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Roman A. Cheremin – Cand. Sci. (Med.), Center for the Dissemination of Speech and Neurorehabilitation. ORCID: 0000-0001-6018-6327

Liudmila A. Skipetrova – Deputy Chief doctor, Center for the Dissemination of Speech and Neurorehabilitation. E-mail: lski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6019-4981

Alexandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7700-884X

Sergei V. Prikazchikov – Chief Specialist, Scientific Research Institute of Health and Medical Management. ORCID: 0009-0009-7475-2743

существенному уменьшению числа пациентов и снижению материальных затрат, связанных с данным состоянием, что требует разработки новых терапевтических подходов.

Основные причины возникновения ДА

Существующие в настоящее время данные позволяют рассматривать острую ДА как скелетно-мышечный БС, который в ряде случаев сопровождается локальным мышечным напряжением с ограничением объема активных движений и изменением осанки. В подавляющем большинстве случаев в основе развития БС при острой ДА лежит локальный процесс воспаления. Как справедливо признается большинством исследователей, в реальных условиях далеко не всегда возможно установить истинную причину имеющегося БС и выделить наиболее значимый патогенетический механизм его формирования. В значительной степени именно этим обусловлено появление самого термина «дорсалгия», обеспечивающего выявление наиболее характерных для данного состояния клинических проявлений (боли в спине), но не возможных причин ее появления. Такого рода подход может быть актуальным на сегодняшний день при отсутствии доступных для широкого применения методов диагностики причин боли, а также сочетании у одного пациента нескольких возможных источников БС. Вполне вероятно, что расширение диагностического инструментария в последующем сможет обеспечить качество установления причин и характера заболевания за счет использования визуализационных и биохимических маркеров.

В клинической практике широко применяется термин «неспецифическая боль в спине». Несомненным его достоинством является возможность отграничить истинно скелетно-мышечные синдромы, для устранения которых применяются в целом сопоставимые терапевтические подходы. Это создает несомненные удобства для ведения пациентов с ДА врачами общей практики, специалистами семейной медицины. Установление «неспецифического» характера ДА подразумевает исключение достаточно широкого спектра патологических состояний, одним из проявлений которых может являться боль в спине, однако требующих специфического лечения (травма позвоночника, первичные и метастатические новообразования, воспалительные заболевания, в том числе туберкулез). С другой стороны, значимым недостатком этого термина является невозможность точно определения причины и источника БС.

Одной из наиболее частых причин возникновения ДА на сегодняшний день считается остеоартрит (ОА) унковертебральных (дугоотростчатых) суставов. В целом на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с ОА различной локализации [3]. В этой связи широко обсуждаются вопросы оперативного лечения пациентов с поражением крупных суставов (коленные, тазобедренные), возможности применения иммуноактивных препаратов. Авторы исследования также отмечают значимость проблемы ОА суставов позвоночника. Имеются убедительные подтверждения роли ОА унковертебральных суставов в формировании ДА. В результате клинических и секционных исследований установлена высокая частота ОА унковертебральных суставов, отмечена возможная связь их изменений с БС при ДА [4, 5].

Показано, что ОА представляет собой прогрессирующий патологический процесс, течение которого характеризуется чередованием периодов активации воспалительного процесса и формированием дегенеративного поражения хрящевой ткани [6]. Результаты экспериментальных исследований, которые проведены с оценкой объема хрящевой ткани и особенностей ее структуры, показали, что на ранних стадиях развития ОА имеет место увеличение объема хрящевой ткани, связанное в первую очередь с ее отеком [7].

Структурные изменения костной и хрящевой ткани при ОА дугоотростчатых суставов, выявляемые при использовании радиологических методов (рентгеновская компьютерная томография – КТ, рентгенография) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), подробно описаны, хорошо систематизированы, широко используются в повседневной клинической практике. Применение методов визуализации позволяет выявить изменения суставов, оценить степень их выраженности и в ряде случаев обеспечивает возможность установления причины БС при ДА. Особый интерес как исследователей, так и клиницистов вызывает возможность выявления при использовании современных диагностических инструментов признаков компрессии медиальной ветви нерва, которая зачастую является основной причиной специфического БС при изменении фасеточных суставов.

В то же время исключительное значение для понимания причин ДА, в частности установления роли воспалительного процесса, имеют методы визуализации с использованием радиофармпрепаратов. Так, интересные результаты получены при использовании однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) – метода, который обладает очень высокой чувствительностью в отношении выявления очага воспаления, в том числе при ОА и воспалении [6]. К сожалению, ОФЭКТ обладает низкой специфичностью в отношении выявления данного процесса, в связи с чем у многих пациентов с положительными результатами визуализации (накопление радиофармпрепарата в области воспаления) отсутствуют клинические проявления поражения сустава в виде БС. Вследствие этого, а также достаточно высокой стоимости и трудоемкости исследования ОФЭКТ не рекомендована в качестве рутинного метода диагностики ОА и установления причины развития ДА.

Несомненным достоинством исследований, проведенных при помощи ОФЭКТ, является установление у значительной части пациентов признаков острого воспалительного процесса (что крайне сложно сделать при использовании радиологических методов диагностики или МРТ) [8]. Основным результатом данных исследований оказалось выявление значительного усиления локального кровотока, что является отражением повышенной потребности в кислороде и глюкозе для реализации воспалительного процесса. Показано, что применение ОФЭКТ в комбинации с рентгеновской КТ обладает способностью точно локализовать сустав с наиболее активными воспалительными изменениями, что может обеспечить значительное повышение качества диагностики и лечения пациентов (в частности, в отношении применения методов локального введения лекарственных препаратов при лечении больных с фасеточным синдромом) [9].

Наличие структурных признаков воспалительного поражения дугоотростчатых суставов подтверждено и результатами биохимических исследований, в ходе которых установлено повышение содержания в периферических суставах и суставных тканях таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-1 β , 6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Значимость установления этих фактов состоит в том, что позволяет объяснить возникновение боли, исходящей из дугоотростчатого сустава, местными изменениями в синовиальной оболочке (вследствие раздражения локальных нервных окончаний) без вовлечения в патологический процесс суставной сумки [10]. В этой ситуации эффективность различных методов денервации суставов может оказаться недостаточно эффективной, и улучшение может быть достигнуто за счет применения препаратов с выраженным противовоспалительным действием. Более того, в ряде случаев наличие локального повышения концентрации провоспалительных цитокинов способно объяснить не только причины БС, но и недостаточную эффективность проведенной денервации. В дополнение к суставной капсуле в синовиальной оболочке также имеются нервные волокна. Также

показано, что активация воспалительного процесса сопровождается активным локальным неангиогенезом, способным поддерживать воспаление и персистенцию БС. Наряду с увеличением содержания фактора роста нервов это может вести не только к формированию ноцицептивного БС, связанного с воспалением, но и изменению структуры периферической нервной системы. В свою очередь, это способно вызывать стойкую стимуляцию афферентных путей проведения болевой чувствительности и поддержание болевых ощущений [11]. Подтверждением такой возможности перестройки нервной ткани может служить значительное усиление экспрессии рецепторов ФНО- α в нейронах ганглиев заднего корешка, иннервирующих соответствующий пораженный дугоотростчатый сустав [12].

Не менее интересные результаты получены и при проведении радионуклидной скintiграфии костей с использованием бисфосфонатов, меченных препаратами технеция ^{99m}Tc [13]. Авторы исследования смогли не только установить связанную с процессом воспаления гиперемию, но и продемонстрировать структурные изменения синовиальной оболочки, а также повышение активности остеобластов. Указанные изменения свидетельствуют о наличии выраженных изменений, связанных с ремоделированием костной ткани, что может иметь существенное прогностическое значение, позволяя предположить последующее формирование в области поражения остеофитов [9].

На сегодняшний день не получено однозначного объяснения феномена формирования остеофитов, хотя имеются основания предполагать компенсаторный характер такой реакции соединительной ткани на воспаление. Происходящие изменения могут быть направлены на обеспечение морфологической целостности выстилки суставной поверхности и поддержание ее функциональных свойств. В дальнейшем по мере снижения активности острого воспалительного процесса наблюдаются истончение хряща, нарушение структуры хрящевой ткани и преобладание дегенеративных изменений [14]. Одновременно возможно возникновение и прогрессирование изменений связочного аппарата. В этой связи несомненный интерес представляют результаты исследований, которые продемонстрировали развитие остеопении периартикулярной костной ткани уже на ранних стадиях ОА, предшествующих процессам остеосклероза [15]. Наряду с этим даже при умеренно выраженных явлениях ОА наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани. Выявление этого состояния может иметь определенную диагностическую значимость, позволяет оценить выраженность патологического процесса и эффективность проводимой терапии [14].

Причиной развития ДА также могут быть изменения замыкающих пластинок позвонков и межпозвонковых дисков (МПД). На протяжении длительного периода времени изменения МПД рассматривались только в контексте компрессии спинальных корешков, при этом выполнение диагностических мероприятий сводилось, по сути дела, к поиску диско-радикулярного конфликта. Отсутствие механического воздействия грыжи МПД на невральные структуры представлялось важным свидетельством отсутствия связи выявленной грыжи и возникновения ДА. Напротив, выявление грыжи МПД, в особенности крупной, без учета особенностей клинической картины нередко приводило к проведению оперативного вмешательства по ее удалению. Несмотря на технически безукоризненно выполненное вмешательство, у определенной части пациентов БС оставался прежней выраженности или уменьшался незначительно, что привело к появлению термина «синдром неудачной операции на позвоночнике» (синдром оперированного позвоночника) [16, 17].

На протяжении последних лет получены исключительно ценные сведения о формировании локального воспалительного процесса в области измененных позвонков и МПД. Так, при исследовании материала МПД, полученного

при оперативном лечении пациентов с поражением шейного или пояснично-крестцового отделов позвоночника ($n=45$), установлено, что в МПД оказалось увеличено содержание макрофагов, при этом у значительной части пациентов имело место увеличение экспрессии М2-фенотипа, что свидетельствовало о повышении локальной противовоспалительной активности [18]. Одновременно авторы отметили увеличение продукции оксида азота. Общее количество макрофагов статистически значимо коррелировало с выраженностью изменений замыкательных пластинок, оцениваемой в соответствии со шкалой Модика. Полученные результаты позволили подтвердить наличие воспалительного компонента возникновения ДА и радикулопатии и явились основанием для продолжения исследований, направленных на уточнение роли воспаления в данной клинической ситуации.

Инфильтрация поврежденной ткани МПД является ожидаемой реакцией, цель которой – устранение поврежденных клеток и некротического материала за счет процессов фагоцитоза и стимуляции процессов репарации [19]. Если процесс носит самоограничивающийся характер, течение заболевания приобретает благоприятный характер, и через некоторое время (4–8 мес) наблюдается полное исчезновение грыжи МПД и купирование БС. С другой стороны, активированные лейкоциты являются источником образования большого количества провоспалительных цитокинов, которые способны поддерживать процессы локального воспаления, стимулируют в области поражения неангиогенез, образование новых отростков чувствительных нейронов, способствующих увеличению рецепторного поля, а также сенситизации нейронов заднего корешка и изменению функционального состояния заднего рога [20]. Совокупность указанных изменений приводит не к устранению очага поражения и выздоровлению, а напротив, дальнейшему изменению тканей и персистенции БС. Примечательно, что в данной ситуации имеются предпосылки формирования уже нейропатического БС, в основе которого лежит воспалительный процесс.

Местные изменения МПД могут сопровождаться и генерализованной воспалительной реакцией организма. Так, ценные результаты получены при выполнении клинического исследования в группе молодых пациентов, страдающих ДА, которым проведено оперативное лечение (дискэктомия) по поводу грыжи МПД [21]. В ткани полученного материала МПД и периферической крови проводилось определение концентрации провоспалительных цитокинов и соответствующих им мРНК, выраженность изменений МПД оценивалась по результатам МРТ по классификации Модика. Авторами установлено повышение экспрессии в ткани МПД ФНО- α и ИЛ-17 ($p<0,01$). Имела место тесная статистически значимая корреляционная связь уровня указанных провоспалительных цитокинов и тяжести поражения МПД ($r=0,301$ и $0,37$; $p<0,05$). Одновременно наблюдалась системная реакция: в лейкоцитах имело место повышение экспрессии ИЛ-1 β и 6 по сравнению со здоровыми добровольцами ($p<0,01$), а концентрация ИЛ-6 имела отрицательную корреляционную связь с выраженностью дегенеративных изменений позвонков ($r=-0,31$; $p<0,05$); концентрация в сыворотке крови ИЛ-17 была тесно связана с наличием грыжи МПД в комбинации с эрозией замыкательных пластинок позвонков ($r=0,401$; $p<0,05$). Как оказалось, концентрация эндотелиального ростового фактора А в МПД и лейкоцитах имела статистически значимую обратную корреляционную связь с выраженностью дегенеративного поражения МПД ($r=-0,85$; $p<0,001$). Указанная зависимость свидетельствовала о снижении активности неангиогенеза и уменьшении васкуляризации по мере прогрессирования дегенеративного процесса. Обнаруженные изменения свидетельствуют о роли местного воспаления низкой интенсивности, связанного

с усилением васкуляризации МПД на ранних стадиях его поражения и процессами реактивного воспаления тел позвонков. Результаты исследования подтверждают роль воспалительных процессов в МПД и, вероятно, прилежащих тканях в формировании ДА. Кроме того, имеются основания предполагать стадийность течения патологического процесса, о чем свидетельствует изменение синтеза эндотелиального ростового фактора А. Полученные данные могут служить основанием для создания новых подходов к проведению противовоспалительной и репаративной терапии, направленность которой может определяться в зависимости от стадии патологического процесса и выраженности дегенеративного поражения МПД.

Основные направления лечения пациентов с ДА

Ключевой задачей лечения пациента с острой или подострой ДА представляется не просто купирование БС, а возвращение пациента к уровню повседневной активности, максимально близкому к исходному. Такой подход позволяет обеспечить вовлечение самого пациента в реабилитационные мероприятия, сокращение сроков временной нетрудоспособности и снижение риска формирования длительной нетрудоспособности, что в итоге способно привести к восстановлению сниженного вследствие заболевания качества жизни. Для лечения больных с ДА целесообразно применение разнообразных нелекарственных методов лечения, включая различные модальности рефлексотерапии, воздействие физических факторов (ультразвук, электрический ток), мануальную терапию [22, 23]. Обязательным, наряду с применением различных методов физиотерапии, является проведение лечебной гимнастики, желательна максимально индивидуализированная с учетом характера БС, выраженности структурных и функциональных изменений позвоночника, степени подготовленности к занятиям самого пациента [24]. В случае формирования хронического БС, повышенного риска его развития (рецидивирующая ДА, сопутствующие эмоциональные нарушения, диссоматические расстройства) хорошо зарекомендовало себя применение когнитивно-поведенческой терапии [25].

Основным направлением лекарственной терапии пациентов с ДА является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В основе фармакологических эффектов НПВП лежит их способность ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2-го типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно), обеспечивающих метаболизм арахидоновой кислоты. Назначение НПВП угнетает синтез простагландинов и некоторых других медиаторов воспаления, приводит к снижению чувствительности ноцицепторов к гистамину, брадикинину, оксиду азота, накапливающимся в тканях при воспалении. Исходя из имеющихся на сегодняшний день сведений о роли воспаления в формировании клинических проявлений ДА, важным фактором, определяющим выбор того или иного НПВП, является способность препарата не только устранять болевые ощущения, но и оказывать противовоспалительное действие. Вполне вероятно, что дальнейшие исследования позволят установить прогностические маркеры эффективности этого класса препаратов у конкретного пациента. Помимо достижения обезболивающего и противовоспалительного эффектов при назначении НПВП особого внимания требует обеспечение безопасности лечебного процесса [26, 27]. Особенности фармакологических эффектов данного класса препаратов способны вызвать поражения ряда органов и систем организма (ультцерогенный и гепатотоксический эффекты, негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему и гемостаз) или привести к ухудшению течения имеющихся у больного заболеваний, в том числе не диагностированных ранее [28]. Тщательный выбор препарата с оптимальным для конкретного пациента соотношением противовоспалительного и противовоспалительного эффектов, учет факторов риска

развития нежелательных явлений (НЯ) и лекарственных взаимодействий в случае, если имеется необходимость применения лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, позволяют добиться эффективности и безопасности лечения.

Следует отметить, что на протяжении последних лет имеет место тенденция к снижению частоты применения НПВП при лечении пациентов с некоторыми скелетно-мышечными БС, в частности обусловленными ОА. Так, проанализированы результаты 51 исследования, результаты опубликованы в период с 1989 по 2022 г.; в исследованиях в общей сложности приняли участие 6 494 509 пациентов, средний возраст участников составил 64,7 года (95% доверительный интервал – ДИ 62,4–67,0) [29]. Основная часть исследований проведена в странах Европы и Центральной Азии (23 исследования) и Северной Америки (12 исследований). Большинство (75%) исследований оценены как имеющие низкий риск системной ошибки. Неоднородность устранена путем исключения из анализа исследований с высоким риском предвзятости с целью достижения объективности объединенной оценки назначения НПВП пациентам с ОА. Метарегрессионный анализ позволил установить, что назначение НПВП связано со временем проведения исследования (на протяжении периода анализа отмечено снижение количества назначений; $p=0,05$) и географическим регионом (данные препараты чаще назначались в странах Европы и Центральной и Южной Азии, чем в Северной Америке; $p=0,03$). Связи с клиническими характеристиками пациентов не установлено. В определенной степени тенденция к снижению частоты назначения НПВП при ОА обусловлена применением новых поколений лекарственных препаратов для лечения пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями, широким применением новых стратегий ведения пациентов с хроническими БС (назначение антидепрессантов, противоэпилептических препаратов), активным применением нелекарственных методов лечения.

На протяжении длительного времени в клинической практике широко используется селективный ингибитор ЦОГ-2 Найз® (нимесулид) – широко применяемый специалистами различного профиля НПВП. Особенностью фармакологического эффекта препарата является способность подавлять синтез простагландинов, что наряду с минимальной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1, вероятно, обуславливает низкий риск поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [30]. Показана способность препарата замедлять синтез ФНО- α , ИЛ-1 β и 6, что может объяснить его мощный противовоспалительный эффект. Важным представляется отсутствие повреждающего воздействия нимесулида на хрящевую ткань, что наблюдается при применении некоторых других НПВП.

Эффективность применения нимесулида у пациентов с ДА изучена достаточно подробно. Как показали результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования, в ходе которого пациенты ($n=104$) основной группы на протяжении 10 сут получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки, а в группе сравнения – ибупрофен (600 мг 3 раза в сутки), нимесулид статистически значимо чаще позволял купировать ДА, сроки купирования БС оказались короче, пациенты реже нуждались в дополнительном приеме противовоспалительных препаратов [31]. Более быстрое купирование ДА у пациентов основной группы сопровождалось ранним возвращением к привычному уровню повседневной активности. Нетяжелые гастроинтестинальные НЯ реже регистрировались в основной группе (13 и 21% соответственно).

Имеется отечественный опыт оценки эффективности и безопасности применения нимесулида. Результаты открытого несравнительного исследования, в котором приняли участие 54 пациента с ДА, в том числе с корешковым син-

дромом, получавших нимесулид по 200 мг/сут на протяжении 10 сут, показали его значительную клиническую эффективность [32]. На фоне проводимой терапии имело место статистически значимое уменьшение выраженности БС как в состоянии покоя, так и при движении. Значительный противоболевой эффект регистрировался начиная с 5-х суток терапии, при последующем лечении его выраженность увеличивалась. Наряду с купированием ДА наблюдалось снижение интенсивности корешкового синдрома. Как продемонстрировали результаты анализа серии клинических исследований, применение нимесулида у больных с ДА различной локализации характеризуется эффективностью, обеспечивает раннее наступление противоболевого эффекта, что дает возможности для своевременного расширения двигательного режима и сокращает необходимость проведения длительной терапии [33].

Многолетний опыт применения нимесулида в клинической практике позволил накопить колоссальный материал, позволяющий объективно оценить его эффективность и безопасность. Необходимо отметить, что нимесулид является одним из наиболее часто назначаемых в государствах Евросоюза представителем НПВП. Широко распространено его назначение пациентам пожилого и старческого возраста, у которых имеются различные сопутствующие заболевания, вызывающие необходимость одновременного приема большого количества лекарственных препаратов. Как продемонстрировали результаты масштабного когортного исследования (511 989 пациентов в возрасте более 65 лет, проживающих в Италии), нимесулид и диклофенак оказались наиболее часто назначаемыми представителями НПВП (9,6 и 7,5% соответственно) [34]. Интересно, что суммарное число средних суточных доз нимесулида составило 10,6/1000 пациентов, что существенно превышало со-

ответствующий показатель для других НПВП. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о хорошей переносимости нимесулида, невысокой частоте НЯ, низком риске возникновения случаев лекарственных взаимодействий даже при лечении коморбидных пациентов.

Определенно интерес вызывает проблема гепатотоксичности нимесулида. В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах линии Вистар, показано, что применение нимесулида (100 мг на 1 кг в сутки *per os*) на протяжении 5 дней сопровождалось умеренным повышением активности аланин- и аспаргатаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, а также увеличением в плазме крови концентрации желчных кислот (ЖК) [35]. Исследование *in vitro* на гепатоцитах крысы продемонстрировало, что нимесулид и его активные метаболиты приводили к замедлению экскреции с желчью d8-таурохолевой кислоты. Данный эффект носил дозозависимый характер и свидетельствовал о подавлении активности транспортеров солей ЖК. Вероятно, снижение активности переносчиков ЖК вследствие применения нимесулида может быть одним из механизмов развития холестаза при назначении препарата.

Анализ сведений о применении нимесулида в клинической практике позволяет говорить об отличиях частоты случаев острой гепатотоксичности в различных популяциях. Оценке частоты случаев развития лекарственно-индуцированного поражения печени (англ.: drug induced liver injury – DILI) посвящен систематизированный обзор и метаанализ большого количества клинических исследований [36]. Всего проанализировано 6914 публикаций, в которых рассматривались различные вопросы эпидемиологии DILI, из которых в полной мере соответствовали установ-

ленным критериям для включения в систематизированный обзор 16 (26 069 пациентов), выполненных в государствах Европы и Северной Америки, и 12 (33 294 пациента) – в государствах Азии. Оказалось, что в азиатских популяциях случаи DILI наиболее часто связаны с приемом противотуберкулезных препаратов (26,6%), средств народной медицины (25,3%) и антибиотиков (15,7%), а в европейских и североамериканских популяциях развитие DILI оказалось ассоциировано с приемом антибиотиков (34,9%), препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (17,3%) и значительно реже – НПВП (12,5%). Суммарная распространенность DILI на фоне применения нимесулида составила 3,5% (ДИ 1,6–8,2), ибупрофена – 2,9% (ДИ 0,0–10,1). Для сравнения: при применении комбинации Амоксициллина и клавуланата данный показатель оказался существенно выше и составил 25,4% (ДИ 8,3–47,7).

Истинное представление о реальной гепатотоксичности нимесулида позволили получить результаты метаанализа, в который включены 265 публикаций из индексируемых в наиболее представительных медицинских базах данных (Cochrane, PubMed, EMBASE, Research Information Sharing Service и ClinicalTrials.gov, глубина поиска составила 19 лет). Из общего числа работ для анализа отобраны 25 публикаций, которые в полной мере соответствовали цели исследования [37]. Оказалось, что в итоге выявлены 33 случая острой гепатотоксичности, которые зарегистрированы в 12 государствах. Следует отметить, что в 2/3 указанных наблюдений существовала установленная связь риска поражения печени и сроков проводимой терапии. Также установлено, что осложнения имели место преимущественно у женщин. По мнению авторов исследования, относительно небольшое число выявленных случаев поражения печени на фоне приема нимесулида требует проведения дальнейших исследований, в том числе с учетом генетических особенностей пациентов. Результаты выполненного Европейским медицинским агентством (включены сведения из 54 специализированных центров трансплантации печени) исследования SALT (Study of Acute Liver Transplant) показали, что распространенность случаев острой печеночной недостаточности на фоне применения диклофенака составила 3,3 случая на 1 млн принимавших препарат, нимесулида – 5,9, тогда как ибупрофена и ацетаминофена – 8,2 и 9,8 случаев соответственно [38]. Таким образом, суммарная распространенность случаев острой гепатотоксичности при приеме нимесулида составила 35,2, кетопрофена – 25,2, диклофенака – 39,2, ибупрофена – 44,6 случая на 100 тыс. пациентов [36]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенного риска поражения печени при приеме нимесулида, который, однако, существенно не отличается от такового при назначении других НПВП и существенно ниже, чем при применении ацетаминофена.

Отличительной особенностью профиля НЯ при приеме нимесулида является низкий риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препарат характеризуется средним уровнем риска развития таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация стенки желудка, желудочное кровотечение. Кроме того, имеются сведения о том, что применение нимесулида не только не связано с повышением риска развития язвы желудка, но, напротив, оказывает определенный защитный эффект в отношении возникновения НПВП-индуцированной язвы желудка [39]. Вероятно, такой эффект нимесулида может быть связан с угнетением активности фосфолипазы А₂, взаимодействием с аденозиновыми рецепторами типа А_{2А}, снижением образования нейтрофилами лейкотриенов [40], хотя возможны и другие механизмы реализации данного эффекта.

Низкий риск гастроинтестинальных НЯ вследствие приема нимесулида подтвержден результатами клини-

ческих исследований. В частности, при наблюдении за 122 больными (42–64 года) с ОА различной локализации и хроническим гастритом, которые получали нимесулид (150,3±14,91 мг/сут) или мелоксикам (12,5±1,39 мг/сут), установлено, что ни у одного из них не развилось ни одного случая серьезных гастроинтестинальных НЯ [41]. Интересно, что прием обоих препаратов сопровождался появлением субъективной симптоматики в виде диспептических нарушений, ощущения тяжести в животе и пр.

Для проведения метаанализа и систематизированного обзора, посвященных изучению риска поражения ЖКТ на фоне применения различных НПВП, из 2984 релевантных публикаций для итогового анализа отобрано 28 работ [42]. Оказалось, что прием нимесулида был связан с низким риском развития гастроинтестинальных НЯ, при этом вероятность их развития оказалась статистически значимо ниже, чем при применении других широко используемых НПВП. Также отмечено, что риск поражения слизистой оболочки желудка носил дозозависимый эффект, увеличивался при длительном приеме препарата и его назначении в высоких суточных дозах. Результаты проведенного в России исследования безопасности длительного (12 мес) лечения нимесулидом также показали низкую частоту развития серьезных НЯ [43].

Прогнозирование вероятности развития НЯ со стороны ЖКТ на фоне применения НПВП возможно при учете имеющихся факторов риска, к которым относятся диагностированное ранее поражение слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием препаратов, обладающих ulcerогенным эффектом, курение. Снижение риска гастроинтестинальных НЯ возможно при одновременном назначении гастропротекторов. Описания случаев лекарственных взаимодействий нимесулида и гастропротекторов не опубликовано.

Применение, в особенности длительное, ряда НПВП способно повышать риск развития сердечно-сосудистых событий, в том числе артериального тромбоза. Нимесулид не оказывает клинически значимых негативных эффектов на состояние сердечно-сосудистой системы и систему гемостаза [44]. Изучению связи приема НПВП и риска развития острого коронарного синдрома/инфаркта миокарда (ИМ) посвящено масштабное контролируемое исследование, в основу которого положен анализ электронных медицинских карт пациентов из ряда стран Евросоюза [45]. В группу исследования включены пациенты старше 18 лет, которые впервые начали прием одного из 28 НПВП в период 1999–2011 гг. Группу сравнения составили респонденты, отобранные по принципу «случай-контроль» по возрастно-половому составу и времени проведения лечения. Оказалось, что среди 8,5 млн включенных в исследование респондентов у 79 553 зарегистрирован острый ИМ. Прием нимесулида (n=1652) оказался в наименьшей степени по сравнению с другими препаратами связан с повышением риска развития острого коронарного синдрома/острого ИМ. Безопасность применения нимесулида была сопоставимой с таковой при назначении напроксена (рассматривается как НПВП с минимальным риском развития тромботических событий и острого коронарного синдрома). Также оценивалась возможная связь назначения НПВП и риска развития ишемического инсульта (ИИ) [46]. Данные анализа сведений из электронных медицинских карт 4 593 778 больных (49 170 перенесли ИИ) показали, что нимесулид – безопасный в отношении развития острой церебральной ишемии препарат, его прием ассоциирован с умеренным повышением риска острых цереброваскулярных заболеваний. Ограничением является отсутствие учета патогенетического подтипа ИИ, в связи с чем трудно оценить конкретные механизмы повышения риска его развития при применении различных НПВП.

Применение нимесулида не связано с воздействием на уровень артериального давления (АД). Результаты клинических исследований показали, что его прием не приводит к повышению АД даже у пациентов с артериальной гипертензией [38]. В связи с этим назначение нимесулида не требует дополнительного контроля АД и коррекции режима антигипертензивной терапии.

У определенной части пациентов с ДА достаточно эффективным может быть применение трансдермальной формы нимесулида – Найз® Активгель. Его применение может быть полезным для пациентов с выраженным локальным БС при назначении наряду с пероральной формой препарата Найз®. Найз® Активгель характеризуется хорошей переносимостью. Его применение не сопровождается значимым повышением концентрации в крови нимесулида, в связи с чем исключается риск системного воздействия препарата и развития НЯ. Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата является весьма эффективным дополнительным методом лечения, а в ряде случаев имеет некоторые преимущества перед пероральной формой НПВП. Важной особенностью трансдермального введения препарата является отсутствие вероятности его метаболизма в ЖКТ, благодаря чему удается в значительной степени уменьшить дозу вводимого в организм препарата и снизить лекарственную нагрузку на организм. Благодаря такому способу доставки лекарственного средства удается добиться терапевтического эффекта за счет создания эффективной местной концентрации препарата непосредственно в области локального воспаления или травмы [47].

Найз® Активгель является новой лекарственной формой нимесулида для местного применения, эффективного при многих воспалительных заболеваниях, мышечно-скелетных заболеваниях, в том числе и при поясничной боли. В состав препарата Найз® Активгель, помимо основного действующего вещества нимесулида, входит в том числе вспомогательное вещество диметилсульфоксид (ДМСО). Димексид является мощным проводником, который способствует более активному проникновению нимесулида через кожу и подлежащие ткани, непосредственно к очагу боли и воспаления. Кроме того, сам по себе димексид также оказывает противовоспалительное, противомикробное и обезболивающее действия. Найз® Активгель предназначен для наружного применения. Гель наносится на очищенную и сухую кожу равномерным тонким слоем на место поражения, 3–4 раза в день. Не следует интенсивно втирать гель или применять его под окклюзионную повязку*. Найз® Активгель может применяться как в режиме монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии к системному применению НПВП.

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. Статья опубликована при поддержке компании «Dr. Reddy's Laboratories», что не повлияло на результаты и собственное мнение авторов.

Funding source. The article was supported by Dr. Reddy's Laboratories, which did not affect the results and the authors' opinion.

Литература/References

- de Luca K, Tavares P, Yang H, et al. Spinal Pain, Chronic Health Conditions and Health Behaviors: Data from the 2016–2018 National Health Interview Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(7):5369. DOI:10.3390/ijerph20075369
- Zemedikun D, Kigozi J, Wynne-Jones G, et al. Methodological considerations in the assessment of direct and indirect costs of back pain: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251406. DOI:10.1371/journal.pone.0251406
- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172–83. DOI:10.1002/art.42089
- Suri P, Hunter DJ, Rainville J, et al. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults. *Osteoart Cartil*. 2013;21(9):1199–206. DOI:10.1016/j.joca.2013.05.013
- Ko S, Vaccaro AR, Lee S, et al. The prevalence of lumbar spine facet joint osteoarthritis and its association with low back pain in selected Korean populations. *Clin Orthop Surg*. 2014;6(4):385–91. DOI:10.4055/cios.2014.6.4.385
- Du R, Xu G, Bai X, Li Z. Facet Joint Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Pain Res*. 2022;15:3689–710. DOI:10.2147/JPR.S389602
- Calvo E, Palacios I, Delgado E, et al. Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(11):878–86. DOI:10.1016/j.joca.2004.07.007
- Perolat R, Kastler A, Nicot B, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018;9(5):773–89. DOI:10.1007/s13244-018-0638-x
- Russo VM, Dhawan RT, Baudracco I, et al. Hybrid bone SPECT/CT imaging in evaluation of chronic low back pain: correlation with facet joint arthropathy. *World Neurosurg*. 2017;107:732–8. DOI:10.1016/j.wneu.2017.08.092
- Giles LG, Taylor JR. Human zygapophyseal joint capsule and synovial fold innervation. *Br J Rheumatol*. 1987;26(2):93–8. DOI:10.1093/rheumatology/26.2.93
- Kim JS, Ali MH, Wydra F, et al. Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues. *Osteoart Cartil*. 2015;23(12):2242–51. DOI:10.1016/j.joca.2015.06.009
- Sakuma Y, Ohtori S, Miyagi M, et al. Up-regulation of p55 TNF alpha-receptor in dorsal root ganglia neurons following lumbar facet joint injury in rats. *Eur Spine J*. 2007;16(8):1273–8. DOI:10.1007/s00586-007-0365-3
- Gómez Vega JC, Acevedo-González JC. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia*. 2019;30(3):133–43. DOI:10.1016/j.neucir.2018.05.004
- Bai R, Li Y, Zhang F. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1012508. DOI:10.3389/fendo.2022.1012508
- Dedrick D, Goldstein S, Brandt K, et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheumatol*. 1993;36(10):1460–7. DOI:10.1002/art.1780361019
- Никитин А.С. Синдром оперированного позвоночника. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):112–8 [Nikitin AS. Failed back surgery syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):112–8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161165112-118
- Баранцевич Е.Р., Зевахин С.В., Рачин С.А. Синдром оперированного позвоночника: современное состояние проблемы. *Междисциплинарная неврология*. 2018;1:38–44 [Barantsevich ER, Zevakhin SV, Rachin SA. Operated spine syndrome: the current state of the problem. *Interdisciplinary Neurology*. 2018;1:38–44 (in Russian)].
- Djuric N, Lefeber GCM, Li W, et al. Exploring macrophage differentiation and its relation to Modic changes in human herniated disc tissue. *Brain Spine*. 2022;2:101698. DOI:10.1016/j.bas.2022.101698
- Cunha C, Silva AJ, Pereira P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):251. DOI:10.1186/s13075-018-1743-4
- Woods BI, Hillbrand AS. Cervical radiculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28(5):E251–9.
- Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Саклакова В.С., и др. Дегенеративная болезнь диска у молодых: цитокиновый профиль и факторы ангиогенеза. *Вестник РГМУ*. 2021;68:0–7 [Novikova AV, Pravdyuk NG, Saklakova VS, et al. Degenerative disc disease in young people: cytokine profile and angiogenesis factors. *Bulletin of the RSMU*. 2021;68:0–7 (in Russian)]. DOI:10.24075/brsmu.2021.061

*Найз® Активгель. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-№(001336)-(ПГ-РУ)-251022. Режим доступа: <https://xn--80aofiofh.xn--p1ai/active-gel/?ysclid=lsblkwb7zu36472638>.

22. Тянь А.А., Чурюканов М.В., Медведева Л.А., Загорюлько О.И. Немедикаментозные методы лечения неспецифической боли в спине. Современное состояние проблемы. *Российский журнал боли*. 2019;18(2):5-13 [Tyan AA, Churyukanov MV, Medvedeva LA, Zagorulko OI. Non-medication methods for treatment of non-specific low back pain. Present condition of the problem. *Russian Journal of Pain*. 2019;18(2):5-13 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2019.02.14
23. Sabrina S, Faroouqi S, Khan MA, et al. Effectiveness of Evidence Based Physical Therapy Management Approaches in Sacroiliac Joint Dysfunction: A Meta-analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023;33(5):572-7. DOI:10.29271/jcpsp.2023.05.572
24. Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комбинированное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):38-42 [Barulin AE, Kurushina OV, Puchkov AE. Combination treatment for acute non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):38-42 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2014-3-38-42
25. Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(11):48-53 [Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):48-53 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53
26. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С., и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетномышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. *Медицинский совет*. 2018;(18):76-84 [Karateev AE, Lila AM, Dydykina IS, et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(18):76-84 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-18-76-84
27. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28-33 [Kamchatnov PR. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201611610128-33
28. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ашаламагомедова З.А., Шемшединова А.М. Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией. *РМЖ*. 2021;29(6):48-52 [Kamchatnov PR, Chugunov AV, Ashalmagomedova ZA, Shemshedinova AM. Problems of safety in the treatment of patients with dorsalgia. *RMZh*. 2021;29(6):48-52 (in Russian)].
29. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs prescribed osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(11):2345-58. DOI:10.1002/acr.25157
30. Caiazza E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:10511. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.01.044
31. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579-85.
32. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28-32 [Shikhkerimov RK. The use of nimesulide in patients with lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):28-32 (in Russian)].
33. Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116-21 [Kamchatnov PR, Kazakov AY, Chugunov AV. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116-21 (in Russian)].
34. Roberto G, Bartolini C, Rea F, et al. Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebrovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):637-43. DOI:10.1007/s00228-018-2411-y
35. Zhou L, Pang X, Jiang J, et al. Nimesulide and 4'-Hydroxynimesulide as Bile Acid Transporters Inhibitors Are Contributory Factors for Drug-Induced Cholestasis. *Drug Metab Dispos*. 2017;45(5):441-8. DOI:10.1124/dmd.116.074104
36. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. DOI:10.1371/journal.pone.0209264
37. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):142-54. DOI:10.3350/cmh.2019.1003
38. Venegoni M, Da Cas R, Menniti-Ippolito F, Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(2):153-7. DOI:10.4415/ANN_10_02_08
39. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):247-58.
40. Koizumi S, Odashima M, Otaka M, et al. Attenuation of gastric mucosal inflammation induced by indomethacin through activation of the A2A adenosine receptor in rats. *J Gastroenterol*. 2009;44:419-25. DOI:10.1007/s00535-009-0028-8
41. Zak MY, Klymenko MO, Iakovenko NO, Grischenko GV. Medico-social value of osteoarthritis. Secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis. *Wiad Lek*. 2019;72(5 cz 2):1064-7.
42. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. DOI:10.2165/11633470-000000000-00000
43. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;4:64-72 [Alekseeva LI, Karateev AE, Popkova TV, et al. Efficacy and safety of long-term use of nimesulide in patients with osteoarthritis: results of a 12-month open controlled study of DYNAMO (Long-term Use of nimesulide in Arthrosis Multifactorial Assessment). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;4:64-72 (in Russian)].
44. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8:173-82. DOI:10.1177/2042098617690485
45. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. DOI:10.1371/journal.pone.0204746
46. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203362. DOI:10.1371/journal.pone.0203362
47. Mason L, Moore A, Edwards J, Derry S. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:28. DOI:10.1186/1471-2474-5-28

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Мультимодальная терапия остеоартрита

III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г., Москва, Россия

Аннотация

В рамках III Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» 22 сентября состоялся симпозиум, посвященный мультимодальной терапии остеоартрита (ОА). Ведущие российские эксперты обсудили результаты современных фундаментальных и практических аспектов ОА, проанализировали основные мировые тенденции контроля боли у таких пациентов с использованием медикаментозных и немедикаментозных подходов, представили новые данные по эффективности и безопасности различных классов анальгетических препаратов и хондропротекторов, обсудили значения базисной противовоспалительной терапии и медицинской реабилитации. Во время симпозиума представлены подробные данные о новой опции терапии ОА. Симпозиум проведен при поддержке ООО «Виатрис».

Ключевые слова: остеоартрит, скелетно-мышечная боль, анальгезия, хондропротекторы

Для цитирования: Мультимодальная терапия остеоартрита. III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях». Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г., Москва, Россия. Consilium Medicum. 2023;25(11):783–790.

DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202573

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Multimodal treatment of osteoarthritis: A review

III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases"

Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia

Abstract

As part of the III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases," a symposium on multimodal therapy of osteoarthritis (OA) was held on September 22. Leading Russian experts discussed the results of modern fundamental and practical aspects of OA, analyzed the main world trends in pain control in such patients using drug and non-drug approaches, presented new data on the efficacy and safety of various classes of analgesics and chondroprotective agents, discussed the roles of disease-modifying anti-inflammatory therapy and medical rehabilitation. During the symposium, details of a new OA therapy are presented. The symposium was held with the support of OOO Viatris.

Keywords: osteoarthritis, musculoskeletal pain, analgesia, chondroprotective agents

For citation: Multimodal treatment of osteoarthritis: A review. III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases". Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia. Consilium Medicum. 2023;25(11):783–790.

DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202573

А.М. Ли́ла. Остеоартрит как глобальная проблема современности: современные подходы к терапии пациентов с остеоартритом

Александр Михайлович Ли́ла начал выступление с даных об эпидемиологии остеоартрита (ОА). Так, среди 1805 участников исследования Framingham Heart у взрослых в возрасте 63–94 лет распространенность рентгенологического ОА коленного сустава (ОАКС) составила 33%, симптоматического ОАКС – 9,5%. По данным исследования распространенность как рентгенологического, так и симптоматического ОАКС увеличивалась с возрастом, то

есть с 7,6% у лиц моложе 70 лет по сравнению с 15,8% в популяции 80 лет и старше; рис. 1 [1]. Данные на 2023 г. показывают, что в Российской Федерации количество пациентов с рентгенологическим и симптоматическим ОА может составлять 14–16 млн человек [2]. Однако у пациентов с рентгенологически выявленным ОА зачастую отсутствуют жалобы. Следовательно, требуют ли лечения пациенты без болевого синдрома в анамнезе?

В настоящее время крайне сложно установить основной источник боли при различной локализации ОА. Хрящевая ткань не является источником болевого синдрома, только

Спикеры / Speakers

Ли́ла Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии терапевтического факта ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава РФ, засл. врач РФ

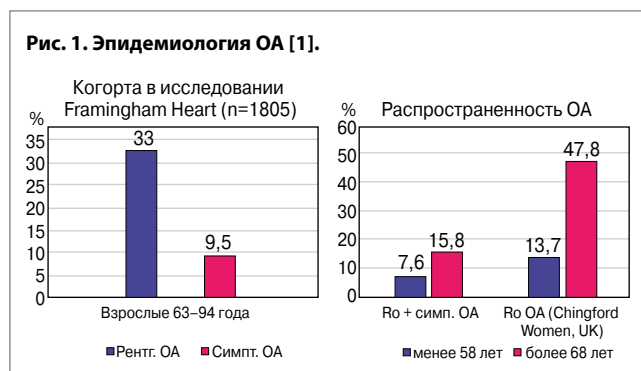
Алексе́ева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии терапевтического факта ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Карате́ев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Aleksandr M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Liudmila I. Alekseeva – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology



околосуставные ткани могут приводить к индукции ноцицептивной боли с последующей центральной сенситизацией. Стоит отметить, что психоэмоциональные и социально-экономические проблемы приводят к отягощению течения ОА.

Отдельно Александр Михайлович остановился на подходах к фенотипированию ОА. Именно изучение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений развития научных исследований по данной нозологии, которое в дальнейшем позволит персонализированно подходить к терапии пациентов. В работе F. Verenbaum предлагается два концептуальных подхода: консервативный, или движение «сверху вниз» (top-down), основанный на уже известных фактах о заболевании, и инновационный, который основан на движении «снизу вверх» (step-up) и заключается в поиске фенотипа на основе сложных статистических методов; рис. 2 [3].

Безусловно, одной из ведущих теорий прогрессирования ОА является теория воспаления, ассоциированного с возрастом. Субклинический воспалительный процесс (low-grade inflammation), лежащий в основе ОА, является одной из причин отсутствия явных клинических результатов от лечения, например, при использовании ингибиторов интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6.

Александр Михайлович отметил эффективность и безопасность болезнь-модифицирующих препаратов у пациентов с ОА. Большое количество систематических обзоров и клинических исследований (КИ) свидетельствует, что кристаллический глюкозамина сульфат (КГС) обладает самой высокой доказательной базой и высокоэффективен при использовании у пациентов с ОА. Несмотря на то что это заболевание является хроническим и прогрессирующим, лекарственные препараты для его лечения, как правило, изучаются в течение короткого времени (3–6 мес),

что обуславливает недостаточную четкость рекомендаций в отношении длительного лечения. Однако D. Gregori и соавт. провели свой систематический метаанализ, в котором изучали рандомизированные КИ (РКИ) пациентов с ОАКС и периодом наблюдения не менее 12 мес и пришли к следующим выводам в отношении показателей боли [5]:

- отсутствие эффективности симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД) или предполагаемых препаратов, модифицирующих течение заболевания, за исключением КГС, который обладает клинически значимой выраженностью эффекта (-0,29, 95% доверительный интервал – ДИ -0,49, -0,09);
- отсутствие эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) за исключением целекоксиба (-0,18, 95% ДИ -0,35, 0,01).

Кроме того, при приеме глюкозамина сульфата (ГС) снижается необходимость в тотальном эндопротезировании сустава – ТЭС [6]. Эффективность препарата Дона® доказана в исследовании PEGASus: КГС был единственным СЛСЗД, который снизил использование НПВП в этом фармакоэпидемиологическом исследовании у пациентов с ОАКС [7].

Говоря о будущих стратегиях лечения ОА, Александр Михайлович отметил, что использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) сможет значительно улучшить прогноз пациентов [8]:

- МСК обладают способностью к регенерации тканей, взаимодействуя с иммунной системой посредством секреции различных иммуномодифицирующих и противовоспалительных веществ («фабрика по производству полезных молекул»);
- доказаны анальгезирующий эффект и улучшение функции суставов после внутрисуставных инъекций МСК;
- с целью предотвращения повреждения и «утечки» МСК из суставов выполняется их инкапсуляция в альгинатные микрогранулы. Доказано, что это не влияет на способность МСК секретировать анти-ОА-факторы при их нахождении в воспалительной среде [9].

В заключение Александр Михайлович отметил важность нефармакологических методов лечения ОА, в частности ревмореабилитации. В лечении данного заболевания принимают участие врачи разных специальностей, и успех, в том числе нефармакологического лечения, зависит от наличия навыков в подходах к реабилитации пациентов. Кроме того, врачи должны уметь не только поставить диагноз ОА с учетом фенотипа и коморбидности пациента, но и своевременно направить его к другим специалистам при выявлении «красных флагов».

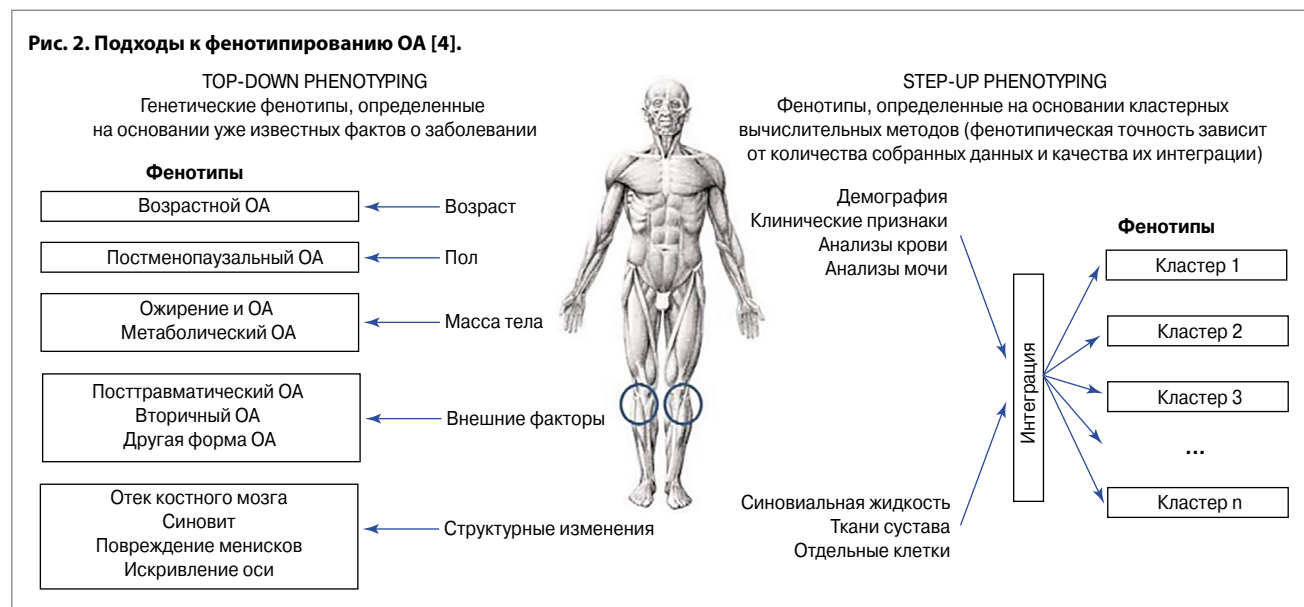
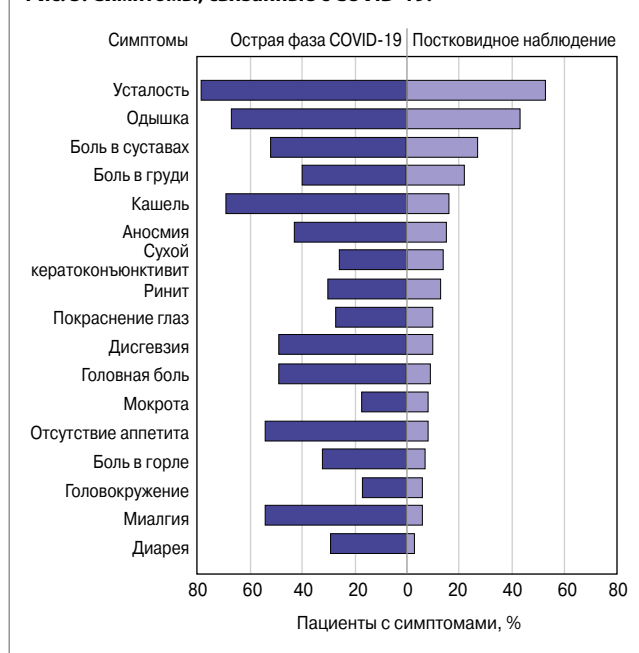


Рис. 3. Симптомы, связанные с COVID-19.

Алексеева Л.И. Рациональная фармакотерапия ОА: фокус на болезнь-модифицирующий эффект

Как отметила Людмила Ивановна Алексеева, в 70-х годах XX в. считалось, что ОА – это заболевание суставного хряща, и все препараты для лечения ОА назывались хондропротекторами. С 1995 г. специалисты называют ОА заболеванием всего сустава. В 2015 г. исследователи пришли к выводу, что в патогенезе ОА присутствует не только нарушение баланса между метаболизмом и анаболизмом, но и клеточный стресс, возникающий при макро- и микроизменениях, с вовлечением иммунных механизмов [10]. Сегодня ревматологи мира сосредоточили внимание на роли Т-регуляторных клеток в патогенезе ОА.

Не стоит забывать и о мультиморбидности ОА, так как это обязывает лечащего врача сосредотачиваться на использовании не только высокоэффективных препаратов, но и наиболее безопасных. Пожилой возраст и наличие как минимум одного сопутствующего заболевания являются предикторами развития хронической скелетно-мышечной боли. У пожилых людей изменена периферическая и центральная сенситизация в сочетании с более высоким уровнем тревоги, депрессии и бессонницы [11]. Более того, ОА связан с высоким риском летальности пациентов, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Пандемия COVID-19 также увеличила распространенность ОА и тяжесть его течения. Исследование К. Leyland и соавт. показало, что 27,3% пациентов продолжают испытывать боль в суставах на протяжении длительного времени после выздоровления от COVID-19; рис. 3 [12].

Выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА вынуждала их обращаться к врачам с просьбой об эндопротезировании сустава. При этом в исследовании показана прямая зависимость степени прогрессирования ОА от выраженности и длительности болевого синдрома. В исследовании Y. Wang и соавт. пришли к выводу, что боль в колене в течение 1 года предсказывает ускоренную потерю объема хряща и повышенный риск возникновения эпизода ревматоидного ОА и его прогрессирования. Раннее начало лечения и контроль боли в колене путем воздействия на основные механизмы важны для сохранения структуры колена и улучшения прогноза ОАКС [13].

По определению ACR (American College of Rheumatology), боль – это самый важный показатель результатов лечения в ревматологии. Такого же мнения придерживается и

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), которая говорит, что боль – это важный симптом при воспалительных артритах и ОА. И действительно, если проанализировать проведенные работы, видно, что специалисты в первую очередь обращают внимание на болевой синдром [14–16].

Людмила Ивановна напомнила, что создание клинических рекомендаций (КР) по лечению ОА началось в 1995 г., когда были предложены КР по лечению ОАКС, а через 3 года – ОА тазобедренного сустава. Со временем все профессиональные сообщества врачей, включая терапевтов, хирургов, ортопедов-травматологов, приступили к созданию собственных КР. В 2022 г. по инициативе Лилы А.М. и Мартынова А.И. разработан новый алгоритм ведения больного ОА в первичном звене здравоохранения. Отличие от предыдущего варианта заключается в наличии «красных флагов», позволяющих врачу первичного звена быстро и безошибочно поставить верный диагноз и направить пациента к ревматологу для дальнейшего уточнения диагноза и назначения верного лечения. Новый вариант КР основан на трех принципах лечения:

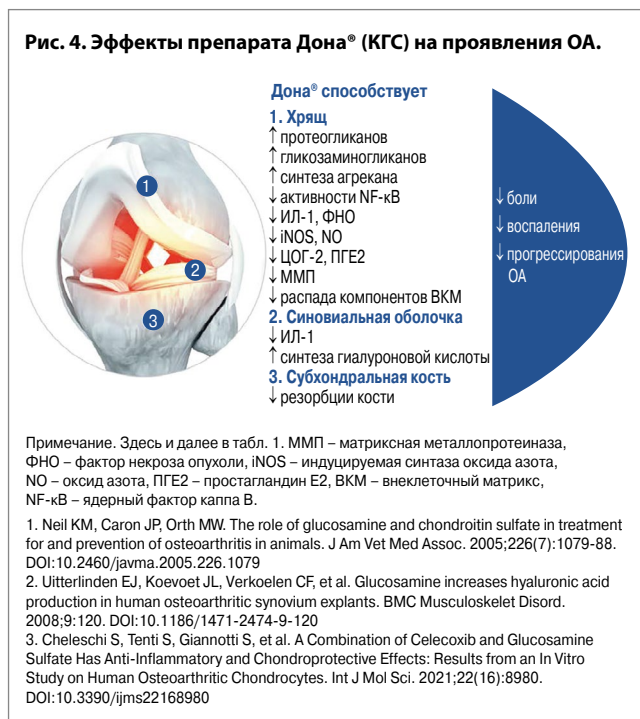
- 1) немедикаментозная терапия;
- 2) фармакологические методы;
- 3) хирургические методы.

Интересно, что группа препаратов СЛСЗД, именуемых ранее хондропротекторами, с 2019 г. имеет название «базисные препараты для лечения ОА». После ряда проведенных исследований с 2021 г. ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) предложило называть их «болезнь-модифицирующие средства», потому что было доказано, что данная группа препаратов способна замедлить прогрессию ОА. Стоит отметить, что в рекомендациях ESCEO определена четкая последовательность назначений лекарственных препаратов [17]. Подчеркнуто, что КГС и хондроитин сульфат (ХС) имеют серьезную доказательную базу, эти лекарственные средства (ЛС) подтвердили свою эффективность и безопасность. Людмила Ивановна напомнила, что симптоматический эффект от применения этих средств развивается медленно: только через 8–12 нед после начала приема, а для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее двух лет, то есть эти препараты являются симптоматическими ЛС замедленного действия [18, 19].

Препараты, содержащие глюкозамин, ХС, НПВП и противоревматические препараты относят к базисной терапии ОА. Однако, в отличие от НПВП, СЛСЗД обладают эффектом последствия в течение 2–4 мес после прекращения лечения [18, 19]. Еще одним преимуществом СЛСЗД является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных/нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП. Результаты последних метаанализов свидетельствуют, что положительные данные об эффективности одних лекарственных препаратов, содержащих фармацевтические продукты высокого качества, не могут быть экстраполированы на дженерики, БАД и прочие незарегистрированные как фармакологические средства субстанции.

КГС (Дона®) оказывает действие на все основные составляющие ткани сустава – хрящ, синовиальную оболочку и субхондральную кость (рис. 4). В хрящевой ткани препарат замедляет катаболические процессы и ускоряет анаболические процессы. В синовиальной оболочке оказывает противовоспалительное действие и стимулирует синтез гиалуроновой кислоты. Кроме того, препарат Дона® способен уменьшить резорбцию субхондральной кости, которая развивается на начальных этапах повреждения ткани при ОА. В отличие от ХС данный препарат оказывает действие опосредованно, через влияние на обмен глюкозы, что, собственно,

Рис. 4. Эффекты препарата Дона® (КГС) на проявления ОА.



и замедляет резорбцию. Симптоматически действия препарата проявляются в виде уменьшения боли и воспаления, а также замедления прогрессирования ОА [20].

Результаты последнего метаанализа N. Veronese и соавт. показали высокую достоверность доказательств применения ГС по оценке GRADE: сужение суставной щели и уменьшение прогрессирования ОА. ГС при использовании в качестве рецептурного препарата (например, КГС) в суточной дозе 1500 мг может положительно влиять на структуру хряща, уменьшать боль, улучшать функции и метаболизм глюкозы у людей с ОАКС, не вызывая при этом большей частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо [21].

Согласно исследованию О. Вуцуге и соавт., лечение ОАКС ГС в течение от 12 до 36 мес может предотвратить необходимость в ТЭС в среднем в течение 5 лет после отмены препарата; рис. 5 [6]. В работе рассматривались пациенты с ОАКС, ранее получавшие КГС как минимум в течение 12 мес, в двух рандомизированных плацебо-контролируемых трехлетних исследованиях, систематически наблюдались с целью длительной ретроспективной оценки необходимости ТЭС. Из 340 пациентов, получавших терапию как минимум в течение 12 мес, опрошены 275 (81%), из них 131 пациент получали плацебо, 144 – КГС. Средняя продолжительность наблюдения после завершения терапии составила 5 лет, что означает в сумме 2178 пациенто-лет наблюдения (включая период терапии и последующего наблюдения). ТЭС коленного сустава выполнено в 2 раза большему числу пациентов из группы плацебо по сравнению с группой, получавшей КГС: 14,5 и 6,3% соответственно ($p = 1/4, 0,024$, χ^2 -тест), с относительным риском 0,43 (95% ДИ), то есть отмечено снижение риска на 57% по сравнению с плацебо [6].

В 2018 г. вышли рекомендации EULAR по лечению ОА кисти (ОАК), в 2019 г. – рекомендации ACR. После этого создана группа экспертов ESCEO, которая оценила, подходят ли ранее опубликованные рекомендации EULAR и ACR для лечения ОАК в Европе. Как итог, в 2019 г. ESCEO опубликовала алгоритм лечения ОА. Отмечено, что опубликованный в 2019 г. ESCEO алгоритм лечения ОАКС, который одобрен за пределами Европы (Китай, Юго-Восточная Азия) и не является специфичным для ОАК, может быть использован (ключевые положения и последовательность терапии) в

Рис. 5. Длительная терапия (от 12 мес до 3 лет) препаратом Дона® способствует снижению риска ТЭС в течение последующих 5 лет [6].

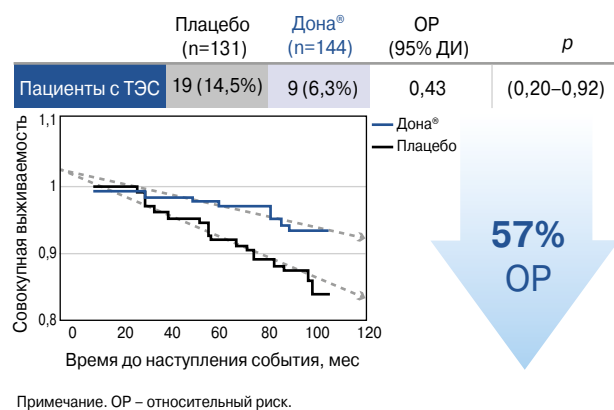
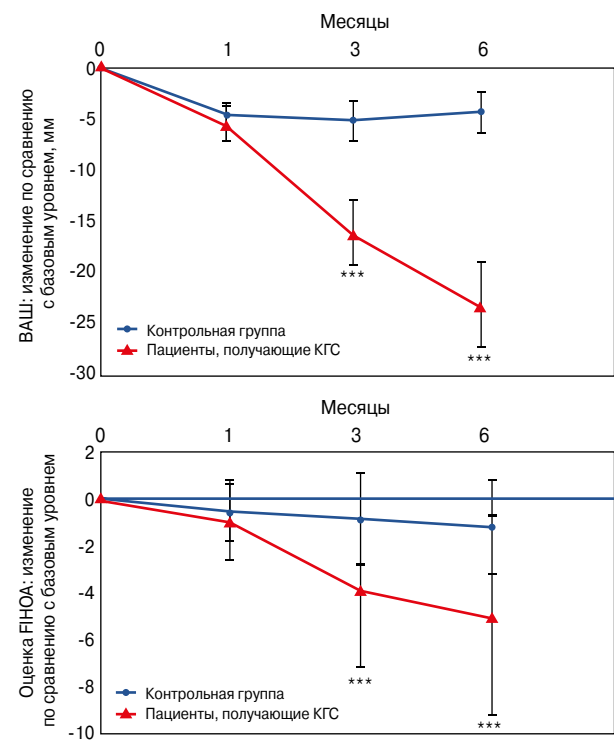


Рис. 6. Боль по ВАШ: изменения после 1, 3 и 6 мес лечения по сравнению с исходным уровнем (M±σ), мм.



качестве руководства по ведению больных ОАК [22]. Кроме того, ESCEO рекомендует назначать именно КГС сразу после установления диагноза ОА. В сравнительное ретроспективное исследование S. Tenti и соавт. включены 108 пациентов с сопутствующим ОАКС и ОАК. Из них 55 лечились в течение 6 мес КГС (1500 мг 1 раз в день) в дополнение к традиционной терапии ОА, 53 пациентам (контрольная группа) была назначена только традиционная терапия. В результате после 3 и 6 мес лечения у пациентов, получавших КГС, наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,001$) боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и показателей FHOA (Functional Index for Hand OsteoArthritis) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, терапия КГС была связана со значительным улучшением оценки по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и значительным снижением потребления ацетаминофена и НПВП во время наблюдения. Между группами не наблюдалось различий в количестве побочных эффектов; рис. 6 [23].

Рис. 7. ГС: любые НЯ.

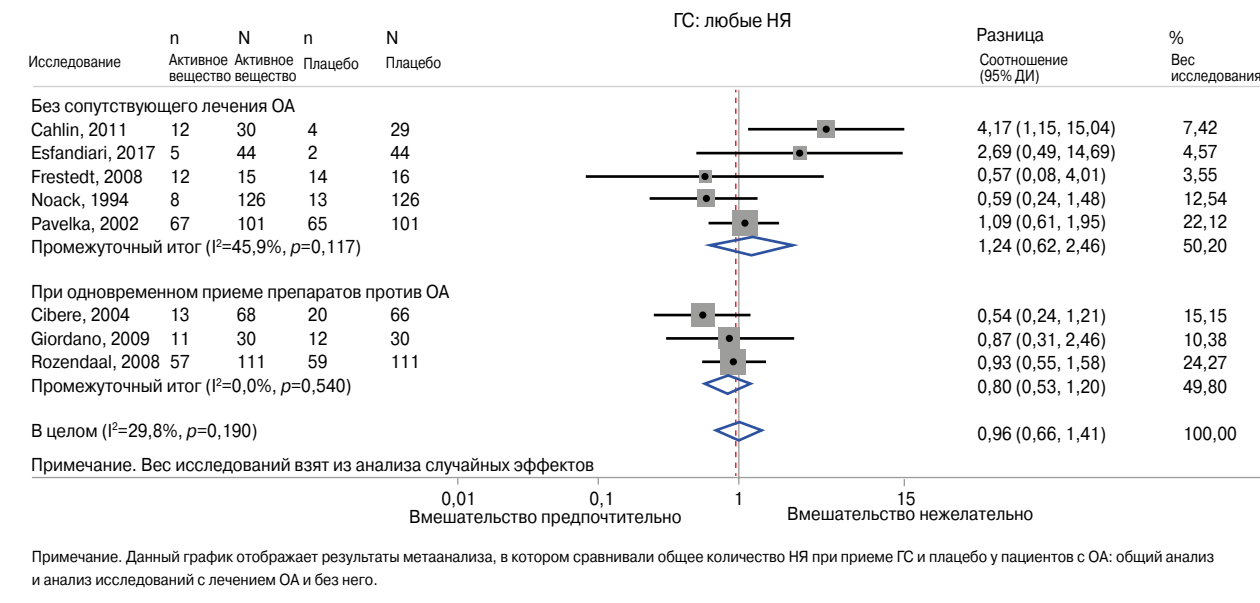


Рис. 8. Схема приема препарата Дона®.

Дона®: формы выпуска, зарегистрированные в РФ

Различные формы выпуска для индивидуального подбора терапии!

Форма	Размер упаковки	Дозировка
Ампулы	№ 6	400 мг
Порошок	№ 20 в саше	1500 мг
Таблетки	№ 60, 180	750 мг



При пероральном приеме КГС также эффективен в отношении облегчения симптомов ОА, как и НПВП. Эффективность и безопасность внутримышечного КГС отмечены еще в 1994 г. в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании A. Reichelt и соавт. [24]. Наблюдение проводили среди 155 амбулаторных больных с ОАКС (критерии Лекена), рентгенологической стадией между I и III, индексом тяжести Лекена не менее 4 баллов и симптомами в течение не менее 6 мес, которые получали внутримышечное лечение ГС (или плацебо) по 400 мг 2 раза в неделю в течение 6 недель. Анализ переносимости ГС показал, что по частоте и спектру побочных эффектов препарат не отличается от плацебо. Безопасность ГС также подтверждена в рамках метаанализа G. Nonvo и соавт. [25]. Отмечено, что прием ГС у пациентов с ОА не ассоциирован со значительным риском НЯ со стороны сердечно-сосудистой (ССС), нервной, желудочно-кишечной, мочевыделительной систем, а также кожи (рис. 7).

В последнее время в популяции наблюдается сочетание сахарного диабета 2-го типа и ОА. Наличие патологии опорно-двигательного аппарата зачастую является причиной снижения двигательной активности пациента и, как следствие, ведет к увеличению массы тела. Лечение таких пациентов нужно проводить с особой осторожностью. Несмотря на доказанную эффективность ХС и ГС при лечении ОА, исследования последних лет доказывают поло-

жительное влияние ХС и на атерогенез [26]. Что касается ГС, то следует понимать, что глюкозамин вовсе не является глюкозой и не может вызвать глюкозорезистентность. Возможность формирования резистентности к инсулину после введения даже повышенных доз глюкозамина не подтвердилась в рамках КИ [27]. Более того, у молекулы ГС обнаружена возможность противодиабетических эффектов: глюкозамин дозозависимо повышает биодоступность подкожно вводимого инсулина, тем самым снижая инсулинорезистентность тканей [28].

Использование различных форм препарата Дона® (ампулы и саше) способствует быстрому достижению клинического эффекта у больных ОА, что в сочетании с хорошей переносимостью определяет целесообразность широкого применения комбинированной ступенчатой терапии препарата Дона® в ревматологической практике (рис. 8).

В целях структурно-модифицирующего эффекта необходима длительная терапия препаратом Дона® (до 3 лет). Для снижения выраженности интенсивного болевого синдрома при ОА необходимо комплексное назначение ГС и НПВП.

По мере уменьшения болевого синдрома прием НПВП снижают до полной отмены. Поскольку их прием ассоциирован с увеличением рисков НЯ, то следует отдать предпочтение таким селективным НПВП, как целекоксиб (табл. 1). Преимуществом целекоксиба является то, что длительность приема препарата определяет лечащий врач, допускается прием в течение месяца. Зачастую за небольшой срок назначения НПВП болевой синдром не купируется. Целекоксиб можно назначать пациентам с ОА при умеренном или высоком риске развития НЯ со стороны ССС; рис. 9 [29].

Наиболее оптимальной комбинацией является Целебрекс® и Дона®, так как доказан синергизм этих препаратов в терапии ОА (табл. 1).

Кардиоваскулярная безопасность целекоксиба при лечении ревматоидного артрита (РА) и ОА независимо от дозы и продолжительности лечения доказана в метаанализе B. Cheng и соавт. [29]. Этот метаанализ 21 популяционного исследования показал, что риск кардиоваскулярной летальности при использовании целекоксиба на 25% меньше, чем при использовании других НПВП. Ввиду того, что целекоксиб не увеличивает сердечно-сосудистый риск по сравнению с другими неселективными НПВП (н-НПВП) и плацебо, его можно назначать в терапевтических дозах в качестве препарата выбора. Более того, целекоксиб обладает болезнью-модифицирующим действием при ОА. Хондропротекторное действие целекоксиба, предотвращение

Таблица 1. Синергия препаратов Целебрекс® и Дона® в терапии ОА

Цель исследования	Методы	Выводы
Изучить возможные противовоспалительные и хондропротективные эффекты комбинации целекоксиба и КГС на хондроциты человека при ОА.	Суставной хрящ пациентки взят из головок бедренных костей пяти пациентов с коксартрозом, перенесших операцию по замене тазобедренного сустава. Хондроциты обрабатывали в течение 24 и 48 ч целекоксибом (Целебрекс®) и КГС (Дона®). Обработку проводили в присутствии ИЛ-1β (10 нг/мл), добавленного через 2 ч преинкубации с препаратами. Оценку проводили, анализируя комбинацию обоих препаратов через 24 и 48 ч.	Результаты исследования продемонстрировали синергический эффект целекоксиба и КГС на метаболизм хондроцитов при ОА, апоптоз и окислительный стресс посредством модуляции пути NF-κB, поддерживая их совместное использование для лечения ОА.

Примечание. Chelleschi S, Tenti S, Giannotti S, et al. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8980. DOI:10.3390/ijms22168980

Рис. 9. Рекомендации по лечению ОАКС. ESCO 2019. При сохранении клинических симптомов / При значительно выраженных симптомах.

Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП **2 этап**

Нормальный ЖК-риск	Повышенный ЖК-риск	Повышенный СС-риск	Повышенный почечный риск
<ul style="list-style-type: none"> • н-НПВП + ИПП • ЦОГ-2 с-НПВП (предпочтительно в комбинации с ИПП) 	<ul style="list-style-type: none"> • ЦОГ-2 с-НПВП (целекоксиб) + ИПП 	<p>Ограничить продолжительность применения НПВП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • менее 7 дней для н-НПВП • менее 30 дней для целекоксиба 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать любых НПВП

Если сохраняются симптомы ОА или боль усилилась

↓

в/с гиалуроновая кислота в/с кортикостероиды

Примечание. Здесь и в табл. 2. ИПП – ингибиторы протонной помпы, в/с – внутрисуставно, СС-риск – сердечно-сосудистый риск, ЖК-риск – риск желудочно-кишечных кровотечений.

синовиальной гиперплазии и ингибирование разрушения костей позволяют предположить, что целекоксиб потенциально может замедлять прогрессирование ОА [30].

Каратеев А.Е. Коморбидный пациент в практике ревматолога

Андрей Евгеньевич начал выступление с акцентирования внимания на персонификации лечения скелетно-мышечной боли, так как только такой подход может обеспечить наилучшие результаты терапии. Схема такой терапии составляется с учетом следующих целей:

- уверенное подавление рецидивов;
- контроль боли и воспаления;
- защита от микротравм;
- физическая и социальная реабилитация.

Проблема уменьшения боли при ОА очевидна. А. Таqi и соавт. показали, что среди 117 637 пациентов с ОА потребность в НПВП отмечена у 72% (84 750) [31]. Таким образом, несмотря на многочисленные методики реабилитации и локальной терапии, подавляющее большинство пациентов с ОА нуждается в анальгетиках, в частности НПВП. Известный эксперт по лечению ОА J.P. Pelletier указал, что НПВП – краеугольный камень в лечении ОА [32]. Мишенью при контроле боли являются процессы, формирующие повреждение тканей и стимулирующие процессы дегенерации – воспаление. Наиболее состоятельной в настоящее время принята теория инфламэйджинга (inflammaging), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое невыраженное воспаление, которое лежит в основе таких заболеваний, как ОА, артериальная гипертензия (АГ), нейродегенеративные заболевания, в том числе болезнь Альцгеймера, Паркинсона, нарушения функции органов малого таза, сенсорные дефициты и пр. [33].

Несмотря на большое разнообразие фармакологических и нефармакологических инструментов в арсенале врачей, проблема терапии скелетно-мышечной боли полностью не решена. Самые частые проблемы в лечении ОА [34]:

- недостаточные эффекты препаратов: сохранение боли при использовании анальгетиков;
- тяжелые структурные нарушения: грубые деформации, вторичный ОА, нарушение биомеханики;
- центральная сенситизация, фибромиалгия: распространенная боль, гипералгезия, аллодиния.

Стоит обратить внимание на лечение резистентного к терапии ОА. Для такой формы ОА введен новый термин difficult-to-treat (D2T – трудно поддающийся лечению). В ходе наблюдательного когортного исследования L. Arendt

Nielsen и соавт. пришли к выводу о широком использовании обезболивающих средств (НПВП и опиоидов) у трудно поддающихся лечению пациентов. Данные свидетельствуют, что у значительного числа пациентов с ОА, особенно у пациентов с противопоказаниями к приему НПВП, боль может быть неадекватно купирована. Высокое коморбидное и социально-экономическое бремя является значимым фактором риска среди пациентов, которые продолжают употреблять опиоиды в течение длительного периода времени [34].

Разбирая причины неэффективности терапии боли, Андрей Евгеньевич выделил несколько пунктов:

- 1) особенности течения и клинических проявлений, быстрое прогрессирование заболевания, позднее начало лечения;
- 2) неправильная стратегия и тактика ведения пациентов;
- 3) психологические и социальные особенности, низкая комплаентность;
- 4) наличие выраженной коморбидной патологии.

ОА является распространенным хроническим заболеванием у пожилых людей, однако выявлено, что пациенты с ОА чаще страдают другими сопутствующими заболеваниями, то есть являются коморбидными пациентами [35]. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека приводит к более высокой смертности, увеличению количества госпитализаций, ухудшению физического и психического здоровья, худшему исходу заболевания и ухудшению качества жизни [36, 37]. Так, результаты исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма) показали, что в когорте 3304 пациентов с ОА, неспецифической болью в спине и ревматической патологией околоуставных мягких тканей, испытывающих скелетно-мышечную боль, многие имели сочетанную патологию и получали соответствующее лечение; табл. 2 [38].

Коморбидность осложняет составление индивидуального плана лечения ОА, так как выбор терапии должен быть безопасным в отношении фоновых заболеваний, что существенно уменьшает фармакологические возможности. Например, у больных, которые имеют язвенный анамнез, риск таких осложнений, как желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), резко возрастает при приеме парацетамола в качестве НПВП [39]. При этом парацетамол демонстрирует лучший результат в отношении кардиоваскулярных осложнений: ряд исследований подтвердил, что риск развития инфаркта миокарда и кардиоваскулярной гибели при использовании парацетамола не повышается [40, 41].

Сложнее складывается ситуация в отношении опиоидных анальгетиков. Согласно инструкции опиоидные средства

Таблица 2. Сочетанная патология и сопутствующая терапия у обследованных больных

Параметр	Число больных	
	абс.	%
Сочетанная патология		
язвенная болезнь желудка / ДПК в анамнезе	318	9,6
ЖКК в анамнезе	20	0,6
диспепсия	896	27,1
желчнокаменная болезнь	298	9
вирусный гепатит (В, С)	34	1
АГ	1202	36,4
ИБС	141	4,5
инфаркт миокарда в анамнезе	63	1,9
ОНМК/ТИА	72	2,2
СН	106	3,2
ХБП	39	1,2
сахарный диабет	249	7,5
Сопутствующая терапия		
антигипертензивная	1006	30,4
сахароснижающая	223	6,7
НДА	429	12,9
другие антитромботические средства	47	1,4
ИПП	552	15,2

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, НДА – низкие (антиагрегантные) дозы аспирина.

не имеют противопоказания в рамках кардиоваскулярных заболеваний или поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако исследование D. Solomon и соавт. показало, что использование опиоидов демонстрирует повышенный риск многих событий, связанных с безопасностью, по сравнению с приемом н-НПВП. Интересно, что риск ЖКК существенно ниже при использовании коксибов, но одинаков при использовании н-НПВП и опиоидов [42].

НПВП – класс анальгетиков, которые врачи любой специальности используют в практике, но и здесь существуют проблемы безопасности. НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию серьезных НЯ [43]:

- со стороны ЖКТ: диспепсия, НПВП-гастропатия, НПВП-энтероколопатия;
- со стороны ССС: АГ, тромбоз, сердечная недостаточность (СН);
- со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, прогрессирование хронической болезни почек.

Андрей Евгеньевич также напомнил факторы риска, ограничивающие прием НПВП у пациентов с ОА:

- ЖКК в анамнезе;
- язвенный анамнез;
- принимаемые антитромботические средства;
- АГ;
- ишемическая болезнь сердца;
- СН;
- высокий расчетный кардиологический риск (SCORE).

Принимая во внимание коморбидный статус пациента, выбор подходящего НПВП у пациентов с ОА становится приоритетной целью лечения. У пациентов с умеренным и высоким риском осложнений одним из препаратов выбора является целекоксиб. Этот НПВП, являющийся селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), эффективно купирует острую боль, успешно контролирует хроническую боль, а также обладает благоприятным профилем безопас-

Рис. 10. Способ применения препарата Целебрекс®.

Болевой синдром, первичная дисменорея	День 1-й	400 мг	200 мг при необходимости
	Начиная со 2-го дня	400 мг/сут	
РА, анкилозирующий спондилит		200, 400 мг/сут	
ОА		200 мг/сут	

Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач.

ности [44]. Стоит заметить, что целекоксиб не уступает по своей эффективности такому традиционному НПВП, как диклофенак. Так, в метаанализе Н. Huang и соавт. сказано, что целекоксиб по обезболивающему эффекту превосходит диклофенак натрия при лечении ОАКС [45]. При этом побочные эффекты от применения целекоксиба возникают значительно реже [29]. При лечении РА используют более высокие дозы целекоксиба, однако риски НЯ также остаются низкими. В систематическое исследование М. Fidahic и соавт. включены проспективные РКИ, в которых сравнивали пероральный прием целекоксиба (200 и 400 мг/сут) с отсутствием вмешательства, плацебо или традиционным НПВП у людей с подтвержденным РА любого возраста и пола. При этом исключили исследования с менее чем 50 участниками в каждой группе или с продолжительностью лечения менее 4 нед. Результаты исследования показали улучшение на фоне целекоксиба 400 мг на 4% (95% ДИ 0–10%), чем на н-НПВП, при этом частота таких осложнений, как язва ЖКТ, составила 3,9% против 16,6% на фоне традиционных НПВП [46]. Метаанализ А. Мооге и соавт. показывает данные 52 РКИ (n=51 048), в которых сравнивалась частота всего спектра тяжелых ЖКТ-осложнений (кровотечения/перфорации/анемия: снижение Hb≥20 г/л), показал, что по сравнению с традиционными НПВП целекоксиб связан со значительно более низким риском всех клинически значимых желудочно-кишечных событий во всем ЖКТ [47].

Как ранее заметила Людмила Ивановна Алексеева, безопасность целекоксиба доказана и у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Пациентов с кардиоваскулярными рисками и ОА достаточно много, поэтому у таких пациентов применение целекоксиба представляет собой более выигрышную тактику лечения.

Новая форма препарата Целебрекс® 400 мг позволяет использовать такую высокую дозу 1 раз в сутки для купирования боли (рис. 10). ЛС начинает действовать быстро – через 22 мин после принятия. Однако на процессы ноцицепции действуют и хондропротекторы, в результате они также оказывают некоторое влияние на снижение интенсивности болевого синдрома. Поэтому Андрей Евгеньевич также напомнил о том, что ESCO 2019 рекомендовали использовать ГС в качестве патогенетического препарата первой линии в лечении боли при ОА.

Подводя итог, Андрей Евгеньевич напомнил, что коморбидная патология – это серьезная проблема, представляющая значительные ограничения при проведении противоревматической терапии. Но современные исследования и метаанализы помогают практикующему врачу подобрать правильную патогенетическую и симптоматическую терапию с учетом безопасности и эффективности препаратов не только в отношении основного заболевания, но и фоновых патологий.

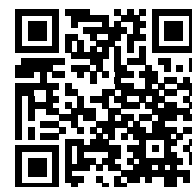
Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании Viatris.

Funding source. The paper was prepared with the support of Viatris.

Литература/References

- Chaney S, Vergara R, Qiryaoz Z, et al. The Involvement of Neutrophils in the Pathophysiology and Treatment of Osteoarthritis. *Biomedicines*. 2022;10(7):1604. DOI:10.3390/biomedicines10071604
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-7 [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2009-136
- Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):3-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213864
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8 [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8 (in Russian)].
- Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-79. DOI:10.1001/jama.2018.19319
- Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):254-60. DOI:10.1016/j.joca.2007.06.011
- Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S34-41. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.10.009
- Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254-66. DOI:10.1002/stem.1634
- Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(10):584-94. DOI:10.1038/nrrheum.2013.109
- Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):75-82 [Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet10274
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:736688. DOI:10.3389/fnhum.2022.736688
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al; PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time-to-all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529-45. DOI:10.1007/s40520-020-01762-2
- Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):250. DOI:10.1186/s13075-018-1751-4
- Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212662
- Lim YZ, Wong J, Hussain SM, et al. Recommendations for weight management in osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthr Cartil Open*. 2022;4(4):100298. DOI:10.1016/j.jocarto.2022.100298
- Stoll V, Jost JM, Jack A, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Osteopathic Manipulative Treatment for Pain Management in Patients With Osteoarthritis: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(8):e44168. DOI:10.7759/cureus.44168
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Гонартроз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Gonartroz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].
- Коксартроз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Koksartroz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].
- Uitterlinden EJ, Koevoet JL, Verkoelen CF, et al. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:120. DOI:10.1186/1471-2474-9-120
- Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; on behalf of the European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20975927. DOI:10.1177/1759720X20975927
- Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Лила А.М. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2022;16(6):98-105 [Alekseeva LI, Sharopova EP, Lila AM. Osteoarthritis of hand joints: prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):98-105 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-98-105
- Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, et al. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(6):1161-72. DOI:10.1007/s40520-019-01305-4
- Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):75-80. PMID: 8135881
- Honvo G, Ringstein 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
- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245: 82-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
- Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4): 694-8. DOI:10.1345/aph.1E658
- Al-Kurdi ZI, Chowdhry BZ, Lehame SA, et al. Influence of glucosamine on the bioactivity of insulin delivered subcutaneously and in an oral nanodelivery system. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6167-76. DOI:10.21247/DDDT.S91974
- Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261239. DOI:10.1371/journal.pone.0261239
- Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(10):1263-73. DOI:10.1016/j.joca.2018.05.021
- Taqi A, Gran S, Knaggs RD. Analgesic utilization in people with knee osteoarthritis: A population-based study using primary care data. *Pain Pract*. 2023;23(5):523-34. DOI:10.1111/papr.13212
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S22-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.009
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90. DOI:10.1038/s41574-018-0059-4
- Arendt Nielsen L, Schepman P, Hygge Blakeman K, et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUTS study. *Scand J Pain*. 2022;23(1):149-60. DOI:10.1515/sjpain-2021-0211
- Swain S, Samanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991-1000. DOI:10.1002/acr.24008
- Ryan A, Wallace E, O'Hara P, Smith SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:168. DOI:10.1186/s12955-015-0355-9
- Fortin M, Lapointe L, Hudon C, et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:51. DOI:10.1186/1477-7525-2-51
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Исползованием Системного Алгоритма). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):175-84 [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NV. Therapy for acute/subacute musculoskeletal pain: results of the ATUSA (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm) observational study. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(12):175-84 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178912175-184
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570-6. DOI:10.1097/00001648-200109000-00018
- Roberto G, Simonetti M, Piccini C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):899-909. DOI:10.1002/phar.1646
- Pontes C, Marsal JR, Elorza JM, et al. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clin Ther*. 2018;40(2):270-83. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.12.011
- Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1968-76. DOI:10.1001/archinternmed.2010.391
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(прил. 1):1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Каратеев А.Е. Целекоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков. *Современная ревматология*. 2011;2(9):9-19 [Karateev AE. Celecoxib, etoricoxib, meloxicam and nimesulide: comparison of advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2011;2(9):9-19 (in Russian)].
- Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2021;22(2):352-62. DOI:10.1093/pm/pnaa230
- Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012095. DOI:10.1002/14651858.CD012095.pub2
- Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R6. DOI:10.1186/ar4134

Статья поступила в редакцию /
The article received:
10.04.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль своевременного контроля эффективности терапии ревматоидного артрита

Л.М. Мусаева, Ю.А. Прокофьева[✉], И.В. Меньшикова, А.Э. Расулова

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

Аннотация

Обоснование. Регулярная оценка активности ревматоидного артрита (РА) играет ведущую роль в повышении эффективности терапии.

Цель. Доказать, что соблюдение современных рекомендаций по контролю эффективности терапии РА в реальной клинической практике улучшает прогноз заболевания и снижает риск инвалидизации пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 40 больных РА, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу с января 2021 по январь 2023 г., которые разделены на 2 группы. В 1-й группе контроль активности РА проводился через 3, 6 и 12 мес с коррекцией терапии при необходимости. Во 2-й группе повторный контроль активности РА проводился через 12 мес. Пациентам выполнено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (оценка числа болезненных суставов и числа припухших суставов, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением скорости оседания эритроцитов, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, рентгенография кистей и стоп, органов грудной клетки, ЭКГ). Оценка активности РА в обеих группах проводилась по индексам DAS28, CDAI, SDAI.

Результаты. У пациентов 1-й группы, регулярно наблюдавшихся у ревматолога, через 12 мес достигнут лучший контроль активности РА, чем у пациентов 2-й группы, которые пришли к врачу повторно только через 12 мес. За период наблюдения DAS28 у пациентов группы регулярного контроля значительно снизился – с $4,71 \pm 0,80$, до $3,08 \pm 0,70$. Ремиссии или низкой активности достигли 75% пациентов (5% – ремиссия и 70% – низкая активность). У пациентов 2-й группы подобной динамики не отмечалось: исходный DAS28 – $4,50 \pm 0,74$, DAS28 у данной группы через 12 мес составил $4,36 \pm 0,64$, что соответствует умеренной активности. Низкой активности достигли 15% пациентов, ремиссии ни у одного пациента не достигнуто.

Заключение. Для успешной терапии РА в реальной клинической практике необходимо четкое соблюдение рекомендованных сроков контроля активности заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, контроль активности, DAS28, SDAI, CDAI, эффективность терапии, прогноз

Для цитирования: Мусаева Л.М., Прокофьева Ю.А., Меньшикова И.В., Расулова А.Э. Роль своевременного контроля эффективности терапии ревматоидного артрита. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):791–795. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202606

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of timely rheumatoid arthritis treatment effectiveness control

Larisa M. Musaeva, Yulia A. Prokofeva[✉], Irina V. Menshikova, Aishat E. Rasulova

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

Abstract

Background. Regular assessment of rheumatoid arthritis (RA) activity is a key factor in therapy effectiveness improving.

Aim. To prove that timely RA treatment control recommended by modern guidelines improves outcomes and reduce disability in real clinical practice.

Materials and methods. Fourty patients with RA hospitalized at the University Clinical Hospital from January 2021 to January 2023 were included into a retrospective single-center study and divided into 2 groups. In the first group, RA activity was monitored after 3, 6, and 12 months, with therapy adjusted if necessary. In the second group, monitoring of RA activity was carried out after 12 months. The patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations (Tender Joint Count (TJC) and Swollen Joint Count (SJC), common blood test with differential white blood cell count, ESR, biochemical blood test, CRP, RF, ACCP, hands, feet and chest X-ray, ECG). RA activity was assessed using DAS28, CDAI, SDAI indices in both groups.

Results. RA activity control after 12 months in patients of the first group regularly observed by a rheumatologist was better than in patients of the second group, who visited rheumatologist again only in 12 months. DAS28 decreased significantly, from 4.71 ± 0.80 to 3.08 ± 0.70 in the group with regular monitoring during the observation period. Remission or low activity was achieved by 75% of patients (5% remission and 70% low activity). Less dynamics was registered in patients of the second group: the initial DAS28 was 4.50 ± 0.74 , DAS28 after 12 months was 4.36 ± 0.64 , which corresponds to moderate activity. Low activity was achieved in 15% of patients, remission was not achieved in any patient.

Conclusion. Strict adherence to the recommended terms for disease activity monitoring is necessary for successful RA treatment in real clinical practice.

Keywords: rheumatoid arthritis, activity control, DAS28, SDAI, CDAI, therapy effectiveness, prognosis

For citation: Musaeva LM, Prokofeva YuA, Menshikova IV, Rasulova AE. The role of timely rheumatoid arthritis treatment effectiveness control. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):791–795. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202606

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Прокофьева Юлия Артуровна** – ассистент каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ulyaprokofeva@gmail.com

Мусаева Лариса Магомедовна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Меньшикова Ирина Вадимовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3181-5272

[✉]**Yulia A. Prokofeva** – Assistant of Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ulyaprokofeva@gmail.com

Larisa M. Musaeva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina V. Menshikova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3181-5272

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное хроническое заболевание с развитием эрозивно-деструктивного поражения суставов и поражения других органов и систем [1]. Важнейшей патогенетической составляющей РА является прогрессирующее поражение суставов, ведущее к ранней инвалидизации пациентов.

Высокая распространенность, тяжесть этой патологии, сложность патогенеза и разнообразие клинических форм и течения РА затрудняют эффективную терапию. Почти 50% больных РА становятся инвалидами в течение 5 лет заболевания, а 10% – в течение первых 2 лет болезни [2]. Продолжительность жизни при РА сокращается примерно на 10 лет из-за развития тяжелых органических поражений или сопутствующих заболеваний [2, 3]. РА негативно влияет не только на качество и продолжительность жизни пациентов, но и на общество в целом, что обусловлено частотой развития временной и стойкой потери трудоспособности, необходимостью длительного применения дорогостоящих лекарственных препаратов, что приводит к экономическим убыткам и подчеркивает важность эффективного ведения больных.

Основными целями современного лечения больных РА являются достижение и поддержание клинико-лабораторной ремиссии либо стойкой низкой активности болезни [4], предупреждение развития деструкций суставов и инвалидизации больных посредством проведения целого комплекса мер, в том числе фармакотерапии и реабилитационных мероприятий.

За последние два десятилетия оптимизация использования синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) сделали возможными эффективное подавление воспаления, торможение деструкции суставов и улучшение результатов лечения в целом [5]. Цели лечения изменились от контроля симптоматики воспаления и достижения низкого уровня активности заболевания до достижения и поддержания клинической ремиссии у значительного числа пациентов [6]. Ранняя диагностика и своевременная рациональная полноценная терапия РА позволяют достичь стойкой ремиссии заболевания, улучшения качества жизни, снижения частоты инвалидизации. Однако для контроля эффективности терапии и подбора/смены лекарственного препарата необходим своевременный мониторинг пациентов [7, 8].

Согласно клиническим рекомендациям «Ревматоидный артрит», утвержденным Минздравом России от 2021 г., у всех пациентов с РА рекомендуется оценивать эффективность терапии с использованием стандартизованных индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI) каждые 3 мес до достижения состояния ремиссии (или низкой активности), а затем – каждые 3–6 мес [9]. Но, учитывая низкую комплаентность пациентов, высокую загруженность врачей-ревматологов и недостаточную информированность врачей первичного звена, контроль эффективности терапии проводится несвоевременно, что может повлечь за собой сохранение активности заболевания, приводящее к снижению качества жизни и ранней инвалидизации.

Цель исследования – доказать, что соблюдение современных рекомендаций по контролю эффективности терапии РА в реальной клинической практике улучшает прогноз заболевания и снижает риск инвалидизации пациентов.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 40 больных РА, соответствующих критериям диагноза РА European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology 2010 г., находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с января 2021 по январь 2023 г. У всех пациентов исходно отмечался недостаточный контроль активности РА. В исследование не включались пациенты, перенесшие травмы или хирургические вмешательства за оцениваемый период. Часть пациентов повторно обращались к ревматологу только через 12 мес после первичного обследования из-за ряда причин, к которым можно отнести низкую доступность медицинской помощи в регионах, инвалидность пациентов, ограничивающую их передвижение, низкую приверженность полученным от врача рекомендациям и др. С учетом этих факторов пациенты разделены на 2 группы по 20 человек в каждой, сопоставимые по полу, возрасту, активности РА, функциональной недостаточности, длительности, рентгенологической стадии РА и медикаментозной терапии. Пациенты 1-й группы после первичного обращения к врачу в связи с дебютом РА или недостаточным контролем активности болезни наблюдались у ревматолога с периодичностью, определенной в клинических рекомендациях Минздрава России и Ассоциации ревматологов России, а именно через 3 мес, затем через 6 и 12 мес с определением активности РА, функциональной недостаточности, эффективности и безопасности терапии. Пациенты 2-й группы обращались к ревматологу только через 12 мес после первичного приема и обследования вследствие удаленности места жительства, ограниченной мобильности и других причин. Пациенты обеих групп проходили в стационаре комплексное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование при первом обращении к врачу и через 12 мес. Обследование включало сбор жалоб и анамнеза, оценку костно-мышечной системы с подсчетом числа болезненных суставов, числа припухших суставов и других систем, определялась функциональная недостаточность по опроснику Stanford Health Assessment Questionnaire, выраженность боли по Визуальной аналоговой шкале, проводились лабораторные исследования (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка – СРБ, ревматоидного фактора – РФ, антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – АЦЦП), инструментальные исследования (рентгенография кистей, стоп, органов грудной клетки, ЭКГ, по показаниям эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия), рассчитывались валидированные комплексные показатели активности болезни: индексы DAS28, CDAI, SDAI. Пациентам 1-й группы при каждом последующем контакте с ревматологом в течение года, а именно через 3 и 6 мес после первичного обследования, оценивалась активность РА по индексам DAS28, CDAI, SDAI, функциональная недостаточность по Stanford Health Assessment Questionnaire, интенсивность боли по рекомендованной Визуальной аналоговой шкалой, числа болезненных суставов, числа припухших суставов, проводились указанные лабораторные исследования, регистрировались осложнения, при необходимости корректировалась терапия. Эффективность терапии оценивалась и сопоставлялась в обеих группах через 12 мес.

Таблица 1. Характеристика пациентов: исходные данные

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число пациентов, n	20	20
Возраст, годы, M±SD	49,45±19,41	43,85±19,87
DAS28, M±SD	4,71±0,80	4,50±0,74
CDAI, Me [25; 75-й перцентили]	17,25 [11,00; 23,95]	15,60 [10,97; 24,05]
SDAI, Me [25; 75-й перцентили]	20,05 [13,57; 27,23]	19,30 [13,20; 27,32]
СРБ, мг/дл, Me [25; 75-й перцентили]	6,44 [4,33; 14,00]	5,02 [2,18; 10,00]
СОЭ, мм/ч, Me [25; 75-й перцентили]	15,50 [11,00; 34,50]	8,50 [6,00; 31,25]
РФ+, абс. (%)	11 (55,0)	11 (55,0)
АЦЦП+, абс. (%)	5 (25,0)	5 (25,0)

Таблица 2. Терапия РА в начале исследования, абс. (%)

Препарат	Терапия исходно	
	1-я группа	2-я группа
БПВП	20 (100,0)	16 (80,0)
Метотрексат, всего:	17 (85,0)	15 (75,0)
Метотрексат ≤15 мг	10 (50,0)	12 (60,0)
Метотрексат >15 мг	7 (35,0)	3 (15,0)
Лефлуномид	4 (20,0)	3 (15,0)
Комбинация БПВП	2 (10,0)	2 (10,0)
ГИБП, всего	7 (35,0)	13 (65,0)
иФНО-α	5 (30,0)	5 (25,0)
иИЛ-6	2 (10,0)	5 (25,0)
Ритуксимаб	0	4 (20,0)
Монотерапия ГИБП	0	3 (15,0)
ГКС	8 (40,0)	4 (20,0)

Статистическую обработку данных проводили с применением программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели представлены в виде M±δ, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25 и 75-го перцентилей, качественные данные – в виде процентного отношения.

Результаты

В 1-й группе обследованы 15 (75%) женщин и 5 (25%) мужчин, а во 2-й группе – 14 (70%) женщин и 6 (30%) мужчин. Средний возраст пациентов в 1-й группе составлял 49,45±19,41 года, а во 2-й группе – 43,85±19,87 года. В обеих группах серопозитивными по РФ и АЦЦП являлись по 55 и 25% пациентов соответственно (табл. 1). В 1-й группе у 90% больных выявлена развернутая стадия РА, у 10% – ранняя. Во 2-й группе у 95% пациентов – развернутая стадия РА, у 5% – ранняя. Пациенты с исходно низкой активностью и ремиссией РА не включены в исследование.

На момент включения в исследование 2 (10%) пациентам в 1-й группе и 1 (5%) пациенту во 2-й группе впервые установлен диагноз РА. Этим пациентам инициирована терапия метотрексатом 15 мг/нед. Восемнадцать пациентов в 1-й группе и 19 пациентов во 2-й группе уже имели диагноз РА и предшествующую терапию, однако ее эффективность расценена как недостаточная на основании умеренной и высокой активности РА по DAS28, CDAI, SDAI и скорректирована.

После первичного комплексного обследования в отделении ревматологии, инициации терапии или ее коррекции участники исследования стали получать терапию, отраженную в табл. 2.

Таблица 3. Характеристика пациентов: исходные данные – функциональный класс и рентгенологическая стадия

	1-я группа	2-я группа
Функциональный класс		
1	2 (10,0)	4 (20,0)
2	11 (55,0)	9 (45,0)
3	7 (35,0)	7 (35,0)
4	0	0
Рентгенологическая стадия		
I	2 (10,0)	2 (10,0)
II	9 (45,0)	8 (40,0)
III	8 (40,0)	9 (45,0)
IV	1 (5,0)	1 (5,0)

Таблица 4. Препараты, используемые для терапии РА в 1-й группе, исходно и через 12 мес; абс. (%)

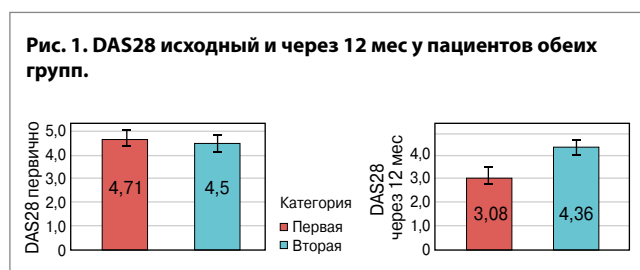
Препарат	Исходно	Через 12 мес
БПВП	20 (100,0)	18 (95,0)
Метотрексат, всего	17 (85,0)	16 (80,0)
Метотрексат ≤15 мг	10 (50,0)	11 (55,0)
Метотрексат >15 мг	7 (35,0)	5 (25,0)
Лефлуномид	4 (20,0)	4 (20,0)
Комбинация БПВП	2 (10,0)	2 (10,0)
ГИБП, всего	7 (35,0)	15 (75,0)
иФНО-α	5 (30,0)	12 (60,0)
иИЛ-6	2 (10,0)	1 (5,0)
Ритуксимаб	0	2 (10,0)
Монотерапия ГИБП	0	2 (10,0)
ГКС	8 (40,0)	3 (15,0)

К моменту включения в исследование высокая степень активности по индексам DAS28, CDAI, и SDAI зафиксирована у 7 (35%) больных в 1-й группе и у 6 больных (30%) во 2-й группе; умеренная активность – у 13 (65%) пациентов в 1-й группе и у 14 (70%) во 2-й группе соответственно. Рентгенологическая стадия и функциональный класс пациентов отражены в табл. 3.

Таким образом, пациенты обеих групп не имели значимых различий по полу, возрасту, активности, функциональной недостаточности, длительности, рентгенологической стадии РА и медикаментозной терапии.

Исходно в 1-й группе все пациенты находились на терапии БПВП. В ходе наблюдения у 2 пациентов отменена БПВП в связи с ее непереносимостью и инициирована терапия ГИБП. У 1 пациента дозировка БПВП (метотрексат) снижена в связи с диспептическими явлениями. У 3 пациентов к БПВП добавлен второй БПВП (у 2 – лефлуномид, у 1 – метотрексат). В 1-й группе исходно на ГИБП находились 7 пациентов. В ходе наблюдения ГИБП назначены еще 8 пациентам в связи с недостаточной эффективностью БПВП. У 2 других пациентов проведена смена ГИБП в связи с недостаточной эффективностью (у 1 – замена одного ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО-α) на другой, еще у 1 – ингибитора интерлейкина-6 – иИЛ-6 на иФНО-α). Глюкокортикостероиды (ГКС) исходно принимали 8 пациентов, 5 из них на фоне неэффективности базисной терапии и bridge-терапии инициирована терапия ГИБП, у 2 других терапия оказалась эффективной, но, однако, на фоне непереносимости БПВП произведена смена БПВП, и 1 пациенту исходно назначены БПВП и bridge-терапия с хорошим эффектом за время наблюдения (табл. 4).

В результате оценки DAS28 через 12 мес у пациентов 1 и 2-й группы выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$). У регулярного наблюдавшихся пациентов



достигнута низкая активность заболевания – среднее значение DAS28 через 12 мес – $3,08 \pm 0,72$. В то же время у пациентов 2-й группы подобной динамики не наблюдалось: среднее значение DAS28 через 12 мес – $4,36 \pm 0,64$, что соответствует умеренной активности (рис. 1, табл. 5).

Лучший контроль заболевания достигнут в первую очередь за счет своевременного выявления обострений и коррекции терапии. Так, через 3 мес недостаточная эффективность проводимой терапии отмечена у 5 пациентов из 1-й группы, а через 6 мес – у 4 пациентов из 1-й группы. Данным пациентам назначена или изменена ГИБП, скорректирована БПВП.

У лиц, сменивших терапию ГИБП через 3 мес ($n=5$), к 6-му месяцу наблюдения выявлено снижение СРБ с $6,2$ до $2,0$ г/л, СОЭ – с 20 до 13 мм/с. В отношении индексов активности выявлена схожая динамика. Индекс SDAI снизился с $30,2 \pm 12,2$ до $11,3 \pm 10,2$ к 6-му месяцу ($p < 0,01$) и до $6,8 \pm 5,8$ – к 12-му месяцу ($p < 0,01$). Индекс DAS28 снизился с исходного $5,02 \pm 0,52$ до $4,09 \pm 1,34$ через 6 мес и до $3,14 \pm 0,29$ – через 12 мес ($p < 0,01$). У лиц, сменивших ГИБП через 6 мес ($n=4$), DAS28 снизился с $5,06 \pm 1,51$ на момент смены терапии до $3,2 \pm 0,02$ к 12-му месяцу наблюдения.

По данным наблюдения пациентов 1-й группы можно отметить, что активность заболевания (по DAS28) у лиц, которым назначена ГИБП, через 3 мес (в связи с неэффективностью БПВП) снизилась до $3,14 \pm 0,29$ (что соответствует низкой активности), а у лиц, начавших прием ГИБП через 6 мес, активность снизилась до $3,20 \pm 0,02$, что также соответствует низкой активности заболевания. Таким образом, своевременная смена терапии у данной категории снизила активность заболевания с высокой/умеренной до низкой.

Через 12 мес наблюдения у большего числа пациентов 1-й группы, регулярно посещавших ревматолога, достигнута низкая активность или ремиссия заболевания в отличие от пациентов 2-й группы, которые пришли к врачу повторно только через год. При анализе активности РА в обеих группах через 12 мес (табл. 6) отмечено, что цели лечения РА, а именно ремиссии или низкой активности, достигли 75% пациентов (5% – ремиссия и 70% – низкая активность), а во 2-й группе низкой активности достигли 15% пациентов, ремиссии во 2-й группе ни у одного пациента не достигнуто.

При сопоставлении функционального класса и рентгенологической стадии в обеих группах исходно и через 12 мес статистически значимых различий не выявлено.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают актуальность рекомендаций «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) в реальной клинической практике

Таблица 6. Доля пациентов, достигших ремиссии и/или низкой активности через 12 мес, абс. (%)

Активность по DAS28, CDAI и SDAI,	1-я группа	2-я группа
Ремиссия	1 (5,0)	0
Низкая активность	14 (70,0)	3 (15,0)
Умеренная активность	5 (15,0)	15 (75,0)
Высокая активность	0	2 (10,0)

и необходимость четкого соблюдения сроков контроля активности заболевания для успешного лечения РА [10]. В 2018 г. опубликованы результаты крупного проспективного исследования NOR-DMARD [7], в котором показано, что контроль активности РА через 3 мес от начала терапии является ключевым моментом успешного лечения, так как позволяет оценить вероятность наступления ремиссии. Так, у пациентов с высокой активностью, не достигших снижения активности на 70% и более через 3 мес, вероятность достижения ремиссии в дальнейшем значительно снижается.

Исследование RAPID 1 доказывает, что сохранение умеренной и высокой активности через 3 мес при отсутствии адекватной смены терапии снижает вероятность достижения низкой активности через 12 мес [8]. По данным метаанализа, достижение низкой активности через 6 мес наблюдается только у тех пациентов, индекс активности которых снизился на 50% и более от исходного через 3 мес [11].

Несомненно, регулярная оценка состояния пациента позволяет своевременно реагировать на обострение, корректировать терапию для достижения низкой активности и/или ремиссии. Доступность эффективных БПВП и широкое применение ГИБП в настоящее время помогают добиваться больших успехов в лечении РА. Несмотря на большое разнообразие терапевтических возможностей и постоянное появление новых лекарственных средств, ценность регулярного мониторинга состояния пациентов врачом-ревматологом в процессе лечения до сих пор является важнейшим аспектом успешной терапии.

Больные РА должны знать о преимуществах регулярного наблюдения ревматологом даже при субъективно хорошем состоянии [12]. Пациенты также должны понимать риски длительных перерывов между приемами врача и опасность самостоятельной коррекции или отмены препаратов. Информирование пациентов о принципах подхода Treat to Target, важности регулярного контроля эффективности и безопасности лечения побуждает их четко следовать полученным рекомендациям [13].

Другой немаловажной проблемой является нехватка ревматологов в отдельных регионах для осуществления динамического контроля активности РА и своевременной коррекции терапии, поэтому важно повышать уровень знаний о ревматических заболеваниях у врачей первичного звена [13].

Заключение

Соблюдение рекомендованных сроков контроля активности заболевания у больных РА и своевременная коррекция проводимой терапии являются залогом успешного

Таблица 5. Динамика DAS28, CDAI и SDAI в обеих группах

Показатель	Исходно		Через 12 мес		P
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
DAS28, M \pm SD	4,71 \pm 0,80	4,50 \pm 0,74	3,08 \pm 0,72	4,36 \pm 0,64	<0,001
CDAI, Me [25; 75-й перцентили]	17,25 [11,00; 23,95]	15,60 [10,97; 24,05]	8,40 [5,30; 10,00]	15,80 [11,00; 16,85]	<0,001
SDAI, Me [25; 75-й перцентили]	20,05 [13,57; 27,23]	19,30 [13,20; 27,32]	10,45 [8,85; 12,53]	19,10 [13,20; 21,10]	<0,001

лечения. Ключевыми точками оценки перспективы достижения ремиссии или низкой активности заболевания служат первые 3 и 6 мес наблюдения пациента, что доказывают полученные нами данные в реальной 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.

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. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 290-331 [Nasonov EL, Karateyev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. V kn.: Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. EL Nasonova, VA Nasonovoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 290-331 (in Russian)].
2. Мазуров В.И., Гайдук И.З., Беляева И.Б. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Под ред. В.И. Мазурова. СПб: Е-нот, 2021 [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Belyaeva IB. Rheumatoidnyi artrit. V kn.: Revmatologiya. Pod red. VI Mazurova. Saint Petersburg: Ye-noto, 2021 (in Russian)].
3. Osipova D, Janssen R, Martens HA. Reumatoide artritis: meer dan een gewrichtsziekte [Rheumatoid arthritis: more than a joint disease]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164:D4166.
4. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857. DOI:10.3390/cells10112857
5. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British Society for Rheumatology biologics DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. The British Society for Rheumatology biologics DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):372. DOI:10.1093/rheumatology/key298
6. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, et al. Long-term Safety and Efficacy of Subcutaneous Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 5-year Results from a Phase IIIb Trial. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1085-92. DOI:10.3899/jrheum.170344
7. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. *RMD Open.* 2018;4(2):e000773. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000773
8. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1326-33. DOI:10.3899/jrheum.111171
9. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». Ред. Е.Л. Насонов (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). М. 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Rheumatoidnyi artrit". Red. EL Nasonov (utv. Ministerstvom zdravookhraneniia RF, 2021 g.). Moscow. 2021 (in Russian)].
10. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open.* 2022;8(1):e002012. DOI:10.1136/rmdopen-2021-002012
11. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1479-85. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208324
12. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):89. DOI:10.1186/s13075-019-1866-2
13. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(3):246-54 [Orlova EV, Karateyev DE, Bulgakova NA. Treating rheumatoid arthritis to target: Russian version of international guidelines for patients. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):246-54 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023



OMNIDOCTOR.RU