



ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

В НОМЕРЕ:

НЕВРОЛОГИЯ/ БОЛЬ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРЕВЕНТИВНАЯ
МЕДИЦИНА И НЕВРОЛОГИЯ

ОСНОВЫ ПРОПЕДЕВТИКИ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В СПИНЕ
В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

ФИБРОМИАЛГИЯ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ
И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО
СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ
СПОНДИЛОАРТРИТОМ

А ТАКЖЕ:

РЕВМАТОЛОГИЯ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ
ПОДАГРОЙ

КАРДИОЛОГИЯ

МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

ИММУНОЛОГИЯ

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ВЗРОСЛЫХ.
ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА
АНТИТЕЛ

IN THE ISSUE:

NEUROLOGY/ PAIN

PERSONALIZED PREVENTIVE MEDICINE AND
NEUROLOGY

BASIS OF PROPAEDEUTICS OF NERVOUS DIS-
EASES

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH BACK PAIN
IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

FIBROMYALGIA: PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS
AND COMPLEX THERAPY

PECULIARITIES OF CHRONIC PAIN SYNDROME
IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

AND ALSO:

RHEUMATOLOGY

NEW POSSIBILITIES OF URATEDECREASING
THERAPY IN PATIENTS WITH ARTHROLITHIASIS

CARDIOLOGY

MONITORING OF THE QUALITY OF THROMBO-
LYTIC THERAPY IN CASE OF ACUTE CORONARY
SYNDROME AT PRE-HOSPITAL STAGE

IMMUNOLOGY

PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY DISEASE IN
ADULTS. PREFERENTIAL DISTURBANCE OF
ANTIBODY SYNTHESIS



ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

7-8 THERAPY

2018

«Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 8 раз в год
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.

E-mail: therapy@bionika-media.ru
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского научного медицинского общества терапевтов»

Директор Учебного центра: **Спаский А.А.**
E-mail: mailbox@rnmot.ru
Импакт-фактор РИНЦ – 0,444

Издатель ООО «Бионика Медиа»



Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.
Генеральный директор:
Елисеев Н.Г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Тел. (факс): (495) 786-25-59
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.

Дизайн-макет:

Ларин А.И.
Арт-директор: Лыдина М.А.
Отдел дизайна и верстки:
Полякова М.И., Смирнов А.И.

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Дивлекеева Н.И.
Департамент по рекламе в медицинской прессе:
Луковкина А.Д., Суздалева И.В., Пантелеева А.А.

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-59
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 10.25.
Отпечатано в ООО «Борус-Принт»
300041, г. Тула, ул. Соيفера, д. 6
Тел.: (4872) 30-74-48
Тираж 15 000 экз.
Дата выхода – 16.12.2018

Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»

Главный редактор

Мартьянов Анатолий Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ

Заместитель главного редактора

Спаский Андрей Александрович

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, генеральный секретарь РНМОТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абросимов В.Н. (Рязань), д.м.н., проф.
Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боровков Н.Н. (Н. Новгород), д.м.н. проф.
Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академик РАН
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Гордеев И.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.
Кокорин В.А. (Москва), к.м.н.
Кудрявцева Л.В. (Москва), д.м.н.
Кузнецов А.Н. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
Куняева Т.А. (Саранск), к.м.н.
Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.
Михайлов А.А. (Москва), д.м.н., доцент
Наумов А.В. (Москва), д.м.н., проф.
Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.
Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Сайфулдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
Телбоев К.И. (Москва), д.м.н., проф.
Хохлов А.Л. (Ярославль), д.м.н., проф.
Чельцов В.В. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.
Шостак Н.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабунашвили А.М. (Москва), д.м.н., проф.
Бритов А.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Бош Ф. (Нидерланды), MD
Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Камышева Е.П. (Н. Новгород), д.м.н., проф.
Келлер Х.П. (Швейцария), М.Д.
Кухарж Е.И. (Польша), М.Д.
Лович Б. (Сербия), М.Д.
Лович Д. (Сербия), М.Д.
Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Моисеев В.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Мушин Н.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.

Никитин Ю.П. (Новосибирск), д.м.н., проф., академик РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Ойроткинова О.Ш. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Пуйоль Р. (Испания), MD
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Туев А.В. (Пермь), д.м.н., проф.
Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
Унал С. (Турция), MD
Федосеев Г.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАН
Хойс Р. (Словения), MD
Чукаева И.И. (Москва), д.м.н., проф.
Шапошник И. И. (Челябинск), д.м.н., проф.
Штройли Р. (Швейцария), М.Д.
Элте Я.В. (Нидерланды), М.Д.

Уважаемые коллеги!



В настоящее время эксперты, занимающиеся здоровьем человека, сталкиваются с обескураживающей тенденцией: несмотря на совершенствование технологий, прогресс в понимании этиологии и патогенеза многих заболеваний, успехи фармацевтической промышленности, наблюдается увеличение распространенности хронических заболеваний. Экспоненциальный рост узкоспециальных знаний порой мешает врачам различного профиля достигать

понимания и консенсуса в ведении пациента. Все это закономерно приводит специалистов здравоохранения к поиску новых моделей взаимодействия, учитывающих как постоянно пополняющийся багаж знаний по различным специальностям, там и необходимость совместной работы.

«Междисциплинарная неврология» представляет собой информационно-образовательное и научное направление нашей кафедры, целью которого служит улучшение профессиональной коммуникации между неврологами и терапевтами, кардиологами, эндокринологами, врачами других специальностей в лечении и профилактике наиболее актуальных заболеваний сегодняшнего дня: инсульта, деменции, сахарного диабета и его осложнений, хронической боли и других стресс-обусловленных нарушений.

Мы надеемся, что специальный выпуск этого журнала, в котором представлены принципы междисциплинарной медицины, поможет врачам разных специальностей в их ежедневной клинической практике.

*Ал. Б. Данилов, д.м.н.,
профессор, зав. кафедрой нервных болезней
Института профессионального образования
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета)*

СОДЕРЖАНИЕ

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 4 XIII Национальный конгресс терапевтов: «партнерство врача и пациента – основа успеха лечения»
8 Лечение заболеваний нижних и верхних дыхательных путей: проблема резистентности и новые подходы в лечении астмы и ХОБЛ (по материалам симпозиума в рамках XIII Национального конгресса терапевтов)
12 **Е.Ю. Пономарева, К.Д. Дорогойкина, К.Н. Сафарова, А.П. Ребров**
Олимпиада по терапии как образовательная технология и элемент воспитательного процесса в медицинском вузе

ЮБИЛЕЙ

- 18 Андрею Ивановичу Воробьеву – 90 лет!

ОСНОВНАЯ ТЕМА: НЕВРОЛОГИЯ/БОЛЬ

- 20 **А.А. Пилипович, Ал.Б. Данилов**
Персонализированная превентивная медицина и неврология
25 **В.Б. Коржавина**
Основы пропедевтики нервных болезней
32 **О.В. Воробьева**
Ведение пациента с болью в спине в общеврачебной практике
38 **Ан.Б. Данилов**
Фибромиалгия: принципы диагностики и комплексной терапии
47 **А.А. Пилипович**
Болевой синдром при болезни Паркинсона
52 **О.Р. Орлова, А.Ю. Алексеева, З.Н. Коновалова, Е.В. Костенко, Д.А. Красавина, Л.Р. Мингазова, М.И. Сойхер**
Возможности противоболевого действия ботулинотерапии в клинической практике
57 **Г.М. Дюкова**
Современный взгляд на синдром вегетативной дистонии
63 **Е.А. Корабельникова**
Современный подход к диагностике и терапии тревожных расстройств

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 70 **Г.Г. Багирова, Е.В. Лыгина, С.С. Якушин, М.И. Козьминская**
Использование инновационной технологии в ведении больных ревматоидным артритом
77 **Н.Н. Шиндряева, Е.Н. Дмитриевич, А.А. Тяжельников, Е.В. Сорокина**
Сосудистый паркинсонизм в амбулаторной практике
82 **Е.С. Филатова, Ш.Ф. Эрдеc**
Особенности хронического болевого синдрома у больных анкилозирующим спондилоартритом
89 **М.И. Удовика**
Сравнительная эффективность внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия в комбинации с хондроитина сульфатом и пероральных симптоматических препаратов медленного действия у пациентов с первичным и посттравматическим остеоартритом коленных суставов
96 **В.В. Евдокимов, Е.В. Коваленко, А.Г. Евдокимова, Н.Ю. Клевцова, Е.Ю. Ющук, К.И. Теблов**
Функциональное состояние тромбоцитов и реологических свойств крови у больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией
106 **Д.Ф. Хусайнова, И.В. Холкин, Л.А. Соколова**
Мониторинг качества тромболитической терапии при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе

ОБЗОРЫ

- 111 **М.С. Петрова, М.М. Мусийчук, О.В. Инамова, В.И. Мазуров**
Новые возможности уратснижающей терапии у пациентов, страдающих подагрой
119 **Е.А. Латышева**
Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител
125 **Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, А.С. Суюндукова**
Актуальные вопросы интерферонотерапии

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- 133 **А.Г. Варданян, В.Н. Соболева, Н.А. Волов, Ю.М. Машукова, Е.О. Бездольнова, В.П. Рымберг, Э.С. Рамазанова, А.Х. Назарян, И.Г. Гордеев**
Синдром Шарпа: трудности диагностики

CONTENTS

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 4 XIII National congress of therapists: «The partnership between a doctor and a patient is the basis for successful treatment»
8 Treatment of upper and lower respiratory tract diseases: the problem of resistance and new approaches to asthma and COPD management (according to materials from the symposium of the XIII National Congress of physicians)
12 **E.Yu. Ponomareva, K.D. Dorogoykina, K.N. Safarova, A.P. Rebrov**
Therapy olympiad as an educational technology and element of the educational process in medical university

ANNIVERSARY

- 18 Andrey Ivanovich Vorobyov is 90!

MAIN ISSUE - NEUROLOGY/ PAIN

- 20 **A.A. Pilipovich, Al.B. Danilov**
Personalized preventive medicine and neurology
25 **V.B. Korzhavina**
Basis of propaedeutics of nervous diseases
32 **O.V. Vorobyova**
Management of a patient with back pain in general medical practice
38 **An.B. Danilov**
Fibromyalgia: principles of diagnostics and complex therapy
47 **A.A. Pilipovich**
Pain syndrome in case of Parkinson's disease
52 **O.P. Orlova, A.Yu. Alekseeva, Z.N. Konovalova, E.V. Kostenko, D.A. Krasavina, L.R. Mingazova, M.I. Soykher**
Possibilities of the analgesic action of botulinum therapy in clinical practice
57 **G.M. Dyukova**
Contemporary viewpoint at vegetative dystonia syndrome
63 **E.A. Korabelnikova**
Modern approach to the diagnosis and treatment of anxiety disorders

ORIGINAL ARTICLES

- 70 **G.G. Bagirova, E.V. Lygina, S.S. Yakushin, M.I. Kozminkskaya**
Use of innovation technology in rheumatoid arthritis patients curation
77 **N.N. Shindryaeva, E.N. Dmitrievich, A.A. Tyazhelnikov, E.V. Sorokin**
Vascular parkinsonism in outpatient practice
82 **E.S. Filatov, Sh.F. Erdes**
Peculiarities of chronic pain syndrome in patients with ankylosing spondylitis
89 **M.I. Udovika**
Comparative efficiency of intrasynovial injections of sodium hyaluronate in combination with chondroitin sulfate and oral symptomatic slow-acting medicaments in patients with primary and post-traumatic knee osteoarthritis
96 **V.V. Evdokimov, E.V. Kovalenko, A.G. Evdokimov, N.Yu. Klevtsova, E.Yu. Yushchuk, K.I. Tebloev**
Functional condition of platelets and blood rheology in patients with chronic heart failure with cardiopulmonary pathology
106 **D.F. Khusainova, I.V. Kholkin, L.A. Sokolova**
Monitoring of the quality of thrombolytic therapy in case of acute coronary syndrome at pre-hospital stage

REVIEWS

- 111 **M.S. Petrova, M.M. Musiichuk, O.V. Inamova, V.I. Mazurov**
New possibilities of uratedecreasing therapy in patients with arthrolithiasis
119 **E.A. Latysheva**
Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis
125 **B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, A.S. Suyundukova**
Actual issues of interferonotherapy

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

- 133 **Vardanyan A.G., Gordeev I.G., Soboleva V.N., Volov N.A., Mashukova Y.M., Bezdolnova E.O., Rymberg V.P., Ramazanova E.S., Nazaryan A.H**
Sharpe's syndrome. Difficulties in diagnosis

XIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ: «ПАРТНЕРСТВО ВРАЧА И ПАЦИЕНТА – ОСНОВА УСПЕХА ЛЕЧЕНИЯ»

21–23 ноября 2018 г. в Москве в Международном выставочном центре «Крокус-Экспо» состоялся XIII Национальный конгресс терапевтов, прошедший под девизом «Партнерство врача и пациента – основа успеха лечения». Как и остальные мероприятия, проводимые Российским научным медицинским обществом терапевтов в 2018 г., конгресс был приурочен к 120-летию со дня рождения выдающегося советского клинициста и ученого И.А. Кассирского. В общей сложности в работе конгресса приняли участие 6824 специалиста из более чем 500 городов и населенных пунктов 80 регионов России и 24 стран мира.



Открытие НКТ. Президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов

Организаторами конгресса стали Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Министерство здравоохранения РФ, Общество врачей России, Российская академия наук (РАН), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Общественная организация «Амбулаторный врач», Российское кардиологическое общество (РКО), Всероссийское общество неврологов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российское общество клинических исследователей, Научное общество нефрологов России, Общество специалистов по сердечной недостаточности и Российское общество по изучению печени.

На церемонии открытия конгресса собравшихся приветствовали президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов, президент EFIM, профессор Н. Монтано (Италия), исполнительный вице-президент общероссийской общественной организации «Общество врачей России», профессор Э.Н. Праздников, президент Ассоциации ревматологов России, академик РАН Е.Л. Насонов, председатель правления Всероссийского общества неврологов, академик РАН Е.И. Гусев, главный внештатный специалист пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор А.С. Белевский. С напутственным словом от имени зам. министра здравоохранения РФ Е.Г. Камкина к участникам Конгресса обратилась И.В. Кононова.



Одни из лучших - награждение юбиляров и наиболее отличившихся сотрудников РНМОТ

Программа конгресса включала 3 пленарных заседания, 90 симпозиумов, 21 лекцию, 9 мастер-классов, 2 круглых стола, утверждение Национальных рекомендаций, заседание Центрального совета РНМОТ, образовательные семинары и школы для врачей, клинические разборы, конкурс молодых терапевтов, форум «Амбулаторный прием», XX съезд Научного общества гастроэнтерологов России, симпозиумы Национального общества доказательной фармакотерапии, Российских общества по изучению боли и Российских общества изучения печени. Всего прозвучало свыше 400 докладов и сообщений, представленных лекторами из 33 городов России, а также Беларуси, Индии, Италии, Канады и Македонии.

Первое пленарное заседание открыл академик РАН В.А. Ткачук, представивший доклад «Регенеративная медицина как новое направление в клинике внутренних болезней». Главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России, член-корр. РАН О.М. Драпкина выступила с сообщением о задачах, стоящих перед терапевтической службой РФ на современном этапе, работе окружных терапевтов, создании сайта www.glavterapevt.ru, содержащего единую базу данных по нормативно-правовым документам. Вице-президент РКО, профессор С.А. Шальнова выступила по вопросу «Динамика факторов риска основных неинфекционных заболеваний в РФ». Академик РАН Ю.Н. Беленков представил последние данные на противоречивую тему применения аспирина с целью первичной и вторичной профилактики сердечных-сосудистых заболеваний.

Программу пленарного заседания № 2 составили доклады на темы Hub-терапии в лечении коморбидных пациентов (С.В. Недогада), коморбидной патологии в клинической практике (Р.Г. Оганов и О.Н. Ткачева), современных подходов к коррекции микробиома у коморбидных пациентов (В.В. Морозов и Е.В. Шрайнер) и разнообразия клинических фенотипов больных с выраженным системным воспалением (Г.П. Арутюнов).

В третье пленарное заседание вошли доклады «Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: что нового?» (И.Е. Чазова), «Современные аспекты телемедицины в практике врача-терапевта» (Г.Е. Ройтберг), «Единая российская классификация ишемической болезни сердца» (С.С. Якушин) и «Коморбидность как клиничко-анатомическое понятие» (А.Л. Верткин).

На конгрессе были рассмотрены и приняты Национальные рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ и сердечной недостаточностью, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, дисплазии соединительной ткани, физиотерапии и кислородотерапии пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса и ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. Также были приняты «Первый российский консенсус по количественной оценке результатов лечения», «Новая Московская систематизирующая классификация мультифокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными и антитромботическими препаратами», «Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии» и консенсус «Фибрилляция предсердий в практике терапевта поликлиники».

Специальные симпозиумы были посвящены памяти великих отечественных представителей терапевтической школы, недавно ушедших из жизни, академиков РАН Н.А. Мухина и В.С. Моисеева.

Значительный интерес вызвали лекции Н. Монтано (Италия) «Автономная нервная система, воспаление и онкопатология» и Р. Яшке (Канада) «Вопросы диагностики и лечения сепсиса: что должен знать терапевт», «Возможности визуализации в диагностике мезентериальной ишемии» (А. Манолев), а также симпозиум «Избыточная диагностика и лечение: программа "Разумный выбор" в России и Европе», в которой приведены 5 рекомендаций РНМОТ специалистам «Что не надо делать» в процессе ведения пациентов.



Конкурс молодых терапевтов (постерная сессия). Победитель – И.В. Гацких (Красноярский ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого)

Участники XX съезда Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) рассмотрели вопросы эффективности антихеликобактерной терапии, модуляции кишечной микрофлоры, особенности ведения пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, а также нутрициологические аспекты гастроэнтерологии. Съездом были приняты рекомендации НОГР «Гипераммониемия у взрослых», «Лекарственные поражения печени», «Алкогольные поражения органов пищеварения», «Хронические запоры у взрослых», а также второй пересмотр рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени.

Широкое освещение на форуме получили вопросы геронтологии: так, в рамках школы Российской ассоциации геронтологов и гериатров предметом активного обсуждения стали проблемы старческой астении, заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЦНС, полипрагмазии, мультиморбидности и профилактики падений у пожилых пациентов.

Важной частью конгресса стало заседание Центрального совета РНМОТ, на котором был заслушан и одобрен отчет о работе Общества в 2018 г., утвержден план основных научно-практических мероприятий на 2019 г., а также прошло награждение юбиляров и наиболее отличившихся членов РНМОТ.

Активное участие в работе XIII НКТ приняли молодые терапевты РНМОТ. В научной программе секции, организованной силами молодых терапевтов, прошли симпозиумы «Новости внутренней медицины – 2018: что нужно знать молодому терапевту?», посвященные обзору последних данных в области нефрологии, гастроэнтерологии, ревматологии, диагностики и лечения артериальной гипертензии, тромбоэмболии легочной артерии, оценки

сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, и «Ожирение с позиции врача-терапевта». Доклады молодых специалистов вызвали большой резонанс и оживленные дискуссии.

22 ноября 2018 г. на XIII НКТ прошел традиционный конкурс молодых терапевтов. В оргкомитет были поданы 69 работ от участников из 28 городов РФ, а также Индии, Казахстана и Украины. Для участия в финальном туре конкурсной комиссией были отобраны 29 работ для постерной сессии и 12 для устного представления. В состав жюри конкурса устной секции конкурса вошли главный терапевт НМХЦ им. Н.И. Пирогова, зав. кафедрой внутренних болезней ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, профессор В.П. Тюрин, зав. кафедрой поликлинической терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор В.Н. Ларина, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского ГМУ, профессор И.В. Осипова, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. В.А. Кокорин, доцент кафедры внутренних болезней Волгоградского ГМУ, к.м.н. М.В. Деревянченко и доцент кафедры внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, к.м.н. М.З. Гасанов.

Первое место в конкурсе, а вместе с ним и главный приз – грант РНМОТ на участие в Европейской школе по внутренней медицине – занял А.В. Тюрин (Башкирский ГМУ), представивший работу «Значимость генетических и эпигенетических маркеров генов



Большой интерес вызвал уже традиционный для НКТ форум профессора А.Л. Верткина «Амбулаторный прием»

ADAMTS5, GDF5, VDR в развитии остеоартроза у пациентов с гипермобильностью суставов». Второе место завоевала В.Г. Давыдова (Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова) за работу «Особенности клинического течения и уровни циркулирующей микроРНК-21 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в разных возрастных груп-



А.Г. Малявин – ведущий лотереи «Меценатство в медицине»: исторический квест + удача = планшет Apple iPad

пах». Замкнула тройку призеров О.А. Тарасова (Южно-Уральский ГМУ) с работой «Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин, имевших артериальную гипертензию в период беременности».

В постерной сессии лучшей была признана работа И.В. Гацких (Красноярский ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого) «Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в диагностике когнитивной дисфункции у больных с сахарным диабетом 2 типа». Второе место досталось студенту Уральского ГМУ В.М. Бахтину за работу «Оценка безопасности и эффективности фармакотерапии статинами у пациентов высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска в условиях амбулаторной клинической практики». Награду за 3-е место получила А.Н. Маковеева (Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины), представившая постерный доклад «Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярной коморбидностью в амбулаторной и госпитальной практике: данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА». Специальной премией жюри была отмечена работа С.Р. Вишванатха (Индия) «Определение интратиреоидного йода в диагностике заболеваний щитовидной железы», выполненная на базе РУДН. Все участники конкурса получили дипломы и ценные подарки.

В дни проведения конгресса стало хорошей традицией расширять кругозор специалистов посредством знакомства с богатейшей историей возникновения медицинских учреждений на средства меценатов. В 2018 г. в рамках проекта РНМОТ «Россия медицинская» рассказывалось об 11 лечебных учреждениях нашей страны: Родильном доме им. А.А. Абрикосовой (Москва), Городском гериатрическом медико-социальном центре (Санкт-Петербург),

Псковской областной клинической больнице, Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина, Родильном доме № 1 (Ярославль), «Николаевской больнице» (Санкт-Петербург), Пензенской областной офтальмологической больнице, Родильном доме № 6 им. профессора В.Ф. Снегирева (Санкт-Петербург), Текутьевской больнице (Тюмень), Шуйской 2-й городской больнице (Ивановская область) и Городской клинической больнице № 1 им. А.Г. Терегулова (Казань).

Важнейшим событием, приуроченным к проведению конгресса, стал выход в свет российско-польского руководства «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах», в подготовке которого принимали участие более 30 отечественных и 100 польских ведущих специалистов в области внутренних болезней. Уникальное в своем роде издание представляет собой совместный проект РНМОТ, Польского общества терапевтов и института доказательной медицины. Руководство основано на принципах доказательной медицины, а его главными достоинствами является достоверность представленных данных и наличие регулярно обновляемой электронной версии, доступной на портале www.empendium.com/pl.

В рамках Конгресса стартовал еще один проект РНМОТ – «Недуги великих»: в центре его внимания – выдающиеся деятели разных эпох и их заболевания в свете представлений и возможностей современной медицины. Участники проекта могли пообщаться с актерами, исполнявшими роли знаменитых личностей, поучаствовать в конкурсах и интеллектуальных играх и выиграть подарочное издание одноименной книги профессора Л.И. Дворецкого.

Большинство мероприятий конгресса транслировалось в прямом эфире на телеканале Мед2Мед. Ведущие спикеры в ходе включений с конгресса в студии обсуждали наиболее актуальные вопросы внутренней медицины.

К НКТ были изданы научная программа, сборник материалов Конгресса, включивший тезисы 360 работ, специальные выпуски газет «Интерфарммедика» и «Медвестник».

Президиум РНМОТ и оргкомитет мероприятия выражают благодарность всем коллегам, принявшим активное участие в организации, подготовке и проведении XIII НКТ.

В.А. КОКОРИН,
к.м.н., ученый секретарь РНМОТ, доцент
Е.Н. БЕЛОУСОВА,
председатель секции молодых терапевтов РНМОТ
М.В. ДЕРЕВЯНЧЕНКО, к.м.н., доцент
О.А. ГЕОРГИНОВА, к.м.н.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ, ХОБЛ, АСТМА: ГЛОБАЛЬНЫЕ ВЫЗОВЫ – АКТУАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ

Сложности рационального применения антибактериальных средств, совершенствование терапии жизненно важных пульмонологических заболеваний относятся и еще долго будут относиться к числу наиболее острых медицинских тем. Поэтому вполне объяснимо, что среди многообразных семинаров в рамках XIII Национального конгресса терапевтов большое внимание гостей привлек симпозиум «Лечение заболеваний нижних и верхних дыхательных путей: проблема резистентности и новые подходы в лечении астмы и ХОБЛ», организованный компанией ГлаксоСмитКляйн (GSK).

Мероприятие открывал доклад научного эксперта GSK, к.м.н. **Александра Алексеевича Галушкина** «Антимикробная резистентность – глобальная проблема нашего времени. Обзор устойчивости к антибиотикам в России – результаты международного исследования SOAR». Поскольку противомикробные препараты – одна из главных групп медикаментов в арсенале врачей самых разных профилей, в зале «Люсов» выставочного центра «Крокус Экспо», где проходил симпозиум, 22 ноября в полдень случился предсказуемый аншлаги.

ПРЕОДОЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ

В начале своего выступления А. Галушкин напомнил, что в XX в. применение антибактериальных препаратов увеличило среднюю продолжительность жизни на 29,2 года и в мире найдется мало препаратов с сопоставимым эффектом. Антибактериальные средства не только борются с жизнеугрожающими состояниями, но и способны поддерживать большинство общемедицинских процедур.

Однако на сегодняшний день можно говорить о так называемой постантибиотической эре и наличии острой проблемы бактериальной резистентности. Если ситуация не изменится, то к 2050 г. в связи с этой проблемой потери могут составить 10 млн смертей ежегодно, а затраты здравоохранения – более 10 трлн долларов США. В связи с этим в настоящее время приходится говорить об угрозе развитию и глобальному благосостоянию человечества.

В амбулаторной практике в России отмечены высокая резистентность респираторных патогенов к сульфаниламидам и тетрациклину, увеличение количества устойчивых к пенициллину *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а также рост резистентности *S. pneumoniae* к макролидам.

А. Галушкин подчеркнул, что потенциальными причинами развития антимикробной резистентности являются неправильное назначение антибиотиков (неверно выбранная доза, самолечение), чрезмерное назначение препаратов широкого спектра действия, дефицит средств экспресс-диагностики, низкое качество антибактериальных средств, неадекватный контроль над инфекционными заболеваниями, плохие санитарные условия, рост числа пациентов с высоким риском резистентности, а также чрезмерное использование антибиотиков в сельском хозяйстве.

Существует ряд исследований по мониторингу бактериальной резистентности. Так, в 2011–2014 гг. в междуна-

родном многоцентровом пролонгированном исследовании SOAR (Survey of Antibiotic Resistance, Исследование бактериальной резистентности) участвовали более 40 стран, в том числе страны Европы и Россия. Результаты позволили выделить следующие общемировые тенденции: а) сохраняющаяся в большинстве стран высокая чувствительность пневмококка к защищенному пенициллину амоксициллину/клавуланату; б) высокий уровень сформировавшейся резистентности к пенициллину и макролидам. Особенно остро эта проблема стоит в Азиатских странах, таких как Вьетнам и Китай, откуда идет большой поток миграции населения в восточные регионы России. Эксперт отметил, что для гемофильной палочки также характерна высокая чувствительность к амоксициллину/клавуланату в подавляющем большинстве стран и сниженный уровень чувствительности к макролидам. Обращает на себя внимание и низкая чувствительность гемофильной палочки к незащищенным пенициллинам (ампициллину).

А. Галушкин наглядно продемонстрировал в своем докладе, что результаты исследования SOAR в России коррелируют с общемировыми тенденциями. Рост доли штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, увеличивает значимость защищенных аминопенициллинов в России и риск неэффективности терапии незащищенными пенициллинами.

Затронув проблему антибактериальной терапии среднетяжелых и тяжелых форм острого бактериального риносинусита у взрослых, докладчик напомнил, что первостепенное значение в этом случае при выборе антибиотика имеет чувствительность к нему типичных возбудителей заболевания – *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Для стартовой эмпирической терапии препаратом выбора служит амоксициллин, в случае же риска антибактериальной резистентности или неэффективности стартовой терапии – амоксициллин/клавуланат.

В 1990 г. в нашей стране зарегистрирован оригинальный амоксициллин/клавуланат (Аугментин). Препарат обладает высокой биодоступностью, которая незначительно зависит от величины принятой дозы. Так, было показано, что при однократном пероральном приеме амоксициллина в дозе 250 мг его биодоступность составляет 98%, а при увеличении дозы препарата до 500 мг – 93%.

При наличии факторов риска инфекций, вызванных ассоциацией резистентных *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в том числе лечение β-лактамами антибиотиками в течение последних 1–3 мес, показано назначение высокой

дозы защищенного аминопенициллина – амоксициллина/клавуланата. Для повышения эффективности в отношении резистентных возбудителей инфекций разработан препарат Аугментин СР, в каждой двухкомпонентной таблетке которого содержится высокая доза амоксициллина (437,5 мг в слое немедленного высвобождения и 562,5 мг в слое замедленного высвобождения) в сочетании с клавулановой кислотой (в слое немедленного высвобождения). Суточная доза препарата составляет 2 таблетки (2000/125 мг) × 2 раза в день.

Как отметил А. Галушкин, высокие и стандартные дозы амоксициллина/клавуланата характеризуются хорошим профилем безопасности. При приеме Аугментина СР и «обычных» форм Аугментина зарегистрировано малое число нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

В заключение Александр Алексеевич заострил внимание на том, что в соответствии с классификацией антибактериальных препаратов, утвержденной ВОЗ в 2017 г. с целью оптимизации назначения антибактериальной терапии на локальном, национальном и глобальном уровнях (Essential Medicines List), комбинация амоксициллин/клавулановая кислота входит в группу ACCESS. Наряду с амоксициллином, цефалексином, цефазолином, она рекомендуется для назначения в первую очередь при лечении широкого спектра инфекционных заболеваний.

ХОБЛ: ОДИН БРОНХОЛИТИК ХОРОШО, А ДВА ЛУЧШЕ?

Главный внештатный пульмонолог Минздрава России по ЦФО, д.м.н., профессор **Андрей Георгиевич Малявин** в своем докладе рассказал о преимуществах двойной бронходилатации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

В соответствии с данными ВОЗ, ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения страдают 65 млн человек. Ежегодно от болезни умирает около 3 млн человек, что составляет 5% всех причин смерти. Преимущественно развитие болезни происходит в возрасте старше 40 лет.

Андрей Малявин представил схему развития заболевания, описав механизм иммунного ответа, и изложил ряд выводов. В частности, он рассказал, что клеточное воспаление при ХОБЛ имеет множественную природу и разнообразный воспалительный ответ в зависимости от причинных (триггерных) факторов. На сегодняшний день не существует единого лекарственного средства, блокирующего клеточное воспаление у пациентов с ХОБЛ. Ведущей причиной поддержания воспаления и функциональных нарушений являются структурные изменения (обструкция, гиперинфляция, воздушная ловушка). Результатом длительного существования гиперинфляции является формирование бронхоэктазов и эмфиземы.

Проанализировав изменения в рекомендациях по лекарственной терапии ХОБЛ в соответствии с GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2016 и 2017 г., а также рекомендации Российского респираторного общества, появившиеся в 2017 г., Андрей Георгиевич сформулировал ключевые изменения нового алгоритма лекарственной терапии при ХОБЛ:



Компания ГлаксоСмитКляйн (GSK), организатор симпозиума на НКТ

- бронхолитики короткого действия назначаются только для купирования симптомов (но не для длительной терапии);
- всем пациентам с ХОБЛ показаны бронхолитики длительного действия – антихолинергические средства длительного действия (ДДАХ), β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) или комбинация ДДАХ/ДДБА;
- пациентам с выраженными симптомами показана комбинация ДДАХ/ДДБА в качестве стартовой терапии;
- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) не назначаются в качестве стартовой терапии;
- следует избегать необоснованного назначения тройной терапии (ДДАХ/ДДБА/ИГКС);
- возможна отмена назначенных без показаний ИГКС.

А. Малявин напомнил, что на сегодняшний день в России представлен целый ряд фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА: умеклидиний/вилантерол (Аноро Эллипта), аклидиний/формотерол, тиотропий/олодатерол, гликопирроний/индакатерол. В качестве отдельного преимущества комбинации умеклидиний/вилантерол он отметил влияние на функцию легких, симптомы заболевания и толерантность к физической нагрузке. Также эксперт указал на сопоставимый с монотерапией профиль безопасности этого препарата и повышение комплаенса и удобства для пациентов (один ингалятор).

По данным двух 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований с участием пациентов с гиперинфляцией при ХОБЛ, применение комбинации умеклидиний/вилантерол привело к улучшению емкости вдоха (ЕВ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и остаточного объема (ОО) в рамках обоих исследований на 12-й неделе. Ретроспективный анализ обобщенных результатов исследований показал: применение комбинации умеклидиний/вилантерол приводило к статистически значимому улучшению минимального отношения ЕВ/ОЕЛ (общая емкость легких) на 12-й неделе по сравнению с ДДАХ и ДДБА, применявшихся в качестве монотерапии. Кроме того, наблюдалось улучшение показателя ЕВ при лечении умеклидиний/вилантерол у пациентов, не получавших поддерживающего лечения.

А. Малявин прокомментировал данные сравнительного исследования применения комбинаций умеклидиний/вилантерол (Аноро Эллипта) и тиотропий/олодатерол



Андрей Георгиевич Малявин

(Спиолто Респимат). Выборка пациентов в этом исследовании была больше, чем необходима для достижения 90% статистической мощности. Согласно его результатам, Аноро Эллипта улучшает функцию легких относительно исходного уровня на 41% по сравнению со Спиолто Респимат через 8 нед. 52% пациентов достигают прироста конечного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) более чем на 100 мл. Различия в приросте конечного ОФВ1 при применении Аноро Эллипта и Спиолто Респимат через 4 и 8 нед остаются схожими и составляют 52 мл ($p < 0,001$). Аноро Эллипта достоверно увеличивает емкость вдоха на 39% (169 vs. 122 мл; $p < 0,001$) и уменьшает использование препаратов скорой помощи (ингаляций в день) на 38% (-0,94 vs. -0,68; $p < 0,001$) по сравнению со Спиолто Респимат.

Также сравнительное исследование препаратов Аноро Эллипта и Спиолто Респимат оценивало простоту использования ингалятора в целом, точность счетчика доз, легкость обучения технике ингаляции, удобство удержания в руке, простоту подготовки к ингаляции, эргономичность устройства. Все пациенты, принявшие участие в этом сравнении, были «наивными», т.е. ранее не использовали ни Аноро Эллипту, ни Респимат. Это позволило снизить предвзятость при оценке предпочтений. Как подчеркнул профессор А. Малявин, в результате исследования пациентов, заявляющих предпочтение типу ингалятора Аноро Эллипта, по всем показателям было намного больше.

В сравнительном исследовании Аноро Эллипта с устройствами Мультидиск, Турбухалер, Хендихалер, Бризхалер, определявшем долю пациентов, совершивших по крайней мере одну критическую ошибку в технике проведения ингаляции после прочтения инструкции, показано, что критических ошибок меньше всего при использовании ингалятора Аноро Эллипта. Это факт Андрей Георгиевич выделил как крайне важный.

Аноро Эллипта обладает сопоставимым со Спиолто Респимат профилем безопасности. При применении препарата Аноро Эллипта такие частые нежелательные явления, как вирусные инфекции верхних дыхательных путей, были отмечены в 5% случаев, инфекции верхних дыхательных путей – в 3%. Хороший профиль

безопасности Аноро Эллипта также подтверждается отсутствием летальных исходов.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: В ПОИСКАХ ВЫСОКОГО КОМПЛЕАНСА

Помимо новых данных о лечении ХОБЛ, А. Малявин коснулся и современных подходов к лечению больных бронхиальной астмой (БА). Он констатировал большую распространенность заболевания в мире: так, в 2015 г. БА страдали 358 млн человек, причем у 5–10% из них была диагностирована тяжелая форма заболевания. Согласно National Review of Asthma Deaths (NRAD), основными причинами смерти пациентов с БА становятся несвоевременное оказание помощи, неадекватная оценка риска (упущенные возможности) и контроля лечения.

По результатам крупного опроса 8 тыс. пациентов из 11 европейских стран, примерно у 45% пациентов была выявлена неконтролируемая астма. Однако больше чем 80% больных считают, что их астма контролируется. В связи с этим А. Малявин особо подчеркнул, что 75% пациентов из тех, кто перенес обострение, потребовавшее использования системных ГКС, оценивали свою астму как «несерьезную». По его словам, основные причины отсутствия контроля могут быть связаны с самим пациентом (неправильная техника ингаляции, несоблюдение режима терапии, необоснованная отмена препаратов, несоблюдение рекомендаций по изменению быта, индивидуальные особенности ответа на терапию, сопутствующая патология), врачом (неправильно назначенная терапия, необученный пациент, неправильный диагноз), а также с резистентным течением бронхиальной астмы.

Андрей Георгиевич отдельно остановился на предпосылках неблагоприятного исхода заболевания. Потенциально модифицируемыми независимыми факторами риска развития обострений при бронхиальной астме служат неконтролируемые симптомы, чрезмерно длительное применение β_2 -агонистов короткого действия, недостаточный ответ на терапию ИГКС (отсутствие рекомендаций по поводу ИГКС, недостаточное соблюдение назначенного режима терапии, неправильная техника применения), низкий ОФВ1 (особенно менее 60% от должных значений), тяжелые психологические или социально-экономические последствия, сопутствующие заболевания (ожирение, эозинофилия мокроты или крови), беременность. Среди прочих важных независимых факторов риска развития обострений отмечены интубация или интенсивная терапия по поводу бронхиальной астмы и минимум одно тяжелое обострение в течение предшествующих 12 мес.

В свою очередь, среди факторов риска развития фиксированного ограничения скорости воздушного потока были выделены отсутствие терапии ИГКС, контакты с ядовитыми химическими веществами, профессиональные вредности, низкий первоначальный ОФВ1, а также хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови.

Как отметил А. Малявин, в отношении побочных эффектов при применении лекарственных препаратов

выделяют как системные факторы риска (частое необоснованное применение перорального кортикостероида (ПКС), длительное применение ИГКС, применение высокодозного и (или) активного ИГКС, также применение ингибиторов P450), так и местные (применение высокодозного или активного ИГКС, неправильная техника применения ингалятора).

Комментируя ступени терапии БА у взрослых, описанные в Global Initiative for Asthma (GINA), профессор Малявин сделал акцент на уместности назначения комбинации ИГКС/ДДБА уже на 2-й ступени терапии, поскольку монотерапия ИГКС не сможет привести к снятию имеющихся на данном этапе симптомов заболевания. На этапе стартовой поддерживающей терапии астмы комбинация ИГКС/ДДБА может быть назначена в случае симптомов, вызывающих беспокойство, в большую часть дней и ночных пробуждений раз в неделю или чаще, особенно при наличии факторов риска, если астма дебютирует как тяжелая неконтролируемая или с острой формы.

Если на фоне терапии не удастся контролировать заболевание, то, по словам А. Малявина, рекомендуется оценить правильность использования ингалятора, обсудить приверженность пациента к терапии, подтвердить диагноз астмы, устранить возможные факторы риска, лечить сопутствующие заболевания, рассмотреть увеличение объема терапии на одну ступень, направить пациента к специалисту, занимающемуся тяжелой астмой.

Андрей Георгиевич указал, что плохой контроль БА может выявить тест АСТ: в опроснике из 5 вопросов оцениваются ограничение активности, затруднение дыхания, симптомы в ночное время, общая оценка контроля астмы пациентом и использование препаратов неотложной помощи. Хороший контроль астмы соответствует оценке АСТ 20–25, недостаточный – 16–19, плохой – 5–15. При этом контроль над БА не зависит от ее степени тяжести. У больных тяжелой формой может наблюдаться хороший уровень контроля над заболеванием, а у пациентов с легкой формой БА уровень контроля может быть низким. На уровень контроля можно ориентироваться при определении потребности в коррекции лечения: низкий контроль может быть прогностическим показателем риска развития обострений в будущем.

Основными причинами отсутствия контроля заболевания в первичном звене являются низкая приверженность лечению, неправильный диагноз, курение, коморбидные состояния (аллергический ринит), неправильная техника ингаляции, индивидуальная вариабельность ответа на фармакотерапию (ингаляционную терапию). Чтобы улучшить приверженность лечению, по словам А. Малявина, можно технически упростить режим применения ингаляции, сократить количество доз, использовать специальные памятки для пациентов, проводить школы для больных, обеспечивать социальную поддержку семьи.

Эксперт представил данные интернет-опроса японских пациентов, страдающих БА и ХОБЛ: большинство из них (83,2%) предпочитает однократный прием лекарства в течение суток. В результате профессор А. Малявин сделал вывод, что большинство пациентов считают высокую

«частоту введения» препарата основной причиной низкой приверженности к лечению. Учитывая этот фактор, докладчик рассмотрел особенности препарата Релвар Эллипта.

Релвар Эллипта – представитель комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА, который характеризуется именно 24-часовым действием. Он содержит флутиказона фуоат – ингаляционный (местный) глюкокортикостероид 24-часового действия – и вилантерол – высоко-селективный β₂-адреномиметик (агонист) 24-часового действия. Профессор Малявин заметил, что вилантерол – единственный из ДДБА препарат с длительностью эффекта до 24 ч и быстрым началом действия (5,8 мин).

Ингаляции комбинации флутиказон фуоат/вилантерол 1 раз в день обеспечивает достоверное 24-часовое улучшение функции легких у пациентов с БА, а также достоверно снижает риск обострений астмы в сравнении с монотерапией ИГКС, по данным проведенных исследований. Флутиказона фуоат/вилантерол практически не оказывает эффекта на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

А. Малявин констатировал, что флутиказона фуоат/вилантерол имеет благоприятный профиль безопасности и эффективности при астме: флутиказона фуоат 92 или 184 мкг не имеет значимого эффекта на уровень 24-часового кортизола плазмы. Чтобы привести к 24-часовой супрессии кортизола плазмы на 20%, необходима доза флутиказона фуоата, в несколько раз превышающая максимальную терапевтическую дозу; ДДБА в добавлении к ИГКС не увеличивают риск обострений по сравнению с монотерапией ИГКС.

В исследованиях показано, что шансы достижения контроля астмы у пациентов, получавших Релвар Эллипта, по сравнению с теми, кто продолжал принимать стандартную терапию, в 2 раза выше, независимо от предыдущей терапии. Критериями улучшения были достижение общего балла АСТ ≥20 или увеличения от базового балла АСТ ≥3.

Как сказал профессор Малявин, в плане серьезных нежелательных явлений (сердечно-сосудистые заболевания, астма/бронхоспазм, инфекции нижних дыхательных путей, исключая пневмонию, снижение минеральной плотности костей и ассоциированные переломы, влияние на концентрацию глюкозы сыворотки крови, гиперчувствительность, адреналовая супрессия) препарат продемонстрировал большую безопасность по сравнению со стандартной терапией.

В сравнительных исследованиях с Серетидом (флутиказон + салметерол) показано снижение средней годовой частоты тяжелых обострений на 20% у больных, принимавших флутиказона фуоат/вилантерол.

Таким образом, на симпозиуме «Лечение заболеваний нижних и верхних дыхательных путей...» собравшимся специалистам был предоставлен богатый фактологический материал, имеющий осязаемую прикладную ценность для повседневной клинической практики. Напомним, кстати, что именно во второй половине ноября ВОЗ традиционно проводит Всемирный день борьбы против ХОБЛ. И это только добавило прошедшему симпозиуму глобальности и актуальности.

© Е.Ю. Пономарева, К.Д. Дорогойкина, К.Н. Сафарова, А.П. Ребров, 2018

ОЛИМПИАДА ПО ТЕРАПИИ КАК ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И ЭЛЕМЕНТ ВОСПИТАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Е.Ю. ПОНОМАРЕВА, К.Д. ДОРОГОЙКИНА, К.Н. САФАРОВА, А.П. РЕБРОВ

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России



В статье представлен опыт организации и проведения предметной олимпиады по терапии в медицинском университете среди студентов старших курсов и клинических ординаторов. Приведены возможности олимпиады в высшей медицинской школе как современной образовательной технологии, способствующей созданию образовательной среды, повышению у участников интереса к преподаваемой дисциплине и мотивации к профессиональному росту, становлению профессиональных и культурных компетенций, развитию эрудиции и клинического мышления. Олимпиада по терапии способствует совершенствованию студентов и ординаторов в избранной профессии, формированию кадрового резерва для работы в лечебных и научных коллективах, преемственности в высшей медицинской школе и гармоничному развитию личности будущих специалистов.

Ключевые слова: олимпиада по терапии, компетенции, высшее медицинское образование.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.Ю. Пономарева, К.Д. Дорогойкина, К.Н. Сафарова, А.П. Ребров. Олимпиада по терапии как образовательная технология и элемент воспитательного процесса в медицинском вузе. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:12-17](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:12-17)

THERAPY OLYMPIAD AS AN EDUCATIONAL TECHNOLOGY AND ELEMENT OF EDUCATIONAL PROCESS IN MEDICAL UNIVERSITY

E.YU. PONOMAREVA, K.D. DOROGOYKINA, K.N. SAFAROVA, A.P. REBROV

Department of Hospital Therapy of the Faculty of General Medicine of «V.I. Razumovsky Saratov state medical university» FSBEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia

The article presents the experience of organizing and performing a thematic olympiad in therapy at a medical university among senior students and clinical residents. The possibilities of the olympiad in higher medical school are introduced, olympiad is shown as a modern educational technology, contributing to the creation of an educational environment, increasing the interest of participants in the taught discipline and motivation for professional growth, the development of professional and cultural competencies, the development of erudition and clinical thinking. Therapy olympiad contributes to the improvement of students and clinical residents in their chosen profession, the formation of a personnel reserve for in medical and research teams working, continuity in higher medical school and the harmonious development personality of future professionals' personality.

Key words: therapy olympiad, skills' set, higher medical education.

The authors declare about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: E.Yu. Ponomareva, K.D. Dorogoykina, K.N. Safarova, A.P. Rebrov Therapy olympiad as an educational technology and element of the educational process in medical university. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:12-17](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:12-17)

Проведение профессиональных конкурсов в сфере школьного и высшего образования используется как в нашей стране, так и за рубежом и преследует своей целью профессиональную селекцию: отбор самых талантливых, наиболее способных к развитию обучающихся [1]. Предметные олимпиады по клиническим дисциплинам на протяжении многих лет проводились в медицинских институтах еще в СССР [2]. Так, студенты Саратовского медицинского института в начале 80-х гг. XX в. регулярно участвовали в региональных, всероссийских и всесоюзных олимпиадах по терапии, становились победителями и призерами. В 90-е гг. в связи с известными историческими событиями и социальными переменами традиция проведения предметных олимпиад в масштабах регионов и страны была прервана.

Возврат к конкурсам профессионального мастерства в различных регионах России произошел в 2000-е гг. с использованием новых возможностей, улучшенным техническим оснащением. С 2007 г. кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета (ГМУ) им. В.И. Разумовского возобновила проведение внутривузовских олимпиад по внутренним болезням среди студентов 5 и 6 курсов. В 2008 г. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова впервые провела межрегиональную олимпиаду по терапии «Золотой стетоскоп», в которой приняла участие в том числе и команда Саратовского ГМУ.

С этого времени опыт организации студенческих олимпиад по терапии распространен нами на постдипломный этап обучения. В организации внутривузовской и межрегиональной олимпиад по терапии прослеживаются как сходство (содержание конкурсных заданий), так и различия (состязания в профессиональном мастерстве команд на межрегиональном уровне и отдельных студентов на внутривузовском этапе). Соответственно различаются и некоторые организационные моменты проведения конкурсов, учета результатов и т.п.

Что может дать такое мероприятие, как олимпиада, студенту или ординатору медицинского высшего учебного заведения? Насколько она необходима и востребована в медицинском вузе, где и без того у обучающихся большая нагрузка?

На наш взгляд, проведение олимпиады выводит учебный процесс, подготовку будущих специалистов на принципиально новый уровень. Она позволяет добавить в учебный процесс как раз те аспекты, которых в обычных условиях молодым людям не хватает: элементы соревновательности, соперничества, проверки собственных сил и уровня подготовки в условиях абсолютной объективности. С позиций организации учебного процесса проведение олимпиады позволяет:

- повысить интерес к преподаваемой дисциплине;
- создать дополнительную мотивацию к профессиональному росту у наиболее старательных и талантливых будущих специалистов;



- оценить степень готовности обучающихся к решению реальных проблем клинической практики в условиях профессионального конкурса (ограниченного времени, ответственности и т.п.);
- выявить сильные и слабые стороны подготовки по дисциплине среди наиболее преуспевающих студентов и ординаторов и при необходимости внести коррективы в процесс обучения;
- интегрировать конкурсные задания олимпиады в учебно-методический процесс и впоследствии использовать их в повседневной образовательной деятельности.

Приведенные положения отражают возможности олимпиады по терапии как современной образовательной технологии [3], используемой не только для выявления и обучения талантов, но и построения образовательного процесса по дисциплине в целом. Некоторые из них вполне применимы для организации подобного состязания в других клинических дисциплинах. В настоящей работе мы приводим краткое изложение организационных и содержательных аспектов олимпиады по терапии на основе собственного многолетнего опыта. Возможно, эта информация окажется практически востребованной коллегами из других образовательных учреждений и специальностей.

КОНКУРСНАЯ ПРОГРАММА

Олимпиада по терапии на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета проводится среди студентов старших курсов ежегодно. Студенты информируются о ней заранее: в начале учебного года, еще на первых лекциях по терапии и на сайте кафедры сообщаются время и место турнира, название и формат основных конкурсов.

- Олимпиада среди студентов состоит из 5 конкурсов:
- «Связь времен: выдающиеся деятели отечественной и мировой медицины»;
 - «Решение клинических ситуационных задач»;
 - «Видеоряд с распознаванием и объяснением симптомов»;
 - «Соответствие симптомов и ситуаций»;
 - «Культура и медицина».

Каждый конкурс содержит от 3 до 10 заданий. Используется форма мультимедийной презентации, позволяющая представить не только сформулированные задания и вопросы, но и обширный иллюстративный материал (портреты выдающихся клиницистов, фотографии симптомов в цифровом формате, ЭКГ, рентгенограммы, репродукции художественных произведений и т.п.), а также регламентировать время ответа на каждое задание.

Конкурс «Решение клинических ситуационных задач» — один из основных на олимпиаде. Таким задачам отводится особая роль в учебном процессе в связи с возможностями их использования не только для оценки знаний, но в еще большей степени для формирования профессиональных компетенций будущих врачей по квалифицированному сбору и обработке первичной информации о пациенте, диагностике, планированию дополнительным обследованиям, назначению лечения. В этом смысле ситуационная задача — эквивалент и модель клинического разбора реального пациента. Как сказал лауреат Нобелевской премии мира, врач-кардиолог Б. Лаун, «с педагогической точки зрения гораздо ценнее история, связанная с человеческой судьбой, чем отдельный абстрактный факт». Неслучайно третий этап государственной междисциплинарной аттестации выпускников и заключительный этап государственной аккредитации специалистов проводятся именно в форме решения ситуационных задач.

В рамках олимпиады клиническая ситуация представляется на экране в виде кратко сформулированных жалоб, основных анамнестических сведений, данных физического обследования пациента, а также дополнительной информации (результаты лабораторного и инструментального обследования). Предпочтение отдается первичной информации, а не заключениям и выводам (их предстоит сделать самому участнику), например, проецируется само изображение ЭКГ, рентгенограммы, а не заключение специалиста. При проверке результатов оценивается умение участника принять верное решение на основе ограниченного объема информации, выбрать наиболее существенное в условиях малого количества времени, грамотно сформулировать диагностическое заключение, кратко и ясно выразить мысль.

Умение оценивать внешние изменения, выявляя диагностически значимые признаки, самостоятельно интерпретировать результаты инструментального обследования — эти навыки оцениваются в конкурсе «Видеоряд с распознаванием и объяснением симптомов». Для решения предлагается 10 заданий, включающих фотографии внешних проявлений различных патологий, ЭКГ, результаты других инструментальных обследований и т.п. Баллы начисляются как за верную интерпретацию симптомов, так и за точное объяснение их происхождения.

Конкурс «Соответствие симптомов и ситуаций» представляет собой один из сложных вариантов

тестовых заданий, где участнику необходимо продемонстрировать умение устанавливать взаимосвязи на основе знания этиологических факторов, аспектов патогенеза, морфологии, симптомов и т.п. Обычно участникам предлагаются два задания подобного типа. Каждое правильно определенное соответствие оценивается одним баллом.

При составлении заданий всех профессиональных конкурсов принимаются во внимание:

- необходимость представления в них всех разделов терапии в соответствии с количеством учебных часов, предусмотренных учебным планом и программой;
- профессиональная и социальная значимость форм патологии;
- уровень сложности заданий (не менее трети объема всех вопросов составляют задания повышенной сложности);
- наглядность и иллюстративность предлагаемого материала.

Вопросы и задания конкурса «Культура и медицина» обращают участников олимпиады к гуманитарным аспектам медицины, ее взаимосвязи с другими сферами человеческой деятельности: отечественной и мировой литературой, музыкой, кинематографией, живописью и др.

СВОД ПРАВИЛ

При проведении олимпиады каждое задание (как и конкурс в целом) имеет временные ограничения в соответствии с уровнем сложности. За верные ответы начисляется определенное количество баллов. Возможно присуждение дополнительных баллов за оригинальные или наиболее полные ответы. На слайде, предваряющем каждый конкурс, содержится разъяснение задания и регламентация времени экспозиции каждого слайда. Общая продолжительность соревнования 60–70 мин. На вопросы конкурсных заданий участники отвечают на заранее подготовленных стандартных бланках. Оценка ответов участников олимпиады производится при сопоставлении их с заранее подготовленными эталонами ответов. Начисление баллов за каждое конкурсное задание осуществляется в соответствии с уровнем сложности последних и значимости в профессиональной подготовке будущего врача.

Вопросы профессиональных конкурсов предлагают участнику продемонстрировать владение основными врачебными навыками: это распознавание и объяснение симптомов, диагностические предположения, оценка лабораторно-инструментальных данных, планирование дополнительного обследования, формулировка и обоснование диагностического заключения, дифференциальная диагностика, лечение и тактика ведения пациента. Таким образом, конкурсные задания позволяют выявить степень владения будущими врачами профессиональными компетенциями, их эрудицию и степень владения клиническим мышлением.



Команда РНИМУ им. Н.И.Пирогова – 1 место



Команда Саратовского ГМУ – 2 место



Команда Курского ГМУ 3 – место



Команда Омского ГМУ – 4 место

Вопросы гуманитарных конкурсов предполагают наличие у соревнующихся студентов определенного уровня исторической и художественной культуры будущего врача, а иногда способность к нестандартному мышлению, т.е. в определенной степени отражают формирование универсальных и общекультурных компетенций [4]. Девизом литературно-художественного конкурса олимпиады могут служить слова Марка Твена: «Если врач ничего не знает, кроме медицины, то, вполне возможно, он не знает и ее...». Медицина как отрасль знаний и важнейшая часть культуры человечества тесно связана с другими культурными сферами, прежде всего живописью, музыкой [5]. Обращение к подобным сферам будущих врачей имеет, на наш взгляд, важный воспитательный аспект.

В истории мировой и отечественной медицины немало образцов подлинного высокого служения врачей и ученых гуманистическим идеалам, примеров для будущих поколений врачей. По словам Клода Бернара, «история мира – биография великих людей, и страна, которая умеет ценить их, может не опасаться за свое будущее». Попытка поставить диагноз литературным героям и персонажам произведений живописи заставляет участников интеллектуальных состязаний обратиться к литературно-художественным источникам, что расширяет кругозор современного молодого специалиста и в конечном счете способствует росту и гармоничному развитию личности.

Проведение олимпиады позволяет повысить интерес и мотивацию наиболее талантливых студентов к обучению дисциплины, стимулирует их познавательную деятельность и улучшает качество профессиональной подготовки. Участие в олимпиаде, процесс ее подготовки и проведения, обсуждение результатов с участниками – все это в немалой степени способствует созданию образовательной среды, в которой творческий потенциал обучающихся максимально реализуется. Принцип обучения на высоком уровне трудности, реализуемый для одаренных школьников, не менее актуален и для образовательного процесса в высшей школе [6].

Призеры и победитель предметной олимпиады получают дополнительные баллы рейтинга по дисциплине и право принять участие в региональных и межрегиональных конкурсах в составе команды университета. Среди студентов-участников, включая победителей и призеров, не только будущие терапевты. Нередко лучшие результаты демонстрируют студенты, проявляющие интерес к хирургии, анестезиологии и реаниматологии, клинической фармакологии и т.п. Многие из них, завершив образование в вузе, вполне успешно работают по избранным специальностям в медицинских и образовательных учреждениях различных регионов России. Как правило, все они в той или иной степени отмечают роль своего участия в олимпиаде в пробуждении интереса к профессии, развитии клинического мышления, личностном росте.



Участники олимпиады

НОВЫЕ УРОВНИ И ГОРИЗОНТЫ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Формат изложенных выше конкурсов с дополнениями и преобразованием для команд был использован нами при организации и проведении в 2018 г. IV Всероссийской олимпиады по терапии им. Н.С. Короткова под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Задача постоянного повышения квалификации будущих терапевтов красной нитью проходит через все проводимые РНМОТ образовательные мероприятия [7]. Право проведения всероссийской олимпиады в нашем университете заработали студенты Саратовского ГМУ, выиграв III Всероссийскую олимпиаду в Нижнем Новгороде в 2016 г. В программу последней олимпиады были включены мастер-классы ведущих терапевтов страны по актуальным научно-практическим проблемам внутренних болезней. Командный формат состязания предполагал включение в программу таких конкурсов, как «Визитная карточка» (представление учебного заведения и команды), «Брейн-ринг» (блиц-вопросы по различным разделам терапии с командным обсуждением), конкурс капитанов, конкурс с использованием манекенов-тренажеров, конкурс «У постели больного». В процессе обсуждения участники олимпиады и их руководители – представители различных высших медицинских учебных заведений РФ – сочли соревнование интересным и выразили удовлетворение форматом и содержанием конкурсов, а также возможностью использовать подобные технологии на своих учебных базах.

В свое время, спустя год от возобновления традиции проведения студенческой олимпиады в Саратовском ГМУ, мы впервые провели аналогичное интеллектуальное состязание и среди клинических ординаторов, избравших своей будущей специальностью терапию.

Заметим, что отечественных и зарубежных аналогов подобного конкурса в доступной литературе мы не встретили. Олимпиада среди ординаторов по организационной структуре, форме проведения и тематике основных конкурсных заданий принципиально не отличается от олимпиады студентов. Конечно, задания для ординаторов, по сравнению с заданиями для студентов, характеризуются более высокой сложностью, смещением акцентов на дифференциальную диагностику, коморбидные состояния, индивидуализацию терапии. Конкурсы для ординаторов нередко дополняются заданиями из смежных терапевтических специальностей: дерматологии, инфекционных болезней, гематологии и т.п. Разнообразие и дополнительный уровень сложности олимпиаде придает проведение среди ординаторов-терапевтов специальных конкурсов по лабораторной диагностике, интерпретации ЭКГ, аускультации пороков сердца на манекене-тренажере, курации пациента с оформлением диагноза, назначения обследования и лечения. Именно поэтому олимпиада среди ординаторов чаще проводится в несколько этапов, с выделением финалистов.

Отмечено, что ординаторы, ранее принимавшие участие в студенческой олимпиаде, не только показывают более высокие результаты по сравнению с другими участниками, но и проявляют интерес к подготовке самих соревнований (формирование банка заданий для будущих конкурсов, помощь в техническом и иллюстративном обеспечении и т.д.). Вовлечение наиболее способных обучающихся в интеллектуальные состязания, в том числе в процесс их организации, создает благоприятные условия для воспитания и деятельности профессиональной и интеллектуальной элиты университета [8].

В 2011 г. команда молодых специалистов кафедры госпитальной терапии и кафедры анестезиологии и

реаниматологии Саратовского ГМУ стала победителем первой Всероссийской олимпиады с международным участием «Олимпиада XXI век UPGRADE» (г. Москва), организованной Московским государственным медико-стоматологическим университетом (МСГМУ) им. А.И. Евдокимова. В 2012 г. кафедра госпитальной терапии Саратовского ГМУ стала организатором второй Всероссийской олимпиады с международным участием «Олимпиада XXI век UPGRADE», на которой команда Саратовского университета заняла второе место. По-видимому, традиция проведения олимпиад не только среди студентов,

но и среди молодых специалистов должна быть продолжена.

Таким образом, помимо уже приведенных возможностей использования технологии олимпиады в организации учебного процесса, проведение профессионально-интеллектуального конкурса ординаторов позволяет мотивировать к совершенствованию в избранной профессии будущих терапевтов, формировать кадровый резерв для последующей работы в лечебных и научных коллективах, способствует преемственности между дипломным и постдипломным этапами обучения в высшей медицинской школе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шатунова О.В., Сергеева А.Б. Конкурсы и олимпиады по технологии среди школьников как средство диагностики и развития их одаренности. Образование и наука. 2014; 9: 143–154.
2. Наумов Л.Б. Учебные игры в медицине. М., 1986. 320 с.
3. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Проблемно-модульное обучение в медицинском вузе с элементами конструктивной педагогики. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2014; 3: 53–58.
4. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования, уровень высшего образования специалитет, специальность 31.05.01 «лечебное дело» [приложение к приказу Министерства образования и науки Российской Федерации от 9 февраля 2016 г. № 95]. <http://fgosvo.ru/310501>.
5. Дворецкий Л.И. Живопись и медицина: размышления врача о живописи и художниках. М., 2010. 309 с.
6. Остапенко А.А., Ткач Д.С., Хагуров Д.А. Как сохранить классическое университетское образование в жерновах Болонского процесса? Образовательные технологии. 2014; 3: 31–46.
7. Мартынов А.И., Спасский А.А., Михайлов А.А. Роль Учебного центра Российского научного медицинского общества терапевтов в непрерывном медицинском образовании. Терапия. 2016; 5: 9–12.
8. Новиков А.М. Что такое элитарное образование? Народное образование. 2004; 1: 62.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елена Юрьевна Пономарева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: 8 (845) 249-14-37. E-mail: ponomareva_elenal@mail.ru

Ксения Дмитриевна Дорогойкина, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: 8 (845) 249-14-37. E-mail: dorogoykinakd@mail.ru

Карина Николаевна Сафарова, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: 8 (845) 249-14-37. E-mail: k.tsaturova@yandex.ru

Андрей Петрович Ребров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: 8 (845) 249-14-37. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Elena Yu. Ponomareva, PhD, associate professor of the Department of Hospital Therapy of General Medicine Faculty «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» FSBEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov region, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya St. Tel. +7(845)249-14-37. E-mail: ponomareva_elenal@mail.ru

Ksenia D. Dorogoykina, assistant of the Department of Hospital Therapy of General Medicine Faculty «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» FSBEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov region, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya St. Tel. +7(845)249-14-37. E-mail: dorogoykinakd@mail.ru

Karina N. Safarova, assistant of the Department of Hospital Therapy of General Medicine Faculty «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» FSBEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov region, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya St. Tel. +7(845)249-14-37. E-mail: k.tsaturova@yandex.ru

Andrei Petrovich Rebrov, MD, professor, head of the Department of Hospital Therapy of General Medicine Faculty «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» FSBEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov region, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya St. Tel. +7(845)249-14-37. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

АНДРЕЮ ИВАНОВИЧУ ВОРОБЬЕВУ – 90 ЛЕТ!

1 НОЯБРЯ 2018 Г. СВОЙ 90-ЛЕТНИЙ ЮБИЛЕЙ ОТМЕТИЛ АКАДЕМИК РАН, ПЕРВЫЙ МИНИСТР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ АНДРЕЙ ИВАНОВИЧ ВОРОБЬЕВ.



Андрей Иванович родился 1 ноября 1928 г. в Москве семье революционеров-большевиков Ивана Ивановича Воробьева и Марии Самуиловны Кизильштейн. После репрессий родителей в 1937 г. мальчик жил с опекунами, а во время войны попал в детский дом. Его трудовая биография началась с работы золотарем и посыльным в поселке Буб Пермского края. Еще до завершения обучения в школы в 1943–1944 гг. Андрей Иванович трудился маляром и электриком. В 1947 г. окончил школу с золотой медалью, с 1947 по 1953 г. учился в Первом Московском медицинском институте. В институте будущий академик женился на Инне Павловне Коломойцевой, у них родился сын Иван. В 1958 г. в семье появился второй сын – Павел.

В 1953 г. А.И. Воробьев был распределен в Волоколамскую районную больницу, в которой работал участковым терапевтом, педиатром, акушером, патологоанатомом. Там у него завязались и на многие годы сохранились дружеские отношения с главным врачом больницы Николаем Михайловичем Плотниковым и его семьей.

В 1956 г. молодой врач поступил в клиническую ординатуру к профессору Иосифу Абрамовичу Кассирскому на кафедру гематологии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время РМАНПО). Его кандидатская диссертация была посвящена вопросам гемолиза: изучая кинетику распада эритроцитов, А.И. Воробьев открыл наличие второй популяции эритроцитов, увеличивающейся в ответ на резкое возрастание потребности организма в кислороде (теория

шунтового кроветворения), создал оригинальный метод исследования уровня гемоглобина в крови. После защиты диссертации вскоре стал доцентом.

В 1966–1974 гг. А.И. Воробьев руководил клиническим отделом Института биофизики Минздрава СССР, в 1968 г. защитил докторскую диссертацию «Опухолевая прогрессия и некоторые вопросы патогенеза лейкозов». В ней 40-летний ученый через призму лейкозов развил теорию опухолевой прогрессии Фулдса, опирающуюся на повышенную мутабельность опухолевых клеток, появление субклонов в исходно моноклональной опухоли. При этом он создал принципиально отличную от физической систему биологической дозиметрии.

В 1971 г., после смерти И.А. Кассирского, Андрей Иванович был избран заведующим кафедрой гематологии и трансфузиологии Центрального института усовершенствования врачей, которую и возглавлял до последнего времени. Совместно с профессорами И.Л. Чертковым и А.Я. Фриденштейном А.И. Воробьев в 1973 г. разработал принципиально новую схему кроветворения, «заменив» гемоцитобласт на целую серию клеток-предшественниц – от стволовой до колониеобразующих клеток отдельных рядов кроветворения (эритроцитарного, гранулоцитарного и т.д.).

Анализ возрастных и морфологических характеристик гемобластозов привели А.И. Воробьева к созданию «теории смены клеточных пластов»: в постнатальном развитии организма происходит смена функционально-родственных родоначальных клеток, что, в частности, объясняет принципиальное различие опухолей одного возрастного периода от морфологически сходных опухолей другого возрастного периода.

Другой важной вехой в научной деятельности А.И. Воробьева стало описание (вместе с Таисией Владимировной Шишковой) дисгормональной кардиопатии – особой формы поражения сердца, которую до того расценивали как инфаркт миокарда.

В 1972 г. А.И. Воробьев вместе с Мариной Давыдовной Бриллиант первыми в нашей стране применили «тотальную программную химиотерапию» и впервые вылечили детей от острого лимфобластного лейкоза. Они же первыми создали программу профилактики нейрорлейкемии с помощью интратекального введения цитостатических препаратов.

В 1986 г. Андрей Иванович стал инициатором создания и участником правительственной медицинской комиссии по аварии на Чернобыльской атомной электростанции. В том же году был избран академиком Академии медицинских наук СССР.

С 1987 по 2011 г. А.И. Воробьев – директор Гематологического научного центра Академии медицинских наук (ГНЦ РАМН, в настоящее время ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), в 1990–1991 гг. – народный депутат СССР, с 1991 по 1992 г. – первый Министр здравоохранения РФ. На этом посту он приложил максимум усилий для сохранения и развития здравоохранения после развала СССР: именно ему принадлежит инициатива Указа Президента от сентября 1992 г. о финансировании дорогостоящих видов лечения, который спас российскую медицину от деградации и до сего дня поддерживает существование бесплатных для населения высококвалифицированных медицинских услуг. На должности министра А.И. Воробьев был вынужден вводить в России обязательное медицинское страхование, хотя сам выступал против появления фондов ОМС и страховых компаний.

В 2000 г. А.И. Воробьев избран академиком РАН по Отделению биологических наук.

Научный коллектив под руководством Андрея Ивановича внес принципиальный вклад в развитие современной гематологии как с клинической точки зрения, так и в фундаментальном и экспериментальном плане. В трудах А.И. Воробьева и его школы разработана уточненная классификация опухолей лимфатической системы, учитывающая органоспецифичность, морфологию и чувствительность к цитостатическим препаратам. Основанные на ней программы терапии позволили достигнуть выдающихся успехов в лечении ряда лимфатических опухолей.

В Гематологическом научном центре РАМН А.И. Воробьев развил ряд новых научных направлений и значительно расширил его клинику, в которой на высшем уровне осуществляются сложнейшие методы лечения гематологических заболеваний, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток крови, пересадку почки и терапию критических состояний.

Под руководством Андрея Ивановича сотрудники ГНЦ РАМН принимали участие в оказании помощи пострадавшим практически во всех техногенных и природных катастрофах последних десятилетий: армянском (1988) и сахалинском (1994) землетрясениях, чернобыльской аварии, взрывах на железной дороге и др. Совместно с З.С. Баркаганом и другими сотрудниками А.И. Воробьев разработал современные

методы лечения ДВС- и краш-синдрома, сформулировал принципы оказания медицинской помощи в условиях катастроф.

Деятельность А.И. Воробьева неразрывно связана с преподаванием не только гематологии, но и кардиологии, трансфузиологии, морфологии, дифференциальной диагностики, интенсивной терапии критических состояний и микроциркуляции. Его блестящие лекции по проблеме внутренней медицины, утренние конференции, на которых, отталкиваясь от конкретных клинических ситуаций, обсуждаются самые острые вопросы диагностики и лечения, широко известны не только в Москве, но и далеко за ее пределами. Проводимые под его руководством с 1972 г. ежегодные декадни памяти И. А. Кассирского «Новое в гематологии и трансфузиологии» стали практически неформальными съездами гематологов всей страны, включая и страны СНГ. Будучи ведущим гематологом страны, А.И. Воробьев неоднократно говорил: «Я прежде всего терапевт, знающий гематологию». Неслучайно многие годы А.И. Воробьев был Председателем правления Московского городского научного общества терапевтов.

Значительную часть своей жизни А.И. Воробьев был ведущим консультантом Четвертого Главного управления при Минздраве СССР, впоследствии Медицинского центра Управления делами Президента РФ. Он консультировал руководителей многих государств и лечил членов Правительства РФ. А.И. Воробьев всегда умел так построить отношения с пациентами, что вызывал с их стороны чувство доверия и уважения.

В своей огромной профессиональной жизни Андрей Иванович все и всегда выполнял с энтузиазмом и большим успехом. В его послужном списке ордена Ленина и «За заслуги перед Отечеством» III степени, Государственная премия СССР, звание заслуженного деятеля науки РФ. Статьи и монографии А.И. Воробьева до сих пор вызывают живой интерес не только у ученых, но и практических врачей.

Академик А.И. Воробьев и сегодня остается президентом Регионального благотворительного общественного фонда «Гематология и интенсивная терапия». Его работа – это надежда для многих людей, страдающих тяжелыми нарушениями системы крови, которые говорят огромное спасибо академику Андрею Ивановичу Воробьеву.

Глубокоуважаемый Андрей Иванович! Президиум РНМОТ и коллектив журнала «Терапия» поздравляют Вас со знаменательной датой, желают Вам здоровья и дальнейших успехов в научно-медицинской и общественной деятельности!

© А.А. Пилипович, Ал.Б. Данилов, 2018

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРЕВЕНТИВНАЯ МЕДИЦИНА И НЕВРОЛОГИЯ

А.А. ПИЛИПОВИЧ, АЛ.Б. ДАНИЛОВ

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



Прогрессирование многих широко распространенных неинфекционных заболеваний связано со сложным взаимодействием множества факторов (в том числе факторов окружающей среды и внутренней среды организма) на различных уровнях, включая генетический. В неврологии это касается всех нейродегенеративных заболеваний, этиология и патогенез которых остаются до конца не понятными: болезни Альцгеймера, Паркинсона и других дегенераций. Кроме того, такое утверждение справедливо и для цереброваскулярных, демиелинизирующих и прочих неинфекционных болезней нервной системы. В исследованиях «ген – окружающая среда» основное внимание уделяется выявлению факторов риска, которые не могут быть обнаружены с помощью обычных эпидемиологических методов, как правило, исключающих точные прогнозы. Конкретные факторы риска могут быть определены только после детального анализа взаимодействий между всеми компонентами. На сегодняшний день в ряде когортных исследований получены многообещающие результаты, но пока их недостаточно для разработки точной персонализированной превентивной медицины. Требуется крупномасштабные длительные исследования, чтобы найти полезные практические доказательства для развития профилактической медицины.

Ключевые слова: превентивная неврология, персонализированная превентивная медицина, доклиническая диагностика, профилактическая медицина, исследования «ген – окружающая среда».

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.А. Пилипович, Ал.Б. Данилов. Персонализированная превентивная медицина и неврология. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:20-24](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:20-24)

PERSONALIZED PREVENTIVE MEDICINE AND NEUROLOGY

A.A. PILIPOVICH, AL.B. DANILOV

The Department of nervous diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia [Sechenov University]

The progression of many prevalent non-infectious diseases is associated with a complex interaction of many factors (including environmental factors and the internal body factors) at various levels, including genetic one. In neurology, this deals with all neurodegenerative diseases, the etiology and pathogenesis of which remain not fully understood - Alzheimer's, Parkinson's and other degenerative pathology. Moreover, that is true for cerebrovascular, demyelinating and other non-infectious diseases of the nervous system. In «gene-environment» studies, the focus is put on risk factors identification that cannot be detected using conventional epidemiological methods, as a rule, excluding accurate prognostications. Specific risk factors can only be identified after a detailed analysis of the interactions between all the components. For the moment, promising results have been obtained in a number of cohort studies, but they are not still enough to develop accurate personalized preventive medicine. Large-scale long-term studies are required to find useful practical provement for the development of preventive medicine.

Key words: preventive neurology, personalized preventive medicine, preclinical diagnostics, preventive medicine, gene-environment studies.

The authors declare the absence of possible conflicts of interest.

For citation: A.A. Pilipovich, Al.B. Danilov. Personalized preventive medicine and neurology. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:20-24](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:20-24)

Прогрессирование многих широко распространенных неинфекционных заболеваний связано со сложным взаимодействием множества факторов, в том числе факторов окружающей среды и внутренней среды организма на различных уровнях, включая генетический [1]. В неврологии это касается всех нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и другие дегенерации, чей этиопатогенез остается до конца непонятным. Кроме того, такое утверждение справедливо и для цереброваскулярных, демиелинизирующих и прочих неинфекционных болезней нервной системы. Многие неврологические заболевания начинаются исподволь и долго остаются незамеченными, их постепенное прогрессирование в итоге приводит к необратимым последствиям, поэтому проблема предотвращения возникновения неврологических заболеваний, т.е. профилактической неврологии, становится все более важной.

Доклиническая диагностика и своевременно предпринятые действия могли бы значительно снизить заболеваемость и увеличить продолжительность активной жизни человека. Не так давно считалось невозможным предотвратить болезнь Альцгеймера и деменцию, однако за последние два десятилетия произошел скачок от фатализма к крупным профилактическим исследованиям, и теперь перспектива отсрочки или предотвращения симптомов деменции уже не выглядит недостижимой [2, 3]. Пристальное внимание ученых всего мира сосредоточено на поиске факторов, повышающих вероятность развития нейродегенеративных заболеваний, т.е. факторов риска. Результаты этих исследований помогут определению эффективных профилактических стратегий, адаптированных к различным группам риска развития деменции (определяемым в соответствии с возрастом, профилем сосудистых и метаболических изменений, образом жизни, различными биологическими маркерами и когнитивным статусом) [4].

Одним из важных направлений развития превентивной медицины вообще и неврологии в частности является изучение генно-экологических взаимодействий. В исследованиях «ген – окружающая среда» основное внимание уделяется выявлению факторов риска, которые не могут быть обнаружены с помощью обычных эпидемиологических методов, как правило, исключающих точные прогнозы [5]. Конкретные факторы риска могут быть выявлены только после детального анализа взаимодействий между всеми составляющими. На сегодняшний день в ряде когортных исследований получены многообещающие результаты (например, по профилактике ожирения). Однако пока они не имеют достаточной клинической значимости для разработки точной персонализированной превентивной медицины (рис. 1).

Выяснение генно-экологических взаимодействий при неинфекционных заболеваниях необходимо для профилактической медицины. Поскольку геномная информация зародышевых клеток остается неизменной на протяжении всей жизни человека, профилактика геномных факторов затруднительна, но ряд экологических факторов, личные привычки и образ жизни (диета, физические упражнения и т.п.) могут быть скорректированы. Именно на этом прежде всего и должны основываться профилактические вмешательства.

Улучшение привычек личного образа жизни будет в центре внимания профилактической медицины всегда, даже в эпоху геномной медицины. Тем не менее информация о генно-экологических взаимодействиях имеет большой потенциал для точной профилактики заболеваний. Одной из задач получения информации о генно-экологических взаимодействиях служит определение правильного образа жизни для конкретного индивидуума, на что должно быть нацелено вмешательство. Крупномасштабные геномные исследования, такие как GWAS (Genome-wide association studies), выявляют только ассоциацию геномных вариаций и начала неинфекционных заболеваний [6]. Информации о необходимых профилактических вмешательствах такие исследования не несут. Следовательно, лицам с генетическими вариациями высокого риска, идентифицированными при GWAS, будут предложены лишь общие рекомендации в области питания и физических упражнений. Анализ же генно-экологических взаимодействий может обеспечить более практическую и точную информацию. Это, к примеру, относится к выяснению комбинаций определенных генетических вариаций и конкретной пищи или питательных



веществ (белков, витаминов, минералов и проч.), которые увеличивают или уменьшают риск развития заболевания. Такие данные позволят создавать индивидуальные для каждого человека программы профилактики. Соответственно по сравнению с общими рекомендациями по диете или физиотерапии будут даваться более конкретные и эффективные в плане профилактики инструкции, основанные на результатах исследований генно-экологического взаимодействия.

Примерами исследований генно-экологических взаимодействий могут служить работы [7, 8] в отношении рака и ожирения, в которых частота геномных вариаций сравнивалась между основной и контрольной группами (дизайн «случай – контроль»). Однако в таких исследованиях существует большой риск неточности при анализе взаимодействия генов и окружающей среды, ведь, чтобы выяснить причину заболевания, экологическая информация должна быть собрана до начала болезни, причем необходимо большое количество информации о привычках и образе жизни, которую зачастую трудно вспомнить, особенно если болезнь началась 20–30 лет назад [9].

Исследования с использованием проспективного когортного дизайна имеют преимущества в плане точности, однако связаны с длительными периодами наблюдения (не менее 5 лет, обычно до 10 лет) и нуждаются в огромных размерах выборки для обеспечения статистически значимых результатов. Например, для выявления генно-экологических взаимодействий при инсульте, сахарном диабете или сердечной недостаточности (годовая заболеваемость 0,2%) необходимо 5-летнее наблюдение за 200 тыс. человек, что было рассчитано в программе QUANTO [10]. В настоящее время по всему миру уже проводятся крупномасштабные перспективные геномные когортные исследования [11–13]. Однако большинство из них имеет короткий срок наблюдения. В связи с этим необходимы работы с долгосрочным наблюдением, которые позволят обнаружить новые генно-экологические взаимодействия.

Существуют и более сложные подходы к исследованию генно-экологических взаимодействий: к ним относится метод менделевской рандомизации (основан на втором законе Менделя). Так, в одном из метаанализов, исследующих связь между употреблением алкоголя и началом сердечно-сосудистых заболеваний [12], рандомизацию Менделя проводили с использованием вариантов гена алкоголя дегидрогеназы 1В (ADH1B). Исследование показало, что люди, имеющие вариант фермента со слабой активностью, склонны употреблять меньшее количество алкоголя. В данном исследовании субъекты были разделены на группы с высоким и низким потреблением, основанным на втором законе Менделя. Этот метод пока широко не

используется из-за сложности выявления ассоциаций между геномной информацией и фенотипами.

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ

Итак, на сегодняшний день большие надежды в плане получения важных результатов генно-экологических взаимодействий возлагаются на крупномасштабные проспективные когортные исследования. Но существует ряд задач, которые нужно решить:

- выявление «недостающей наследуемости комплексного заболевания» [13], генетические варианты, обнаруженные в GWAS, могут объяснить лишь небольшую долю риска начала заболевания, поскольку GWAS эффективно идентифицируют только варианты с частотой >5%, связанные с распространенными заболеваниями, тогда как низкочастотные варианты (0,01–0,05%) остаются необнаруженными [14], что объясняет значительную часть «недостающей наследуемости». В будущем планируется генно-экологический анализ взаимодействия низкочастотных генных вариантов и факторов окружающей среды, который, безусловно, потребует обработки и анализа огромных объемов данных и новых технологий [15];

- определение стратегии применения результатов генных-экологических взаимодействий: вся информация о генно-экологических взаимодействиях не сможет быть использована в профилактической медицине, даже если она статистически значима (например, невозможно изменить климат и прочие глобальные показатели). Наиболее реально разработка программ профилактических вмешательств, направленных на улучшение факторов, поддающихся коррекции (личные привычки образа жизни), и первичная профилактика должна базироваться прежде всего на этом;

- разработка эффективных, индивидуализированных программ так называемой персонализированной превентивной медициной, для чего необходимы проспективные исследования, сравнивающие эти программы.

Безусловно, персонализированная профилактическая медицина связана с более высокими затратами, чем обычная профилактическая медицина. Расходы на генетические исследования значительно выше, чем на рутинные анализы крови, мочи, рентгенографию, кардиографию и медицинский осмотр. Решающее значение для проведения персонализированной профилактической медицины имеет грамотность населения и понимание значения геномной информации. Поэтому необходимы образовательные мероприятия, касающиеся «генетической грамотности» населения, особенно пациентов, которым рекомендуются профилактические вмешательства, связанные с высокими дополнительными расходами. Следовательно, предстоит

XV

Вейновские Чтения

15-я ежегодная конференция,
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

28 февраля - **2** марта
2019г. - 2019г.



HOTEL
UKRAINA
MOSCOW

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр.6

выделение групп населения, в отношении которых профилактическая медицина может быть экономически эффективной.

Таким образом, выявление генно-экологических взаимодействий при неинфекционных заболеваниях представляется одним из перспективных подходов к разработке персонализированной про-

филактической медицины. Конечно, есть целый ряд вопросов и проблем по ее внедрению в клиническую практику. Но главное: существует сама возможность создания персонализированной профилактической медицины, о чем свидетельствуют обнадеживающие данные предварительных проспективных исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Hiroto Narimatsu. Gene-Environment Interactions in Preventive Medicine: Current Status and Expectations for the Future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(2): 302.
2. Khachaturian Z.S., Camí J., Andrieu S., Avila J., Boada Rovira M., Breteler M., Froelich L., Gauthier S., Gómez-Isla T., Khachaturian A.S., Kuller L.H., Larson E.B., Lopez O.L., Martínez-Lage J.M., Petersen R.C., Schellenberg G.D., Sunyer J., Vellas B., Bain L.J. Creating a transatlantic research enterprise for preventing Alzheimer's disease. *Alzh. Dement.* 2009; 5(4): 361-6.
3. Khachaturian Z.S., Petersen R.C., Snyder P.J., Khachaturian A.S., Aisen P., de Leon M., Greenberg B.D., Kukull W., Maruff P., Sperling R.A., Stern Y., Touchon J., Vellas B., Andrieu S., Weiner M.W., Carrillo M.C., Bain L.J. Developing a global strategy to prevent Alzheimer's disease: Leon Thal Symposium 2010. *Alzh. Dement.* 2011; 7(2): 127-32.
4. Solomon A., Mangialasche F., Richard E., Andrieu S., Bennett D.A., Breteler M., Fratiglioni L., Hooshmand B., Khachaturian A.S., Schneider L.S., Skoog I., Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J. Int. Med.* 2014; 275(3): 229-50.
5. Manolio T.A., Bailey-Wilson J.E., Collins F.S. Genes, environment and the value of prospective cohort studies. *Nat. Rev. Genet.* 2006; 7(10): 812-20.
6. Manolio T.A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(2): 166-76.
7. Hamajima N., J-MICC Study Group. The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study) to detect gene-environment interactions for cancer. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2007; 8(2): 317-23.
8. Keyes K.M., Utz R.L., Robinson W., Li G. What is a cohort effect? Comparison of three statistical methods for modeling cohort effects in obesity prevalence in the United States, 1971-2006. *Soc. Sci. Med.* 2010; 70(7): 1100-8.
9. Yamagata University Genomic Cohort Consortium. Narimatsu H. Constructing a contemporary gene-environmental cohort: study design of the Yamagata Molecular Epidemiological Cohort Study. *J. Hum. Genet.* 2013; 58(1): 54-6.
10. Gauderman W.J. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. *Stat. Med.* 2002; 21(1): 35-50.
11. UK Biobank Home Page. Available online: <http://www.ukbiobank.ac.uk/> [Ref. list].
12. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L., Silverwood R.J. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014; 349: g4164.
13. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorf L.A., Hunter D.J., McCarthy M.I., Ramos E.M., Cardon L.R., Chakravarti A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009; 461: 747-53.
14. McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., Goldstein D.B., Little J., Ioannidis J.P., Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9(5): 356-69.
15. Ueki M., Tamiya G. Ultrahigh-dimensional variable selection method for whole-genome gene-gene interaction analysis. *BMC Bioinformatics.* 2012; 13: 72.

Поступила/Received: 08.11.2018
Принята в печать/Accepted: 22.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анна Александровна Пилипович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: 8 (495) 609-14-00. E-mail: aapilipovich@mail.ru

Алексей Борисович Данилов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел.: 8 (495) 609-14-00. E-mail: nervkafedra@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS:

Anna A. Pilipovich, PhD, associate professor of the Department of nervous diseases of the Institute of Professional Education of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya St. Tel. +784956091400. E-mail: aapilipovich@mail.ru

Alexey B. Danilov, MD, professor, head of the Department of nervous diseases the Institute of Professional Education of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University) Address: 119991, Moscow, 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya St. Tel. +7 (495) 609-14-00. E-mail: nervkafedra@gmail.com

© В.Б. Коржавина, 2018

ОСНОВЫ ПРОПЕДЕВТИКИ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В.Б. КОРЖАВИНА

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



В последнее десятилетие происходит зарождение междисциплинарной медицины с целью изучения пограничных форм патологии, находящихся на стыке соматических и неврологических расстройств. В связи с этим требуется совершенствование знаний и практических навыков врачей для раннего выявления неврологического заболевания и назначения своевременного лечения. В данной статье отражены основные принципы неврологического осмотра.

Ключевые слова: неврологический осмотр, менингеальные симптомы, черепные нервы, рефлекс, нарушения чувствительности, координаторные пробы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.Б. Коржавина. Основы пропедевтики нервных болезней. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:25-31](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:25-31)

BASIS OF PROPAEDEUTICS OF NERVOUS DISEASES

V.B. KORZHAVINA

The Department of nervous diseases of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

25

In the last decade, the initiation of interdisciplinary medicine has been taking place in order to study the borderline forms of pathology staying at the borderline of somatic and neurological disorders. In this regard, it is necessary to improve the knowledge and practical skills of doctors for the early detection of neurological disease and the prescription of timely treatment. The proposed article reflects the basic principles of neurological examination.

Key words: neurological examination, meningeal symptoms, cranial nerves, reflexes, sensitivity disorders, coordinating tests.

The authors declare the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: VB Korzhavina. Basis of propaedeutics of nervous diseases. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:25-31](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:25-31)

Неврология как наука родилась во второй половине XIX в., отделившись от внутренних болезней. Сегодня вновь возрождается необходимость их взаимного сближения с целью изучения пограничных форм патологии, находящихся на стыке соматических и неврологических расстройств. В связи с этим требуется совершенствование практических навыков врачей для раннего выявления неврологических нарушений. Основной задачей терапевта на амбулаторном приеме является определение степени неврологического дефицита для своевременного обращения к узкому специали-

сту-неврологу и выработки междисциплинарной стратегии терапии.

Неврологический осмотр состоит из нескольких частей:

1. Исследование высших мозговых функций (речь, память, праксис, гнозис).
2. Оценка менингеальных симптомов.
3. Исследование функции черепных нервов (ЧН).
4. Исследование двигательной системы.
5. Исследование чувствительности.
6. Исследование координаторных функций.
7. Оценка вегетативной сферы.
8. Оценка походки.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСШИХ МОЗГОВЫХ ФУНКЦИЙ

Уже при сборе анамнеза жизни и заболевания врач начинает оценивать высшие мозговые функции. При разговоре с пациентом оценивается, как он понимает обращенную к нему речь (сенсорная часть речи) и воспроизводит ее (моторная часть речи). Афазия – расстройство грамматической и лексической структуры речи или нарушение ее понимания.

При поражении лобной доли головного мозга (двигательного речевого центра Брока) развивается моторная афазия, когда нарушается как устная, так и письменная речь, но ее понимание относительно сохранно. При сенсорной афазии вследствие поражения задних отделов височной доли страдает как восприятие, так и собственная речевая активность пациента.

Агнозия – нарушение процесса распознавания и понимания предназначения предметов при сохранности сознания и функции органов чувств. Выделяют зрительную агнозию, когда больные не могут назвать изображенный предмет, не узнают знакомых и собственное лицо в зеркале; слуховую агнозию, когда нарушается способность узнавать звуки; тактильную агнозию, когда нарушается способность узнавания предмета на ощупь.

Апраксия – нарушение целенаправленных действий при отсутствии элементарных моторных расстройств, нарушений чувствительности и при понимании поставленной задачи. Конструктивная апраксия – трудность при конструировании целого из частей, например, при попытке собрать домик из спичек. Моторная апраксия – неспособность повторить действие, например, выполнение пробы кулак–ребро–ладонь (рис. 1).

Рис. 1. Выполнение пробы кулак–ребро–ладонь



Для оценки когнитивных способностей используют ряд нейропсихологических тестов: тест на слухоречевую или зрительную память, тест рисования часов, тест на семантическую речевую активность (рис. 2).

ОЦЕНКА МЕНИНГЕАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ

Важной частью неврологического осмотра является оценка менингеальных знаков. Оценивают

ригидность шейных мышц по наличию сопротивления при пассивном сгибании головы. Судят о наличии или отсутствии симптома Кернига (невозможность полностью разогнуть ногу в коленном суставе, предварительно согнутую под прямым углом; рис. 3). Исследуют также симптомы Брудзинского (рис. 4) – верхний (пассивное сгибание шеи приводит к сгибанию ноги в тазобедренном и коленном суставах) и нижний (сгибание одной ноги в тазобедренном и коленном суставах приводит к рефлекторному сгибанию второй ноги). Эти симптомы определяются при раздражении мозговых оболочек и могут быть вызваны, например, менингитом или субарахноидальным кровоизлиянием (САК).

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ НЕРВОВ

I пара черепно-мозговых нервов (ЧМН) – обонятельный нерв (nervus olfactorius). При проверке обоняния обращают внимание на одностороннее снижение обоняния (гипоосмию), которое может быть проявлением патологического процесса в передней черепной ямке, например, при менингиоме.

II пара ЧМН – зрительный нерв (nervus opticus). Для быстрой оценки его функции проводится исследование полей зрения, что позволяет оценить сохранность зрительных путей на всем их протяжении от сетчатки до затылочной коры. Оно проводится следующим образом: врач сидит напротив больного, пациент закрывает один свой глаз ладонью, а другим глазом смотрит на переносицу врача. Молоточек или шевелящиеся пальцы передвигают по периметру из-за головы обследуемого к центру его поля зрения, при этом просят больного отметить момент появления молоточка или пальцев. Исследование проводят поочередно во всех четырех квадрантах полей зрения.

Монокулярные дефекты полей зрения обычно вызваны патологией глазного яблока, сетчатки или зрительного нерва на стороне поражения. Бинокулярные дефекты полей зрения (гемианопсия) формируются при поражении проводящих путей зрительного анализатора.

III пара ЧМН – глазодвигательный нерв (nervus oculomotorius), IV пара – блоковый нерв (nervus trochlearis), VI пара – отводящий нерв (nervus abducens). Черепные нервы, контролирующие движение глаз, проходят долгий путь от ствола мозга до первичной зрительной коры, поэтому могут поражаться при самых разных патологических процессах (инсульты, заболевания мышц и нарушения нервно-мышечной передачи). Исследование их функции проводится единым блоком, при этом оценивают:

1. Ширину глазных щелей, страбизм (косоглазие), наличие двоения. Оценивая ширину глазных

Рис. 2. Нейро-психологические тесты

Тест на слухоречевую или зрительную память

Предлагаем запомнить 5 слов из разных лексических сфер, не связанных по значению, например:

ЛИЦО – БАРХАТ – ЦЕРКОВЬ –
ФИАЛКА – КРАСНЫЙ
или
12 простых ИЗОБРАЖЕНИЙ
предметов*

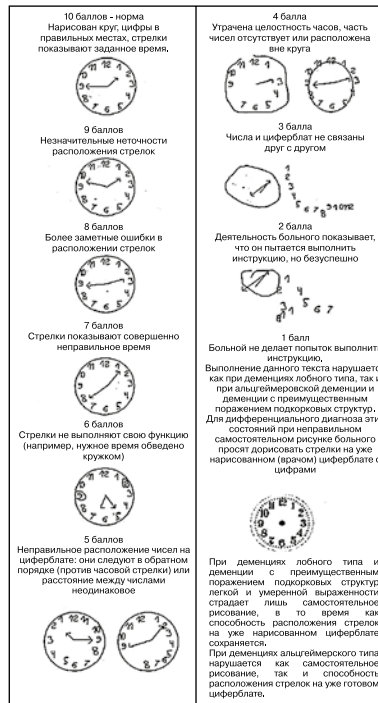
НОРМА: больной запоминает и называет не менее 4 слов или 6 изображений после прохождения остальных тестов



Тест рисования часов

Предлагаем нарисовать часы, стрелки которых указывают определенное время.

НОРМА: больной рисует круг, расставляет в нем цифры от 1 до 12 в правильном порядке с равными интервалами, изображает 2 стрелки разной длины, начинающиеся в центре и показывающие заданное время



Тест на семантическую речевую активность

Предлагаем за 1 минуту назвать как можно больше растений или животных.

НОРМА: за 1 минуту большинство пожилых пациентов со средним и высшим образованием называют от 18 до 22 растений или животных

Критичным является снижение числа до 12 и менее



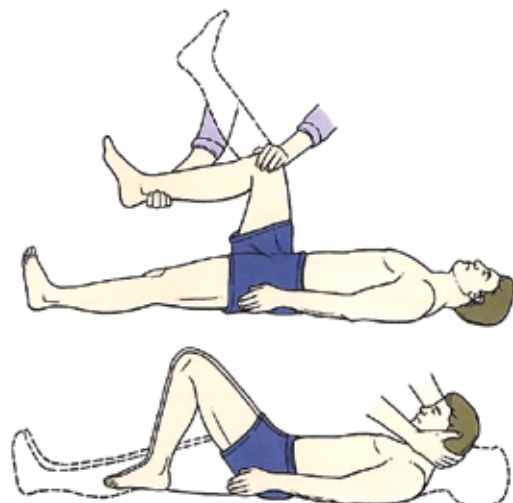
При отклонении от нормы в результате любого из тестов следует оценить степень когнитивных нарушений о Шкале краткого исследования психического статуса (MMSE)

* Воспроизведение проверяется сразу после называния (2 попытки) и после выполнения других тестов!

Рис. 3. Симптом Кернига



Рис. 4. Симптом Брудзинского



щелей и выступание глазных яблок, можно обнаружить экзофтальм – выступание глазного яблока из орбиты и из-под века. Причинами одностороннего экзофтальма могут быть опухоль орбиты, тромбоз кавернозного синуса, каротидно-кавернозное соустье. Двусторонний экзофтальм наблюдают при тиреотоксикозе.

2. Движения глазных яблок. Движения глазных яблок проверяют вначале по горизонтали из стороны в сторону, а затем по вертикали вверх и вниз с каждой стороны, вычерчивая в пространстве букву Н.

3. Реакцию зрачков на свет. При исследовании фотореакции зрачков пациенту предлагают смотреть вдаль. Врач закрывает ему глаза своими ладонями, при этом глаза пациента остаются открытыми, затем быстрыми движениями отнимает кисти от его лица, наблюдая при этом за состоянием зрачка. Сужение зрачка при воздействии света называется прямой реакцией. Содружественную реакцию наблюдают на открытом глазу в момент освещения другого глаза.

4. Конвергенцию и аккомодацию. Реакцию на конвергенцию исследуют, предлагая больному смотреть вдаль, затем к верхушке его носа приближают молоточек и просят смотреть на него. При этом отмечается приведение глазных яблок к носу. Реакция зрачка на аккомодацию выражается в том, что при взгляде вдаль зрачки расширяются, а при взгляде на близкий предмет – суживаются.

5. Нистагм (ритмичные колебательные движения глазных яблок). Нистагм чаще обнаруживается при крайнем отведении глазных яблок и наблюдается при поражении мозжечка, заднего продольного пучка, преддверно-улиткового нерва, черепно-мозговых травмах, миопии, хронических интоксикациях и др. В зависимости от характера различают горизонтальный, вертикальный, ротаторный и смешанный нистагм.

При выявлении глазодвигательных нарушений пациента как можно быстрее следует проконсультировать у невролога.

V пара ЧМН – тройничный нерв (*nervus trigeminus*). Тройничный нерв обеспечивает чувствительность лица. Ветвями тройничного нерва являются глазничный, верхнечелюстной и нижнечелюстной нервы. Оценка функции тройничного нерва начинается с проверки чувствительности в зоне иннервации его ветвей. Если поражены отдельные ветви тройничного нерва, нарушение чувствительности соответствует их зоне иннервации. При поражении ядер тройничного нерва или его ствола в области продолговатого мозга чувствительность нарушается по зонам Зельдера (внутренняя, средняя, наружная скобки).

Роговичный (корнеальный) рефлекс исследуют, используя клочок ваты или полоску газетной бумаги. Просят пациента смотреть на потолок и, не

задевая ресниц, слегка прикасаются ваткой к краю роговицы с нижненааружной стороны. Оценивают симметричность реакции справа и слева. В норме, если не повреждены V и VII нервы, пациент вздрагивает и мигает. Сохранность чувствительности роговицы при наличии паралича мимических мышц подтверждается реакцией (морганием) контралатерального глаза.

Для оценки двигательной порции тройничного нерва проверяют силу в жевательных мышцах, прося пациента сильно сжать зубы, а затем пытаюсь разжать стиснутые челюсти. Оценивают симметричность открывания и закрывания рта, отмечая, нет ли смещения нижней челюсти в сторону (челюсть смещается в сторону ослабленной крыловидной мышцы, лицо при этом кажется перекошенным).

VII пара ЧМН – лицевой нерв (*nervus facialis*). Оценивая функцию лицевого нерва, обращают внимание на симметричность лица в покое, при разговоре и выполнении мимических проб: просят закрыть глаза, поднять вверх брови, оскалить зубы, надуть щеки, посвистеть; при этом отмечается симметричность этих движений с обеих сторон.

Следует помнить, что при периферическом страдании лицевого нерва (острый неврит лицевого нерва) выпадают функции как нижней, так и верхней половины лица. При центральном страдании – только нижней половины лица.

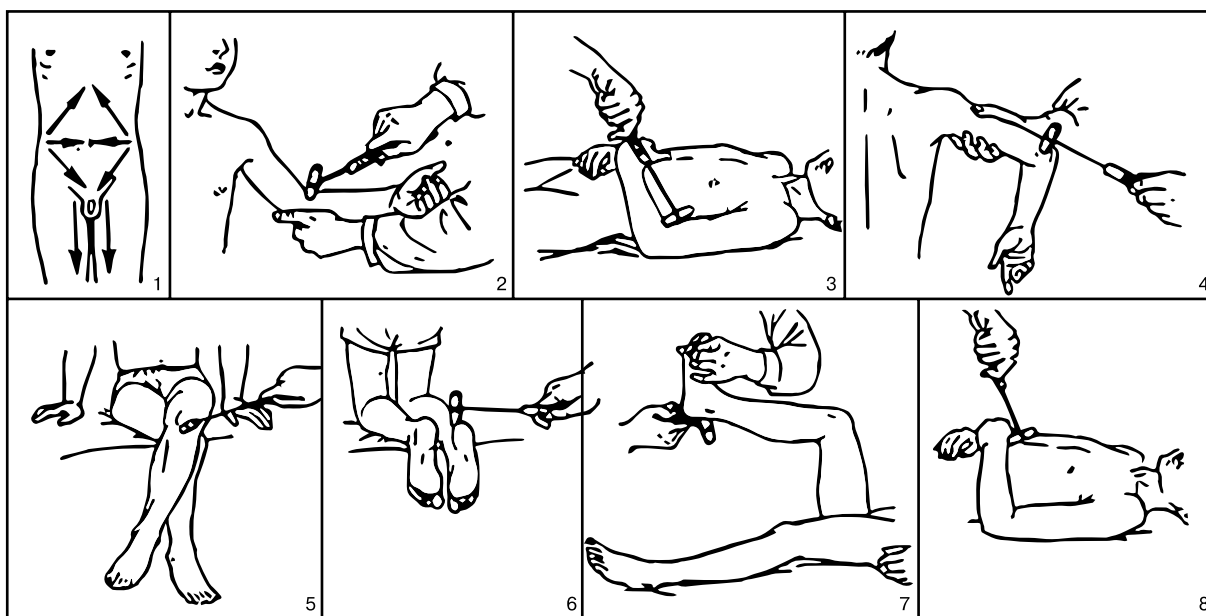
Чувствительную порцию лицевого нерва оценивают, проверяя вкус на передней трети языка.

VIII пара ЧМН – преддверно-улитковый нерв (*nervus vestibulocochlearis*). Отвечает за слух и вестибулярную функцию. Остроту слуха можно ориентировочно оценить, потерев между собой большой и указательный пальцы на расстоянии около 5 см от уха поочередно с каждой стороны. При поражении вестибулярной порции нерва возникают нистагм, вращательное головокружение, неустойчивость в позе Ромберга с тенденцией к падению в сторону поражения, а также отклонение в эту же сторону при ходьбе с закрытыми глазами (вестибулярная атаксия).

IX пара ЧМН – языкоглоточный нерв (*nervus glossopharyngeus*), X пара ЧМН – блуждающий нерв (*nervus vagus*). Бульбарная группа нервов отвечает за чувствительную и моторную функцию нёба, глотки и гортани. Оценивается голос, при этом обращают внимание на наличие носового оттенка голоса, хрипоты, наблюдают за симметричностью подъема мягкого нёба, положением язычка, вызывают глоточный рефлекс.

Симптомокомплекс поражения этих нервов проявляется назолалией, афонией, поперхиванием, попаданием жидкой пищи в нос, отклонением язычка в здоровую сторону. При этом выпадают или снижаются глоточные рефлексы, отмечаются различные нарушения вкуса на задней трети языка.

Рис. 5. Исследование рефлексов



XI пара ЧМН – добавочный нерв (*nervus accessories*). Иннервирует грудино-ключичную мышцу и трапециевидную мышцу. Проверка силы грудино-ключичных мышц – важный этап осмотра; при ее проведении используют тест контралатеральной кивательной мышцы, предложенный Г.М. Дюковой. Тест основан на том известном факте, что повороты головы в стороны осуществляются преимущественно с помощью кивательных мышц, каждая из которых получает центральную иннервацию из обоих полушарий мозга. В связи с этим латерализованные церебральные поражения (инсульты, опухоли, очаги демиелинизации и пр.) не приводят к нарушению движения головы. В противоположность этому больные истерией с латерализованными псевдопарезами предъявляют слабость мышц, поворачивающих голову в сторону, противоположную псевдопарезу.

XII пара ЧМН – подъязычный нерв (*nervus hypoglossus*). Отвечает за моторную функцию языка. Исследование начинают с осмотра языка в полости рта. Обращают внимание на наличие атрофии или фасцикуляций в состоянии покоя. Затем просят пациента высунуть язык и отмечают, не отклоняется ли он в сторону.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Двигательные функции могут нарушаться при поражении как центральной (пирамидного тракта), так и периферической нервной системы. Пирамидную систему образуют волокна, которые отходят от моторных зон коры, следуют через внутреннюю капсулу, проходят в пирамидах продолговатого мозга, где их большая часть, перекрещиваясь, переходит на другую сторону и далее следует в

составе латерального кортикоспинального (пирамидного) тракта. В конечном итоге эти волокна образуют синапсы с двигательными нейронами передних рогов спинного мозга. Поражения периферической нервной системы возможно на любом уровне от клеток передних рогов спинного мозга, корешков, сплетений и нервов до непосредственно мышц и нервно-мышечных синапсов. Главным в общетерапевтической практике является определение центрального или периферического уровня поражения.

Для центрального пареза характерно:

- парез или плегия;
- повышение тонуса (спастичность);
- оживление сухожильных рефлексов;
- патологические рефлексы, выпадение поверхностных брюшных рефлексов;
- мышечная атрофия отсутствует или выражена незначительно.

Периферический парез характеризуется:

- парезом или плегией;
- атрофиями и фасцикуляциями в вовлеченных мышцах;
- мышечной гипотонией;
- выпадением сухожильных рефлексов;
- нормальными брюшными и подошвенными рефлексами (при сохранении рефлекторной дуги).

Мышечную силу определяют по усилию, необходимому для преодоления активного сопротивления той или иной мышечной группы, и оценивают по 5-бальной шкале (5 баллов – сила не нарушена, 0 баллов – полное отсутствие движения).

Состояние мышечного тонуса оценивают по сопротивлению повторным пассивным движениям в суставе. Самое трудное при исследовании тонуса – сделать так, чтобы пациент расслабил-

ся. Можно использовать различные отвлекающие приемы. Возможны следующие варианты изменения мышечного тонуса:

- мышечная гипотония (снижение сопротивления пассивному движению), которая чаще всего вызвана поражением периферических двигательных нейронов, мозжечка или возникает при первично-мышечных заболеваниях;
- повышение мышечного тонуса по спастическому типу (сопротивление максимально в момент начала движения, а при его продолжении оно уменьшается), чаще развивающееся при поражении центральных двигательных нейронов (инсульт);
- повышение мышечного тонуса по пластическому типу (сопротивление оказывается прерывистым, ступенчатым или равномерно повышенным во всем объеме пассивного движения), указывающее на поражение экстрапирамидной системы.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕФЛЕКСОВ

В клинической практике рефлексы исследуют для оценки состояния рефлекторной дуги (афферентной и эфферентной частей).

Чаще всего проверяют поверхностные (брюшные, *рис. 5.1*) и глубокие рефлексы:

- карпорадиальный рефлекс (*рис. 5.8*): удар по шиловидному отростку луча вызывает сгибание в локтевом суставе и пронацию предплечья (дуга рефлекса замыкается на уровне С5–С8);
- рефлекс с двухглавой мышцы (*рис. 5.2 и 5.3*): удар по сухожилию двухглавой мышцы в области локтевого сгиба вызывает сгибание предплечья (замыкается на уровне С–С6);
- рефлекс с трехглавой мышцы (*рис. 5.4*): удар по сухожилию трехглавой мышцы выше локтевого отростка вызывает разгибание плеча (замыкается на уровне С7–С);
- коленный рефлекс (*рис. 5.5*): удар по сухожилию четырехглавой мышцы бедра ниже коленной чашечки вызывает разгибание голени (замыкается на уровне L3–L4);
- ахиллов рефлекс (*рис. 5.6 и 5.7*): удар по пяточному сухожилию вызывает подошвенное сгибание стопы (замыкается на уровне S1–S2).

Выпадение отдельного рефлекса чаще всего связано с поражением спинномозгового корешка, опосредующего данный рефлекс. Двустороннее угнетение или выпадение рефлекса может указывать на полиневропатию.

Патологические рефлексы. При поражении пирамидного тракта вызываются патологические рефлексы. Наиболее часто на верхних конечностях проверяется рефлекс Россолимо (сгибание дистальной фаланги 1 пальца кисти нередко в сочетании дистальными фалангами остальных пальцев в ответ на короткие удары по кончикам 2–5 пальцев).

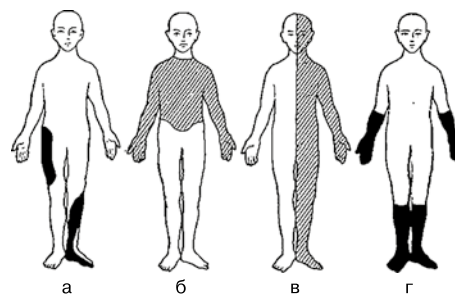
На нижних конечностях исследуют наличие рефлекса Бабинского (разгибание большого пальца стопы, сочетающееся с веерообразным разведением остальных пальцев, в ответ на штриховое раздражение наружной части подошвы).

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Приступая к проверке чувствительности, следует оценить поверхностную (болевою, температурную, тактильную) и глубокую чувствительность (суставно-мышечное чувство). Болевою чувствительность обычно проверяют с помощью иголки, температурную – с помощью пробирок с горячей и холодной водой, тактильную – с помощью кусочка ваты. Чтобы проверить суставно-мышечное чувство, пациента просят закрыть глаза и проверяют его способность отгадывать направление движения в суставе. В норме суставно-мышечное чувство развито очень сильно, и человек ощущает любое, даже незначительное изменение положения сустава. Если выявляется снижение мышечно-суставного чувства в дистальном отделе конечности, то его следует проверить и в более проксимальных отделах.

Нарушение чувствительности могут быть результатом поражения как центральной, так и периферической нервной системы (*рис. 6*).

Рис. 6. Основные типы нарушений чувствительности



- а) невралгический тип нарушений чувствительности;
б) сегментарный тип нарушений чувствительности;
в) нарушения чувствительности по гемипатипу;
г) полиневритический тип нарушений чувствительности

ИССЛЕДОВАНИЕ КООРДИНАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ

Оценку координаторной сферы начинают с проведения пальценосовой пробы. Обращают внимание на симметричность выполнения проб с каждой стороны, наличие мимопадания или интенции. Также просят пациента выполнить пробу Ромберга (оценивают устойчивость при стоянии с закрытыми глазами, поставив ноги вместе, а руки вытянув перед собой).

Данные пробы помогают выявить атаксию – нарушение координации движений, не связанное с мышечной слабостью.

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОЙ СФЕРЫ

Обращают внимание на состояние кожных покровов: температуру, окраску, пигментацию, влажность, трофику, особенно ногтей, состояние и рост волос.

Для оценки регуляции сосудистого тонуса проводят ортостатическую пробу. При переводе тела из горизонтального положения в вертикальное в норме происходит учащение пульса не более чем на 20 ударов в минуту. Допустимо снижение систолического давления, а также незначительное повышение диастолического — до 10 мм рт.ст. Более резкое снижение давления наблюдается вследствие симпатической денервации и отсутствия вазоконстрикции сосудов нижних конечностей.

ОЦЕНКА ПОХОДКИ

При исследовании походки в первую очередь следует понаблюдать за походкой больного в обычных условиях. Обращают внимание на способность пациента начать движение, остановиться и развернуться; оценивают ширину базы и шага, участие рук, дополнительные способы удержания равновесия. Эти действия требуют координации

сенсорной, моторной, мозжечковой, зрительной афферентации и, таким образом, служат чувствительным индикатором дисфункции этих систем.

Особенности спастической походки обусловлены неравномерным повышением тонуса. Из-за разгибательной установки ноги больной вынужден, занося ногу вперед, совершать ею маховое движение в виде полукруга, при этом туловище несколько наклоняется в противоположную сторону (походка Вернике—Манна). Рука больного при этом согнута во всех суставах и прижата к туловищу.

Паркинсоническая походка характеризуется замедленным стартом, шаркающим шагом с тенденцией к ускорению. Туловище и голова согнуты (поза просветителя), руки не участвуют в ходьбе и прижаты к туловищу. Повороты осуществляются всем туловищем и только за счет маленьких шажков.

При мозжечковой атаксии больной стоит и ходит, широко расставляя ноги и раскачиваясь из стороны в сторону и вперед-назад.

Таким образом, грамотно проведенный неврологический осмотр позволяет определить топик поражения центральной нервной системы, правильно поставить диагноз и своевременно начать лечение пациента.



ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л. Неврология для врачей общей практики. М., 2017.
2. Гринберг Д., Аминофф М., Саймон Р. Клиническая неврология. М., 2004.
3. Штульман Д.Р., Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практического врача: М., 2014.
4. Скоромец А.А. и др. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. Политехника, 2017.

Поступила/Received: 05.10.2018

Принята в печать/Accepted: 19.10.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Виктория Борисовна Коржавина, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел: 8 (495) 609-14-00. E-mail: victoria.doc@gmail.com

ABOUT THE AUTHOR:

Victoria B. Korzhavina, PhD, assistant professor of the Department of Neurology in Institute of professional education Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119991 Moscow, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st.. Tel. +74956091400. E-mail: victoria.doc@gmail.com

© О.В. Воробьева, 2018

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В СПИНЕ В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

О.В. ВОРОБЬЕВА

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



Пациенты с болью в спине – одна из наиболее многочисленных категорий в первичном звене медицинской помощи. Основной целью их клинического обследования служит выявление, с одной стороны, пациентов с симптоматической болью, а с другой – больных с высокой вероятностью серьезных патологий (перелом позвонка, малигнизация и др.), которые могут потребовать дополнительных диагностических мер и специального лечения. Очень важное значение для адекватного ведения пациентов с болью в общей врачебной практике имеют быстрое распознавание радикулярной боли и знание предикторов хронизации болевого синдрома. Цели терапии включают редукцию симптомов боли, расширение двигательной активности и воздействие на дистресс, связанный с персистирующим болевым синдромом.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине, радикулярная боль, симптомы опасности, факторы хронизации боли.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.В. Воробьева. Ведение пациента с болью в спине в общей врачебной практике. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:32-37](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:32-37)

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH BACK PAIN IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

O.V. VOROBYOVA

The Department of nervous diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University FSAEI of HE of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

Patients with back pain is one of the most numerous categories in primary care chain. The main purpose of their clinical examination is to identify, on the one hand, the cases with symptomatic pain, and on the other, patients with a high probability of serious pathologies (vertebral fracture, malignancy, etc.), which may require additional diagnostic measures and special treatment. Fast recognition of radicular pain and knowledge of predictors of chronic pain syndrome are very important for the adequate management of patients with pain in general medical practice. Aims of the therapy include reduction of pain symptoms, increasing of moving activity, and influence at distress associated with pain syndrome persistence.

Key words: nonspecific back pain, radicular pain, symptoms of danger, factors of pain chronicity.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: O.V. Vorobyova. Management of a patient with back pain in general medical practice. Therapy. 2018; 7 [25]:32-37

В индустриальных странах приблизительно 3/4 взрослого населения периодически страдают от боли в спине. При этом пик заболеваемости приходится на наиболее активный трудоспособный возраст (35–55 лет) [1].

На поликлиническом приеме пациенты с болью в спине составляют от 30 до 50% больных в зависимо-

сти от специализации врача. Боли в спине – одна из ведущих причин временной потери трудоспособности после острых респираторных заболеваний.

Острая боль в спине определяется как боль, локализованная в области позвоночного столба и длящаяся <6 нед. Это относительно доброкачественный симптомокомплекс. Быстрая редукция боли и возвращение

к профессиональной деятельности наблюдается уже в течение первого месяца более чем у 80% больных, обращающихся за медицинской помощью [2]. В то же время катамнестические исследования в значительной степени опровергают тезис об исключительно благоприятном исходе боли в спине.

У небольшой части больных (10–17%) боль трансформируется в хроническую и может привести к инвалидизации, у значительной части пациентов боль меньшей интенсивности сохраняется длительное время, или же наблюдаются рецидивы эпизодов боли. Более чем у 1/3 пациентов боль в спине как минимум средней интенсивности продолжает персистировать в течение года после острого эпизода, причем приблизительно у каждого пятого пациента она значительно лимитирует обыденную активность [3]. В этом плане эффективное ведение пациента с острой болью в спине – хорошая гарантия против последующих обострений.

ДИАГНОСТИКА: ГЛАВНОЕ

Главная задача врача во время первичного осмотра – выявить пациентов, которые с высокой долей вероятности имеют серьезную патологию, требующую дальнейшего обследования и специфического лечения, например перелом тела позвонка, спинальный опухоль, спинальную инфекцию. В связи с этим следует отметить, что среди пациентов, предъявляющих жалобы на боль в спине, 0,7% имеют спинальный опухоль (первичный или метастатический), 4% – компрессионный перелом, 0,01% – спинальную инфекцию и 0,3% – анкилозирующий спондилит [4].

Все практические клинические рекомендации, базирующиеся на доказательной базе, предполагают использование системы «красных флажков» (симптомов опасности) для скрининга серьезных причин боли в спине (табл. 1). В первую очередь у практического врача должна быть настороженность в отношении неоплазмы.

Отсутствие симптомов опасности после тщательного анализа позволяет исключить вторичный характер боли в спине. При выявлении таких признаков больному необходимо незамедлительное дополнительное обследование.

У молодых людей важно не пропустить анкилозирующий спондилит. Клиническими маркерами этого заболевания, помимо молодого возраста, служат утренняя скованность и альтернирующие боли в ягодичной области, усиление боли во второй половине ночи.

Следующий диагностический этап при боли в спине должен быть направлен на выявление корешковой боли. Боль, ассоциированная с радикулопатией, может приводить к стойкой утрате трудоспособности. Распространенность радикулопатии среди социально активной популяции людей значительно выше по сравнению с другими дегенеративными состояниями [7]. В течение года она возникает у 1–10% взрослого населения, а кумулятивная распространенность, отражающая вероятность заболевания в течение жизни, варьируется от 1,2 до 43%.

Ведение пациента с радикулярной болью требует определенных навыков, в отдельных случаях может потребоваться нейрохирургическое вмешательство. Поэтому пациент с подозрением на корешковую боль должен быть направлен на консультацию к неврологу.

Таблица 1. «Красные флажки» при обследовании пациента с болью в спине [5]

Критерии	Признаки опасности («красные флажки»)	Комментарии
Возраст	Моложе 20 или старше 50 лет	<ul style="list-style-type: none"> • Появление боли в спине у пациентов старше 50 лет рассматривается как фактор риска неоплазмы. • Также пожилой возраст пациента – фактор, повышающий вероятность компрессионного перелома позвонков. По отношению к компрессионному перелому возраст старше 50 лет имеет специфичность 0,61, возраст старше 70 лет – уже 0,96 [6]
Характер, локализация боли	<ul style="list-style-type: none"> • Постоянная прогрессирующая, не механическая боль, не стихающая в покое. • Интенсивная боль, сохраняющаяся спустя 4 нед после начала обезболивающей терапии. • Боль в грудном отделе позвоночника 	Боль, усиливающаяся в покое, неуспешная консервативная терапия боли – возможные признаки неоплазмы
Анамнез, сопутствующие заболевания/состояния	<ul style="list-style-type: none"> • Недавняя серьезная травма спины. • Онкологический процесс. • Продолжительное использование системных кортикостероидов. • Иммуносупрессия, ВИЧ. • Системное заболевание. • Необъяснимая потеря массы тела. • Распространенные неврологические симптомы, включая симптомы «конского хвоста». • Структурная деформация позвоночного столба. • Лихорадка 	<ul style="list-style-type: none"> • Необъяснимая потеря массы тела – возможный симптом неоплазмы. • Использование системных кортикостероидов и травматический анамнез наряду с пожилым возрастом – факторы риска компрессионного перелома позвонков

Таблица 2. Болевая шкала LANSS для оценки невропатического характера боли

А. Оценка боли		
<i>Просьба пациенту: вспомните, как вы ощущали боль в течение прошедшей недели. Пожалуйста, скажите, какое из определений наиболее точно описывает вашу боль</i>		
Вопросы	Ответы	Баллы
Вопрос 1: Ощущаете ли вы боль как необычное, неприятное ощущение в коже? Можно ли эти ощущения описать как колющие, щиплющие, пронизывающие или проникающие?	НЕТ: моя боль не похожа на такую	0
	ДА: я испытываю такие ощущения в большинстве случаев	5
Вопрос 2: Выглядит ли цвет кожи в той области, где локализована боль, другим, по сравнению с нормальным? Можно ли сказать, что кожа покрывается пятнами или выглядит покрасневшей или порозовевшей?	НЕТ: боль не изменяет цвет моей кожи	0
	ДА: я замечаю, что цвет кожи в болевой области становится другим	5
Вопрос 3: Изменяется ли чувствительность к прикосновению в той области, где локализована боль? Становится ли неприятно, например, если слегка провести по коже рукой, или болезненно, когда одеваете одежду?	НЕТ: боль не изменяет чувствительность моей кожи	0
	ДА: кожа в области боли стала ненормально чувствительной к прикосновению	3
Вопрос 4: Возникает ли боль внезапно, без видимой на то причины, даже когда вы в покое? Можно ли описать ее как электрический шок, прыжок или взрыв?	НЕТ: моя боль не похожа на такую	0
	ДА: я испытываю такие ощущения в большинстве случаев	2
Вопрос 5: Когда вы чувствуете боль, могут ли присутствовать необычные температурные ощущения в этой области? Можно ли их описать как горячие или жгущие?	НЕТ: у меня не бывает таких ощущений	0
	ДА: я испытываю такие ощущения в большинстве случаев	1
В. Оценка чувствительности		
<i>Болевая чувствительность может быть тестирована сравнением болевой зоны с контрлатеральной или соседней неболевой областью на наличие аллодинии или изменений порогов болевой чувствительности при покалывании</i>		
Процедура	Результат	Баллы
1. Выявление аллодинии Проверяется ответ на легкое тактильное прикосновение (хлопок, шерсть) в неболевой и болевой областях. Если нормальная чувствительность регистрируется на здоровом участке, а боль или неприятные ощущения обнаружены в болевой зоне, то аллодиния присутствует	НЕТ: одинаковые ощущения в обеих зонах	0
	ДА: аллодиния регистрируется только в болевой зоне	5
2. Выявление измененного порога болевой чувствительности при покалывании Определяется сравнением ответов на укол иглой, нанесенный мягко на поверхность кожи неболевой, а затем болевой зоны. Если покалывание ощущается остро на неболевой стороне, а со стороны боли воспринимается по-другому, например отсутствует или притуплено (повышен PPT) или слишком сильные болевые ощущения (снижен PPT), то болевой порог на покалывание считается измененным	НЕТ: одинаковые ощущения в обеих зонах	0
	ДА: PPT изменен в области боли	3

Примечание. Если сумма <12, то невропатические механизмы формирования боли маловероятны. Если сумма >12, то вероятны невропатические механизмы формирования боли.

34

Если боль иррадирует в ногу ниже колена, то она с высокой долей вероятности вызвана компрессией волокон корешка. Поэтому для врача полезно стратифицировать пациентов с мышечно-скелетной болью в спине на группы: с иррадиацией боли в ногу и без

нее. Этот момент важен не только для выявления возможной причины заболевания, но и потому, что боли с иррадиацией в конечность характеризуются большей тяжестью, тенденцией к хроническому течению и соответственно требуют более агрессивной терапии.

Основными причинами компрессии нервных корешков являются:

- грыжа межпозвонкового диска;
- остеофиты;
- гипертрофированная желтая связка;
- стеноз позвоночного канала.

Грыжи межпозвонковых дисков развиваются в континууме дегенеративного процесса в позвоночном столбе, который включает дистрофические и функциональные изменения в тканях опорно-двигательного аппарата (дугоотростчатые суставы, межпозвонковые диски, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур. Поэтому возникновению радикулярной боли, как правило, предшествуют эпизоды транзиторной мышечно-скелетной (неспецифической) боли.

Совокупность симптомов люмбальной радикулопатии может включать чувство онемения и слабости в зоне иннервации корешка, но более часто проявляется исключительно болью в ноге. Болевой синдром начинается остро или подостро. Пациенты описывают боль как стреляющую или пронизывающую. У некоторых она становится постоянной и имеет высокую интенсивность. В дополнение к клинической оценке радикулярной боли могут быть использованы специальные опросники, например LANSS (табл. 2).

Чтобы определить, какой корешок страдает и какова степень его поражения, необходимо провести неврологическое обследование. Только по иррадиации боли судить об уровне поражения корешка нельзя. Только сочетание боли с гипестезией в соответствующем дерматоме может служить надежным маркером топирования радикулопатии.

Слабость мышц при дискогенных радикулопатиях обычно бывает легкой. Исключение — парализующий ишиас, характеризующийся выраженным парезом стопы. Развитие этого синдрома связывают с острой ишемией артерий, питающих корешки L5 или S1. Систематические обзоры диагностической ценности симптомов выпадения показали, что сенситивность сенсорного дефицита и рефлекторных нарушений составляет от 14 до 61% [8, 9], моторных симптомов (слабость) — от 27 до 62% [4, 5], симптомов натяжения — от 35 до 81% [10].

Таким образом, обследование пациента с подозрением на радикулярный болевой синдром должно включать оценку диапазона движений в поясничном отделе позвоночника, симптомов натяжения, неврологического дефицита (сенсорные, моторные, рефлекторные нарушения). Особое внимание следует уделять паттерну распространения парестезий или гипостезии, редукции дорсофлексии стопы и большого пальца, коленным и ахилловым рефлексам.

ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

После исключения специфических причин боли в спине и радикулярной боли следует оценить про-

гноз болевого синдрома. Более чем у 85% пациентов, испытывающих персистирующую боль в спине, невозможно установить конкретное заболевание или специфическое нарушение структур позвоночного столба. В настоящее время в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические боли в спине».

Первичным источником такой боли могут служить различные структуры позвоночного столба и окружающие его ткани, например капсулы суставов, связки и фасции, межпозвонковый диск (болевы рецепторы обнаружены в наружной трети кольца), позвонки (ноцицепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах), мышцы. Определить конкретный источник первичной боли в рутинной клинической практике довольно трудно. К счастью, современные подходы к эффективной терапии боли в спине не требуют специфического патанатомического диагноза. В то же время важно на ранних этапах идентифицировать возможные барьеры к редукции болевого синдрома. В первую очередь необходимо убедить пациента избегать иммобилизации и возобновить активность как можно скорее, в том числе возвращение к работе. Современные анальгетики позволяют в короткие сроки провести качественное обезболивание и активировать пациента уже на ранних этапах.

Клинические и психосоциальные факторы, с большой вероятностью негативно влияющие на исход мышечно-скелетной боли в спине, а потому требующие минимизации в процессе ведения пациента, получили название симптомов «желтых флажков» (табл. 3).

Таблица 3. «Желтые флажки» при обследовании пациента с болью в спине

Категория признаков опасности («желтые флажки»)	Примеры
Катастрофические представления пациента о причине боли	Ожидание, что боль — симптом опасного заболевания и потенциально может привести к инвалидизации, настрой на пассивное противостояние боли
Неадекватное болевое поведение	Избегание каких-либо нагрузок, редукция уровня активности
Проблемы, связанные с профессиональной деятельностью, или желание получить компенсацию	Неудовлетворенность работой
Эмоциональные проблемы	Депрессия, тревога, стресс, дисфория, ограничение социальных контактов

В случае идентификации одного или нескольких из этих факторов необходимо обсудить с пациентом возможности когнитивно-поведенческой психотерапии. И хотя нет доказательств эффективно-

сти психотерапевтических методов воздействия на редукцию острой боли, высока вероятность того, что эти воздействия препятствуют хронизации болевого синдрома.

Продолжаются дебаты об уровне доказательности того, что среди работающей популяции населения профессиональная активность, связанная с физическим трудом, служит предпосылкой развития боли в спине [11]. Большинство экспертов признают значимость профессионального фактора в развитии этого заболевания. Следует отметить, что при рассмотрении этого фактора должны учитываться не только биомеханические, но и менее изученные специфические психосоциальные риски, обусловленные трудовой деятельностью [12]:

- интенсивная работа в условиях дефицита времени;
- монотонная работа;
- работа в условиях недостаточного управления производством;
- неудовлетворенность работой;
- отсутствие социальной поддержки на работе;
- профессиональные перегрузки;
- стрессовые события, связанные с профессиональной деятельностью.

В настоящее время среди экспертов по мышечно-скелетным болям достигнут консенсус в том, что риски, связанные с тяжелым физическим трудом, снижаются, тогда как роль профессиональных стрессовых факторов возрастает. В результате вероятность развития боли в спине, говоря условно, у «менеджера» и «грузчика» уравнивается.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Цель лечения острой неспецифической боли в спине – редукция боли и профилактика последующих обострений. До начала терапии следует:

1. оценить интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале: слабая ($\leq 3,4$ балла), средняя (3,5–7,4), сильная ($\geq 7,5$) [1]. Подавляющее большинство пациентов, обращающихся за помощью к врачу, имеют боль средней интенсивности, и только у $\approx 10\%$ отмечается сильная (трудно переносимая) боль;
2. определить, нарушает ли боль двигательную активность;
3. оценить потенциальную пользу лечения;
4. оценить потенциальные риски, связанные с лечением;
5. просчитать вероятность долгосрочной эффективности планируемого лечения.

В типичных случаях острая боль в спине благополучно разрешается с помощью консервативного лечения. Мучительная боль облегчается в течение нескольких дней, но остаточная незначительная боль может персистировать неделями. К сожалению, невозможно оценить индивидуальный про-

гноз болевого эпизода и ответ на терапию, основываясь на его инициальных характеристиках, включая даже инициальную тяжесть боли [13].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВЫХ ЭПИЗОДОВ

Основные терапевтические направления в период появления или усиления боли включают избегание как постельного режима, так и значительных физических нагрузок (в том числе профессиональных), поддержание «посильной» обычной активности. Обычная «посильная» (толерантная) нагрузка более эффективна, чем постельный режим, физиотерапия, физические упражнения. Однако для поддержания двигательной активности необходимо быстрое и качественное обезболивание пациента. Быстрая активизация способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли. Пациент должен знать, что возвращение к нормальной активности должно начаться так скоро, как только это возможно. Ориентиром в наращивании двигательной активности служит интенсивность болевого синдрома. Расширение двигательных возможностей пациента не должно усугублять болевой синдром.

Препаратами первого выбора для купирования острой боли в спине служат нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). На протяжении последнего десятилетия было выполнено несколько широкомасштабных метаанализов, включая Кокрейновские обзоры, продемонстрировавших строгие доказательства (1a) превосходства НПВП над плацебо в контроле острой боли в спине по таким показателям, как снижение интенсивности болевого синдрома, восстановление функциональной активности, время полной редукции боли, потребность в дополнительной анальгезии [5].

Анализ сравнительной эффективности различных НПВП показал их эквивалентную эффективность, а также отсутствие различий в эффекте между парентеральным или пероральным приемом препарата при купировании боли в спине [5].

Бесспорным достоинством НПВП при купировании острой боли является быстрота их действия. Однократный пероральный прием НПВП редуцирует боль как минимум на 50% в течение 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (Индекс NNT – Number Needed to Treat равен 2 или 3). Обобщающие данные клинических исследований свидетельствуют, что при использовании НПВП средний уровень боли достоверно снижается по отношению к исходному на 3-й день лечения. У большинства больных острая боль полностью разрешается в течение 2–3 нед, и только незначительная часть пациентов нуждается в более продолжительном лечении.

Большинство клинически значимых побочных эффектов НПВП, в первую очередь НПВП-

индуцированные гастропатии, связаны с блокированием фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Применение традиционных НПВП (неселективных ингибиторов ЦОГ-2) ассоциировано с повышением риска серьезных гастроинтестинальных осложнений по сравнению с плацебо при коротких и особенно длительных курсах применения (1а). Наиболее приемлемыми способами нивелирования гастроинтестинальной токсичности являются:

- применение низких доз и коротких курсов НПВП;
- параллельное использование гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы);

• альтернативное применение селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Возможно усиление анальгетического эффекта НПВП за счет адьювантного включения в терапию короткого курса миорелаксанта, например, при недостаточном ответе на НПВП или при исходно интенсивной боли.

Для воздействия на дистресс, связанный с персистирующей болью (более 6 нед), могут быть использованы антидепрессанты. Некоторые из них, в частности ингибиторы обратного захвата норадреналина, способны модулировать боль независимо от влияния на настроение [14].



ЛИТЕРАТУРА

1. Portugal J. A clinical trial of tiocolchicoside dibenzozide vs. tiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain. *Folha Med.* 1987; 4(95): 285–7.
2. Pengel L.H.M., Herbert R.D., Maher C.G., Refshauge K.M. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ.* 2003; 327: 323–7.
3. Von Korff M., Saunders K. The course of back pain in primary care. *Spine.* 1996; 21: 2833–9.
4. Deyo R., Diehl A. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J. Gen. Intern. Med.* 1988; 3(3): 230–8.
5. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., Gil del Real M.T., Hutchinson A., Koes B., Laerum E., Malmivaara A. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur. Spine J.* 2006; 15(Suppl. 2): 169–91.
6. Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 586–97.
7. Schoenfeld A.J., Laughlin M., Bader J.O., Bono C.M. Characterization of the incidence and risk factors for the development of lumbar radiculopathy. *J. Spin. Disord. Tech.* 2012; 25(3): 163–7.
8. Vroomen P.C., de Krom M.C., Wilmsink J.T., Kester A.D., Knottnerus J.A. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of lumbosacral nerve root compression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2002; 72: 630–4.
9. Knutsson B. Comparative value of electromyographic, myelographic and clinical-neurological examinations in diagnosis of lumbar root compression syndrome. *Acta Orthop. Scand.* 1961; 49(Suppl.): 1–135.
10. Scaia V., Baxter D., Cook C. The pain provocation-based straight leg raise test for diagnosis of lumbar disc herniation, lumbar radiculopathy, and/or sciatica: a systematic review of clinical utility. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2012; 25: 215–23.
11. Bakker E.W., Verhagen A.P., van Trijffel E., Lucas C., Koes B.W. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine.* 2009; 34: 281–93.
12. Sim J., Lacey R.J., Lewis M. The impact of workplace risk factors on the occurrence of neck and upper limb pain: a general population study. *BMC. Public. Health.* 2006; 6: 234.
13. Hancock M.J., Maher C.G., Latimer J., McLachlan A.J., Day R.O., Davies R.A. Can predictors of response to NSAIDs be identified in patients with acute low back pain? *Clin. J. Pain.* 2009; 25(8): 659–65.
14. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2005(3): CD005454.

Поступила/Received: 27.10.2018

Принята в печать/Accepted: 14.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ольга Владимировна Воробьева, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел.: 8 (495) 609-14-00. E-mail: ovvorobeval@mail.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Olga V. Vorobyova, MD, professor of the Department of nervous diseases of the Institute of Professional Education of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya St. Tel.: +74956091400. E-mail: ovvorobeval@mail.ru

© Ал. Данилов, 2018

ФИБРОМИАЛГИЯ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

АН.Б. ДАНИЛОВ

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



В обзоре представлены данные об этиологии и патогенезе фибромиалгии, ее клинических проявлениях, современных критериях диагностики и рекомендациях по терапии, основанных на принципах доказательной медицины. В разделе, посвященном лечению заболевания, подробно рассмотрены как немедикаментозные, так и лекарственные методы с высокой степенью доказательности. Подтвержденная эффективность многопрофильных терапевтических программ свидетельствует о том, что методом выбора для лечения всех пациентов с фибромиалгией служит сочетание медикаментозного лечения, физической нагрузки и когнитивно-поведенческого компонента.

Ключевые слова: фибромиалгия, хроническая боль, болезненные точки, центральная сенситизация, антидепрессанты, антиконвульсанты, психотерапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ан.Б. Данилов. Фибромиалгия: принципы диагностики и комплексной терапии. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:38-46](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:38-46)

38

FIBROMYALGIA: PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND COMPLEX THERAPY

АН.Б. ДАНИЛОВ

The Department of nervous diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University FSAEI of HE of the Ministry of Health of Russia [Sechenov University]

The review presents data on the etiology and pathogenesis of fibromyalgia, its clinical manifestations, current diagnostic criteria and recommendations for therapy based on the principles of evidence-based medicine. In the section, devoted to the treatment of the disease, both non-drug and drug methods with a high degree of evidence are considered in details. The proven effectiveness of multidisciplinary therapeutic programs suggests that the combination of medicamentous treatment, physical exercises and cognitive-behavioral component is the method of choice for treating all patients with fibromyalgia.

Ключевые слова: фибромиалгия, хроническая боль, болезненные точки, центральная сенситизация, антидепрессанты, антиконвульсанты, психотерапия.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: An.B. Danilov. Fibromyalgia: principles of diagnostics and complex therapy. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:38-46](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:38-46)

Фибромиалгия (ФМ) — это комплексное расстройство с распространенной хронической мышечно-скелетной болью, депрессией, нарушением сна, утренней скованностью, повышенной утомляемостью [1–6, 20, 24, 30]. Для болезни

характерно наличие на теле болезненных участков, так называемых болевых точек. Женщины более подвержены развитию этой болезни, чем мужчины. ФМ — заболевание, попадающее в поле зрения не только ревматологов, неврологов, специалистов

по болевым синдромам, но и врачей общей практики. По данным статистики, ФМ страдают 2–5% населения. Однако, несмотря на распространенность, диагноз «фибромиалгии» в мире, в частности в России, ставится крайне редко. Это связано с необычными проявлениями болезни, недостаточной информированностью врачей и отсутствием четких диагностических критериев.

ИСТОРИЯ

Хотя термин «фибромиалгия» введен сравнительно недавно, это состояние уже давно описано в научной литературе. Еще в 1904 г. W. Gowers использовал понятие «фиброзит». Во второй половине XX в. одни врачи считали, что фиброзит является типичной причиной развития болей в мышцах, другие полагали, что он представляет собой следствие «напряжения» или «психогенного ревматизма», а сообщество ревматологов и вовсе не принимало во внимание эту патологию.

Современная концепция ФМ была создана Н.А. Smythe и Н. Moldofsky в середине 1970-х гг. Они и ввели в оборот новый термин «фибромиалгия» [26]. Авторы определили наличие локальной повышенной чувствительности, так называемые болевые точки (tender points), как характерный симптом ФМ. Кроме того, они установили, что у пациентов с ФМ часто наблюдаются нарушения сна.

Следующим этапом исследования ФМ стала разработка диагностических критериев заболевания Американской коллегией ревматологии (АКР), которые были опубликованы в 1990 г. [32]. Существенный прогресс в изучении ФМ был сделан после того, как исследователи пришли к выводу, что это состояние не обусловлено поражением или воспалением периферических тканей. Поэтому все усилия были направлены на изучение центральных механизмов патогенеза заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Одним из важнейших механизмов формирования хронической боли при ФМ служит феномен центральной сенситизации [28, 30]. Он характеризуется тем, что после длительной периферической ноцицептивной стимуляции остается определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога, что поддерживает боль даже при отсутствии в дальнейшем периферической патологии. Однако в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что центральная сенситизация может развиваться при нарушениях в центральной нервной системе (ЦНС) без периферического повреждения.

Таким примером служит как раз ФМ. То, что боль может быть результатом изменений в ЦНС и «реальным» нейробиологическим явлением, мно-

гим кажется маловероятным. Нередко пациентов с ФМ, у которых не обнаруживают периферических изменений, врачи рассматривают как симулянтов или больных истерией. Некоторые врачи в ситуациях, когда они не могут найти органической причины боли, предпочитают использовать такие диагностические ярлыки, как «психосоматические и соматоформные расстройства». Однако сегодня убедительно показано, что центральная сенситизация, а также нарушение нисходящего (норадренергического и серотонинергического) ингибиторного контроля боли возникают при ФМ не вследствие периферических изменений в мышцах, фасциях, связках или соединительной ткани, а в результате нейродинамических нарушений в ЦНС у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием многочисленных стрессовых (физических и психических) факторов [20, 24, 28, 30]. К таким факторам относятся:

- периферические болевые синдромы;
- инфекции (парвовирус, вирус Эпштейна–Барр, клещевой боррелиоз, Q-лихорадка);
- физическая травма (например, дорожно-транспортное происшествие);
- психическое напряжение/эмоциональный стресс;
- гормональные нарушения (гипотиреоз);
- медикаменты;
- вакцины.

Исследования ФМ последних двух десятилетий показали, что болевой порог зависит от степени дистресса. Многие психологические факторы, такие как сверхнастороженность, мнительность, катастрофизация, внешний локус контроля боли, могут играть важную роль в степени выраженности симптомов ФМ. Специальные исследования показали, что у пациентов с ФМ снижена серотонинергическая и норадренергическая активность. Так, при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с ФМ выявлено снижение уровня серотонина и его основного метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а также 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля – активного метаболита норадреналина [13]. В подтверждение этих данных говорит тот факт, что препараты, которые одновременно повышают уровни серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты, дулоксетин, милнаципран, трамадол), обладают эффективностью в лечении ФМ. Кроме того, при ФМ определяется повышенное содержание субстанции P, эндогенных опиоидов, глутамина и нейротрофических факторов в ЦСЖ, как известно, способствующих повышению возбудимости нейронов [30]. Нейробиологические доказательства того, что ФМ является состоянием с повышенной болевой чувствительностью (центральная сенситизация) и нарушениями процессов восприятия, подтверждаются результатами

аппаратных методов диагностики: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии [13, 20, 24, 30].

В последние годы проведено много исследований, выявляющих у пациентов с ФМ патологию тонких периферических волокон, однако роль этих изменений в патогенезе болевого синдрома при ФМ пока остается дискуссионной [17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

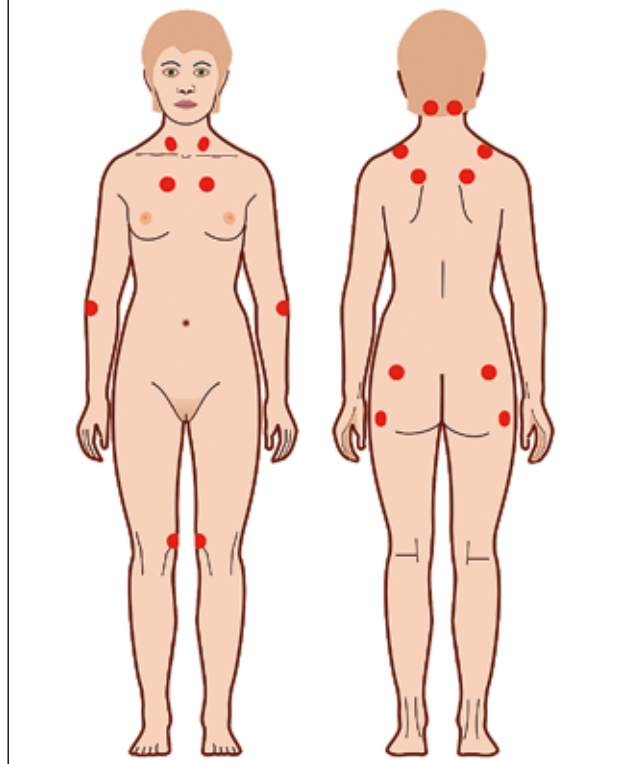
Основной симптом ФМ – хроническая боль, не обусловленная какой-либо патологией скелетно-мышечного аппарата, которая беспокоит пациента не менее 3 мес. Эта боль имеет диффузный характер, распространяется по всему телу выше и ниже талии. Обычно пациенты описывают свое состояние как «я чувствую, что у меня болит везде» или «я себя ощущаю постоянно простуженным». Как правило, с их слов, боль распространяется по всем мышцам, но иногда они также отмечают боль и припухлость в суставах. Кроме того, больные часто жалуются на парестезии, онемение, покалывание, жжение, ощущение ползания мурашек по коже, особенно в области ног и рук.

У пациентов с ФМ при физикальном обследовании обнаруживается повышенная чувствительность или болезненность в определенных точках тела (tender points). Исследование этих точек требует опыта: врач должен знать, где именно пальпировать и с какой силой. Всего, согласно критериям АКР, определено 9 пар болезненных точек (рис).

Давление, производимое в болезненных точках при исследовании, должно составлять 4 кг/см – это то давление, при котором белеют ногтевые ложа исследователя. При выполнении пальпации 18 болезненных точек рекомендуется оказывать равномерное давление на парные точки и с тем же усилием пальпировать другие участки тела для сравнения чувствительности. У больных ФМ в болезненных точках наблюдается повышенная чувствительность по сравнению с другими участками тела.

Болезненные точки отражают зоны повышенной чувствительности к болевым стимулам, а не являются следствием локального воспаления или поражения тканей. Наличие положительной реакции более чем в 11 из 18 болезненных точек определено в качестве диагностического критерия ФМ на основании анализа статистических данных больших популяций больных. В то же время не обязательно у всех пациентов с ФМ будет отмечаться повышенная чувствительность более чем в 11 точках. Тем не менее обследование болезненных точек считается важной частью изучения функционирования скелетно-мышечной системы у пациентов с подозрением на ФМ.

Рис. Исследование болезненных точек (tender points) при подозрении на фибромиалгию



Следует подчеркнуть, что ФМ – это не только болевой синдром. Это состояние также сопровождается целым комплексом беспокоящих пациента неболевых нарушений. Так, наряду с хронической диффузной болью другим типичным симптомом заболевания выступает повышенная утомляемость. Этот симптом наиболее ярко проявляется при пробуждении, но встречается и во второй половине дня. Незначительная физическая нагрузка способна резко усилить боль и усталость, хотя и длительный отдых и отсутствие активности также могут обострять симптоматику. Пациенты с ФМ по утрам чувствуют скованность в теле и ощущают себя не выспавшимися, даже если спали 8–10 ч. Такие больные обычно спят некрепко, часто просыпаются и трудно засыпают. Обычно они говорят: «Неважно, сколько времени я спал, но у меня ощущение, будто меня переехал грузовик».

Определенную роль в развитии клинической картины ФМ играют поведенческие и психологические факторы. Установлено, что распространенность психиатрических сопутствующих заболеваний у пациентов с ФМ может достигать от 30 до 60%, а частота психических расстройств еще выше. Депрессия и тревожные расстройства – наиболее распространенные состояния. Кроме того, у большинства пациентов наблюдаются когнитивные нарушения. Например, обычно больные описывают свои проблемы с концентрацией или вниманием как туман в голове.

Таблица 1. Диагностические критерии и клинические характеристики ФМ (Американская коллегия ревматологии, 1990)

Критерий АКР	Определение
Анамнез диффузной боли (>3 мес)	<ul style="list-style-type: none"> Боль считается диффузной, если присутствует в 4 квадрантах тела (слева и справа, выше и ниже пояса). Должна присутствовать боль в осевом скелете (шейный отдел позвоночника, или передняя часть грудной клетки, или грудной отдел позвоночника, или поясница). Боль в плечах и ягодицах рассматривается как боль для каждой пораженной стороны
Боль в 11 из 18 болезненных точек при пальпации	<ul style="list-style-type: none"> Затылок: двусторонние, в области затылочных мышц. Нижняя часть шеи: билатерально, спереди от C5–C7. Трапецевидные: билатерально, в средней части верхней границы. Надостные: билатерально, над остью лопатки с медиального края. Второе ребро: билатерально, в районе второго костно-хрящевого сустава немного латеральнее. Латеральный надмыщелок: билатерально, 2 см дистальнее надмыщелков. Ягодичные: билатерально, верхний наружный квадрант ягодиц. Большой вертел: билатерально, кзади от вертлужного бугорка. Колено: билатерально, медиальнее коленного сустава
Клинические симптомы (описание со слов пациента)	
Повышенная утомляемость	Вялость, отсутствие мотивации, трудности при движении или физической нагрузке
Качество жизни	Влияние на способность составлять планы, достигать целей или выполнять задания
Общие функции	Снижение повседневной бытовой активности
Болезненность	Болезненность при касании
Сон	Плохо засыпает, поверхностный сон, вялое пробуждение
Нарушение когнитивных функций	Трудности концентрации внимания, заторможенность
Ригидность	Скованность по утрам
Депрессия/тревожность	Чувство усталости, разочарования, грусть

ДИАГНОСТИКА

Как уже отмечалось, в 1990 г. АКР были разработаны критерии диагностики ФМ (табл. 1) [32].

Хотя эти критерии не предназначены для использования в клинических условиях, а только в рамках исследований, они тем не менее обеспечивают более чем 85%-ную точность в дифференциальной диагностике пациентов с ФМ.

В 2010 г. были предложены новые диагностические критерии ФМ, ассоциированные с двумя параметрами: болевым индексом (БИ) и показателями по шкале тяжести симптомов (ШТС) [33]. Согласно этим критериям, для диагностирования ФМ у пациента должны определяться 3 следующих признака:

1) широко распространенный БИ ≥ 7 и общий счет по ШТС ≥ 5 или БИ 3–6 и ШТС ≥ 9 ;

2) симптомы должны быть представлены на одном уровне, по крайней мере в течение 3 мес;

3) у пациента не должно быть другого расстройства, способного объяснить боль.

Для расчета БИ больному предлагается указать, в каких конкретно из 19 областей тела он испытывал боль за последнюю неделю (табл. 2). Для каждой области присваивается 1 балл, общий счет БИ может колебаться от 0 до 19.

Таблица 2. Оценка болевого индекса при диагностике ФМ

Болевой индекс (БИ): укажите число областей, в которых пациент испытывал боль в течение последней недели. Как много областей, в которых пациент испытывает боль? Шкала значений от 0 до 19	
<ul style="list-style-type: none"> Плечевой пояс слева Верхняя часть руки слева Нижняя часть руки слева Бедро (ягодица, большой вертел) слева Верхняя часть ноги слева Нижняя часть ноги слева Челюсть слева 	<ul style="list-style-type: none"> Плечевой пояс, справа Верхняя часть руки справа Нижняя часть руки справа Бедро (ягодица, большой вертел) справа Верхняя часть ноги справа Нижняя часть ноги справа Челюсть справа
<ul style="list-style-type: none"> Шея Грудная клетка Верхняя часть спины Нижняя часть спины Живот 	

В свою очередь, ШТС представляет собой сумму тяжести 3 признаков (утомляемость, нарушение сна, когнитивные симптомы) + общей степени выраженности соматических симптомов. Финальная оценка колеблется от 0 до 12 баллов. Для каждого из этих 3 симптомов определяют выраженность его в течение последней недели по следующей шкале:

- 0 баллов – нет нарушений;
- 1 балл – легкие и незначительные нарушения, обычно малозаметные или преходящие;
- 2 балла – умеренной выраженности и значительные нарушения, много раз появляющиеся и/или постоянные умеренной выраженности;
- 3 балла – тяжелые нарушения, постоянные, длительные, жизнеугрожающие.

Суммарно этот раздел ШТС может быть оценен от 0 до 9 баллов.

Кроме того, для окончательного подсчета ШТС у больного необходимо оценить наличие следующих соматических симптомов: мышечной боли (миалгии), синдрома раздраженной кишки, утомления/усталости, расстройства мышления или памяти, мышечной слабости, головной боли, боли/рези в животе, онемения/покалывания, головокружения, нарушения сна, депрессии, запора, боли внизу живота, тошноты, нервозности, боли в грудной клетке, расплывчатого видения, лихорадки, сухости во рту, зуда, визинга (шумного дыхания), феномена Рейно, крапивницы/рубцов, звона в ушах, рвоты, изжоги, язв в ротовой полости, утраты/изменения вкуса, сухости в глазах, одышки, утраты аппетита, сыпи, фоточувствительности, нарушения слуха, легкого ушиба, облысения, учащенного мочеиспускания, болезненного мочеиспускания. В общей сложности оценивают 40 симптомов. Предлагается следующая градация наличия этих признаков:

- 0 баллов – нет симптомов;
- 1 балл – мало симптомов;
- 2 балла – умеренное число симптомов;
- 3 балла – большое число симптомов.

Суммарная оценка по ШТС с учетом соматической симптоматики может колебаться от 0 до 12 баллов.

Как видно, в новых критериях в меньшей степени делается акцент на наличие тендерных точек и уделяется значительное внимание неболевым феноменам и коморбидности.

В 2011 г. были модифицированы критерии диагностики ФМ, предложенные АКР в 2010 г., в результате чего был разработан опросник, при помощи которого пациент может самостоятельно производить расчет БИ и оценку по шкале ШТС [34]. В 2016 г. были опубликованы результаты сравнения новых критериев ФМ, разработанных специалистами АКР, при использовании их докторами (версия АКР, 2010) и пациентами (версия АКР, 2011). Доказано, что БИ и оценка по ШТС валидны как при врачебном осмотре, так и при самооценке пациентами [12, 35].

ЛЕЧЕНИЕ

В течение последних десятилетий все больше исследователей подчеркивали важность комплекс-

ного рассмотрения факторов, связанных с ФМ. Были разработаны различные виды многопрофильных программ лечения ФМ, хотя эти программы, как правило, имеют ряд общих компонентов, в том числе физические упражнения, образовательную часть и некоторые виды когнитивного лечения для улучшения психофизиологической адаптации. Доказанная эффективность многопрофильных терапевтических программ свидетельствует о том, что сочетание медикаментозного лечения, физической нагрузки и когнитивно-поведенческого компонента является методом выбора для лечения всех пациентов с ФМ. В 2010 г. были опубликованы международные рекомендации по лечению ФМ, основанные на принципах доказательной медицины [22].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Просвещение. Информация и убеждение имеют большое значение для лечения ФМ. Отсутствие внятного объяснения симптомов часто вызывает у пациента страх, будто происходит что-то серьезное, но пока еще не выявленное, и что симптомы будут постепенно усугубляться, приводя к опасным последствиям. Следовательно, врач должен дать больному информацию о природе ФМ, ее возможных причинах (описанных ранее), а также лечении, которое считается наиболее эффективным и безопасным при ФМ.

Просвещение включает обсуждение различий между острой и хронической болью. Острую боль следует рассматривать как сигнал о «вреде», о потенциальном повреждении или опасности для организма. В случае хронической боли при ФМ она уже не является признаком повреждения организма. Таким образом, пациент понимает различие между «болью» и «повреждением». Необходимо постепенно увеличивать физическую активность и выполнять упражнения. У пациентов с ФМ часто физическая активность ассоциируется с болью, а в результате этого возникает опасение, что она может ухудшить их состояние. Понятно, что этот страх ведет к избеганию активности, чтобы предотвратить усиление боли, усталости и травматизации. Имеется в виду представление о том, что, если что-то причиняет страдание или боль, этого следует избегать. Таким образом, основное внимание в процессе лечения уделяется тому, чтобы разорвать связь между физической активностью и болью. Для этого мы поощряем пациентов постепенно увеличивать физическую активность, повышая выносливость и снижая утомляемость. Нужно предупредить пациентов о том, что программа восстановления, вероятно, вызовет боль, так как мышцы действительно начинают болеть при работе после многих месяцев или даже лет бездействия, но важно объяснить, что эти упражнения не нанесут им вреда.

Концентрация внимания на улучшении функций, а не на болезни. Лечение пациента с ФМ часто препятствуют его твердая уверенность в том, что у него соматическая патология, которую необходимо исправить или вылечить. Эта убежденность может помешать положительной динамике в процессе терапии, где основное внимание уделяется реабилитационной модели и стремлению добиться функционального улучшения. Лучше всего обсуждать такие убеждения пациента и вместе признать, достаточно ли они сильны, т.е. несовместимы со стратегией лечения, которая сосредоточена на самоуправлении. Если пациент и психотерапевт согласны приступить к терапии, то она всегда должна быть направлена на функциональные улучшения, а не на этиологию или излечение.

Управление физическими симптомами с помощью релаксации. Для пациентов с ФМ релаксация служит неотъемлемой частью поведенческой программы самоуправления. Существует много различных методов, чтобы помочь пациентам обучиться релаксации (например, контролируемое дыхание, прогрессивная мышечная релаксация и аутогенная тренировка), при этом ни один из них нельзя считать лучшим. Кроме того, разным людям подходят разные методы в зависимости от их индивидуальных особенностей.

Сон. Нарушение сна – распространенный симптом ФМ. Мы рекомендуем пациентам придерживаться гигиены сна. Эта программа включает следующие правила поведения:

- установить постоянное время пробуждения;
- вставать с постели после пробуждения;
- избегать несовместимого со сном поведения в постели;
- не ложиться днем в разобранную постель и избегать активной деятельности непосредственно перед отходом ко сну, поскольку это может помешать засыпанию.

При наличии выраженных расстройств сна рекомендовано применение снотворных препаратов. Среди них в отношении пациентов с ФМ наиболее изученными являются зопиклон и мелатонин. Мелатонин, наряду с положительными клиническими эффектами, оказывает нормализующее влияние на структуру сна при полисомнографическом исследовании.

Физическая активность. Физические упражнения в качестве терапии ФМ могут показаться парадоксом, однако исследования показывают, что классические симптомы этого заболевания регрессируют на фоне аэробных нагрузок, растяжки, йоги. Обзор 16 исследований, сосредоточенных на физических упражнениях при ФМ, показал однозначно положительные результаты [21]. Рекомендуются регулярные нагрузки в виде прогулок, аэробной гимнастики, плавания, упражнений на растяжку. Силовые упражнения при этом противопоказаны.

Когнитивно-поведенческая терапия. Хотя когнитивно-поведенческая терапия не излечивает, она помогает людям добиться контроля своих симптомов и восстановить контроль своей жизни. Она сконцентрирована на мыслях, чувствах и поведении человека. В ней также рассматривается роль внешних факторов в поддержании и усугублении симптомов и трудоспособности. При проведении когнитивно-поведенческой терапии следует уделить внимание повышению осознания пациентами собственной негативной структуры мышления, например катастрофических мыслей, рассуждений по принципу «черное и белое» или нереалистично глобального или негативного мышления, фильтрации или искаженному пониманию негативной информации и нереалистичным оценкам контроля своего состояния и самооффективности. Необходимо приложить усилия для того, чтобы пациенты выработали более адаптивное восприятие, которое дает больше надежды или веры в то, что они сами могут кое-что сделать для улучшения ситуации.

Специально проведенный анализ различных немедикаментозных методов лечения ФМ показал, что достоверной эффективностью обладают когнитивно-поведенческая терапия и различные виды физической активности (табл. 3) [22]. На фоне проведения терапии с помощью этих методов лечения отмечалось стойкое улучшение симптомов ФМ на протяжении одного года и более.

Таблица 3. Немедикаментозное лечение ФМ

Вид терапии	Степень доказательности
Аэробика и другие программы тренировки силы	A
Когнитивно-поведенческая терапия	A
Мультикомпонентная терапия	A
Акупунктура и плавание в бассейне	A
Йога и другие виды терапии, снижающие стресс	A

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Согласно рекомендациям 2010 г., наиболее эффективными и безопасными лекарственными средствами в терапии ФМ служат антидепресс-

санты, прегабалин, трамадол и циклобензаприн (табл. 4) [22].

Таблица 4. Медикаментозная терапия ФМ

Препарат	Степень доказательности
Амитриптилин (низкие дозы)	A
Дулоксетин или милнаципран	A
Трамадол	A
Прегабалин	A
Циклобензаприн*	A

*Не зарегистрирован в России.

Антидепрессанты. Среди лекарственных препаратов одними из первых для лечения болевого синдрома при ФМ были использованы трициклические антидепрессанты (ТЦА). Было показано, что амитриптилин способен купировать интенсивность болей, укреплять сон и снижать утомляемость больных ФМ [19]. При этом антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин) показали низкую эффективность в ходе рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований при ФМ [19].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) оказались более эффективными, чем СИОЗС. Как и ТЦА, они ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, однако в отличие от ТЦА практически не влияют на другие рецепторы. Такая избирательность приводит к снижению побочных эффектов и лучшей переносимости ИОЗСН.

Данные по венлафаксину говорят о его успешном применении для лечения невропатической боли и ФМ [36]. В исследовании с использованием дулоксетина отмечалось более выраженное снижение общего балла по шкале тяжести ФМ (FIQ) и 30%-ное снижение боли у 54% пациентов, принимавших препарат, по сравнению с 33% больных из группы плацебо [7].

Дулоксетин утвержден FDA (Food and Drug Administration) в качестве средства из группы СИОЗСН для лечения большого депрессивного расстройства, невропатической боли при сахарном диабете и ФМ.

Милнаципран, который широко используется в качестве антидепрессанта, утвержден FDA для лечения ФМ. В ходе 12-недельного рандомизированного клинического исследования (РКИ) 125 пациентов с ФМ получали либо милнаципран (1 или 2 раза в сутки в дозах до 200 мг/сут), либо плацебо [23]. Всего у 37% пациентов с ФМ удалось достичь 50%-ного снижения боли на фоне дву-

кратного приема, у 22% – на фоне однократного приема и у 14% – в группе плацебо.

Несмотря на то что многие хронические болевые синдромы, включая ФМ, сопровождаются депрессией, некоторые исследования показали, что анальгетическая активность антидепрессантов не зависит от их влияния на эмоциональный статус больных [7, 19, 23, 31, 36]. Метаанализ результатов 18 РКИ подтвердил, что антидепрессанты могут снизить интенсивность боли при ФМ, уменьшить депрессию, утомляемость, восстановить сон и повысить качество жизни [19].

Антиконвульсанты-габапентиноиды. Прегабалин, лиганд $\alpha 2$ - δ кальциевых каналов, применяемый для лечения невропатической боли, был первым препаратом, утвержденным FDA и для терапии ФМ. Также он является первым и пока единственным препаратом в России, официально зарегистрированным для лечения этого заболевания. Прегабалин связывается с $\alpha 2$ - δ -участком потенциалозависимых кальциевых каналов в ЦНС. Вследствие уменьшения притока кальция внутрь нейронов снижается высвобождение субстанции P, глутамата и норадреналина, что обеспечивает анальгезирующее и анксиолитическое действия прегабалина. Активность этого препарата ограничена нейронами и не влияет на сосудистые кальциевые каналы.

В ходе крупного РКИ с участием 528 пациентов с ФМ прегабалин показал значительное снижение балла боли, повышал качество сна, снижал утомляемость и улучшал общее самочувствие [15]. Участники исследования получали плацебо или одну из доз прегабалина (150, 300 или 450 мг/сут) в течение 8 нед. У всех пациентов, принимавших препарат, наблюдалось улучшение в течение 2 нед, которое сохранялось вплоть до окончания исследования.

В последующем 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 566 пациентов с ФМ, завершивших 6-недельное открытое исследование и ответивших на лечение (респондеры) [16]. Проводилась монотерапия прегабалином в дозах 300, 450 или 600 мг/сут (2 раза в сутки). В результате было показано, что ответная реакция на лечение прегабалином является протяженной во времени.

В двух других крупных РКИ, где лечение продолжалось 13–14 нед, было показано, что монотерапия прегабалином эффективна для уменьшения интенсивности боли при ФМ в дозировках 300, 450 и 600 мг/сут [9, 25].

Также эффективность прегабалина в лечении ФМ оценивалась в ходе метаанализа результатов шести РКИ, в которых приняли участие более 2000 пациентов с ФМ [29]. Показано, что прегабалин вызывал снижение боли при ФМ, улучшал сон и повышал качество жизни, но не влиял на тяжесть

депрессивного настроения. Кроме того, у пациентов с ФМ, получавших прегабалин, отмечалось снижение утомляемости и тревожности.

Габапентин, чьи фармакологические свойства сходны с прегабалином [8], применяли в ходе 12-недельного РКИ с участием 150 пациентов с ФМ [18]. В группе габапентина отмечалось достоверное снижение среднего балла интенсивности боли по сравнению с группой плацебо. Кроме того, габапентин значительно улучшал балл по шкале тяжести ФМ (FIQ), шкале самостоятельной оценки пациентом своего состояния (PGIC) и по шкале оценки качества сна. По сравнению с плацебо, габапентин приводил к значительному повышению частоты встречаемости седативного эффекта, дурноты и головокружения. Однако, по современным рекомендациям 2010 г., эффективность габапентина для лечения ФМ не достигает уровня доказательности А.

Трамадол. Трамадол – это анальгетик центрального действия, который связывается с μ -опиоидными рецепторами и ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина. Комбинация парацетамола с трамадолом в соотношении 8:1 показала синергизм обоих препаратов в условиях доклинических моделей боли. В ходе 13-недельного многоцентрового РКИ трамадол/парацетамол в дозах 37,5 мг/325 мг купировали боль при ФМ более эффективно, чем плацебо [11]. Все нежелательные явления, зарегистрированные в ходе этого

исследования (транзиторные и несерьезные нежелательные явления), представляли собой хорошо известные осложнения трамадола: головокружение, тошнота, рвота, запор, сонливость, головная боль и слабость.

Местные анестетики. Существует опыт использования в лечении пациентов с ФМ системных форм лидокаина: однократные и курсовые инфузии этого анестетика в дозах 5–7 мг/кг приводили к достаточно заметному снижению боли [10].

В ходе недавнего РКИ пациентам с ФМ выполняли инъекции лидокаина в дозе 50 мг в болевую точку в области трапециевидной мышцы. В результате было отмечено не только локальное снижение боли в месте инъекции, но и общий анальгезирующий эффект [27]. Данное исследование показало важную роль периферических тканей в развитии гипералгезии при ФМ и доказало возможность клинического применения локальных инъекций анестетиков для купирования боли при этом заболевании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день все специалисты подчеркивают необходимость комплексной мультимодальной терапии ФМ, основанной на принципах биопсихосоциального подхода и включающей как фармакологические, так и нелекарственные методы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.Б. Фибромиалгия: новые возможности терапии. РМЖ. 2010; 18(16): 998–1003.
2. Иваничев Г. А., Старосельцева Н. Г. Миофасциальный генерализованный болевой (фибромиалгический) синдром. Казань, 2002. 162 с.
3. Калягин А.Н. Современные диагностические подходы при фибромиалгии. Современная ревматология. 2012; 1: 11–14.
4. Колоколов О.В., Ситкали И.В., Шахпазов С.Ж., Колоколова А.М. Синдром хронической распространенной боли – новая междисциплинарная проблема или компетенция врача общей практики. Фарматека. 2018; 5: 71–80.
5. Табеева Г.Р., Короткова С.Б. Фибромиалгия [обзор]. Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 2000; 100(4): 69–77.
6. Чичасова Н.В. Первичная фибромиалгия: клинические проявления, диагностика, лечение. Терапевтический архив. 1994; 66(11): 89–92.
7. Arnold L.M., Rosen A., Pritchett Y.L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005; 119(1-3): 5–15.
8. Arnold L.M., Goldenberg D.L., Stanford S.B. et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis Rheum. 2007; 56 (4): 1336–44.
9. Arnold L.M., Russell I.J., Diri E.W. et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. J Pain. 2008; 9: 792–805.
10. Bennett M.I., Tai Y.M. Intravenous lidocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome. Int J Clin Pharmacol Res. 1995; 15(3): 115–9.
11. Bennett R.M., Kamin M., Karim R. et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. Am J Med. 2003; 114(7): 537–45.
12. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(5): S154–62.
13. Borchers A.T., Gershwin M.E. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive. Review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2015; 49: 100–51.
14. Choy E.H.S., Mease P.J., Kajdasz D.K. et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. Clin Rheumatol 2009; 28(9): 1035–44.

15. Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1264–73.
16. Crofford L.J., Mease P.J., Simpson S.L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-months, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008; 136: 419–31.
17. Grayston R., Czanner G., Elhadd K. et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2018 Aug 23. pii: S0049-0172(18)30363-9.
18. Hauser W., Bernardy K., Uceyler N. et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2009; 145(1-2): 69–81.
19. Hauser W., Bernardy K., Uceyler N. et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a metaanalysis. *JAMA.* 2009; 301(2): 198–209.
20. Häuser W., Fitzcharles M.A. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Mar; 20(1): 53–62.
21. Jones K.D., Adams D., Winters-Stone K. et al. A comprehensive review of 16 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005). *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4: 67–73.
22. Macfarlane G. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724.
23. Mease P.J., Clauw D.J., Gendreau R.M. et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009; 36 (2): 398–409.
24. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol.* 2005; 32 Suppl. 75: 6–21.
25. Mease P.J., Russell I.J., Arnold L.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008; 35: 502–514.
26. Smythe H.A., Moldofsky H. Two contributions to understanding of the «fibrositis» syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1977; 28: 928–931.
27. Staud R., Weyl E.E., Bartley E., Price D.D., Robinson M.E. Analgesic and anti-hyperalgesic effects of muscle injections with lidocaine or saline in patients with fibromyalgia syndrome. *Eur J Pain.* 2014 Jul; 18(6): 803–12.
28. Staud R., Nagel S., Robinson M.E. et al. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009; 145: 96–104.
29. Straube S., Derry S., Moore R., McQuay H. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology.* 2010; 49: 706–715.
30. Talotta R., Bazzichi L., Di Franco M. One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 (Suppl. 105): S6–S12.
31. Vitton O., Gendreau M., Gendreau J. et al. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19 Suppl. 1: S27–35.
32. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2): 160–72.
33. Wolf F., Clauw D.J., Fitzcharles M.-A. et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthr Care Res.* 2010; 62(5): 600–17.
34. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J. Rheum.* 2011; 38(6): 1113–22.
35. Wolfe F., Fitzcharles M.A., Goldenberg D.L. et al. Comparison of Physician-Based and Patient-Based Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2016; 68(5): 652–59.
36. Zijlstra T.R., Barendregt P.J., van de Laar M.A.. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 2002; 46: S105.

Поступила/Received: 05.07.2018

Принята в печать/Accepted: 26.07.2018

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

Андрей Борисович Данилов, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, ГБУЗ «Московский клинический научный центр» ДЗМ. E-mail: nervkafedra@gmail.com

ABOUT THE AUTHOR:

Andrey B. Danilov, MD, Professor of the Department of nervous diseases of the Institute Of Professional Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University FSAEI of HE of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 2, bld. 4 Bolshaya Pirogovskaya St. Tel. +74956091400. E-mail: nervkafedra@gmail.com

© А.А. Пилипович, 2018

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А.А. ПИЛИПОВИЧ

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



Наряду с двигательными симптомами болезнь Паркинсона (БП) характеризуется рядом немоторных проявлений, среди которых одним из наиболее частых и дезадаптирующих является боль. Различного вида боли испытывают от 40 до 80% пациентов с БП. Наиболее распространены при этом заболевании скелетно-мышечные боли, однако, помимо них, могут отмечаться и дистоническая, невропатическая, центральная боль, акатизия. Болевой синдром оказывает большое негативное влияние на общее состояние пациента, его качество жизни и требует отдельного подхода к диагностике и терапии. В статье описываются этиологические и патогенетические аспекты боли при БП, ее классификация и принципы лечения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, паркинсонизм, боль, немоторные симптомы, терапия боли.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.А. Пилипович. Болевой синдром при болезни Паркинсона. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:47-51](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:47-51)

PAIN SYNDROME IN CASE OF PARKINSON'S DISEASE

47

A.A. PILIPOVICH

The Department of nervous diseases of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

Along with motor symptoms, Parkinson's disease (PD) is characterized by a number of non-motor manifestations, among which pain is the most frequent and maladaptive one. From 40 to 80% of PD patients suffer from different types of pain. The most common in this disease are musculoskeletal pains, but in addition to them could be noted such pains as dystonic, neuropathic, central pain, and akathisia. Pain syndrome has a large negative impact on the general condition of the patient, his quality of life and requires a separate approach to diagnosis and therapy. The article describes the etiological and pathogenetic aspects of pain in PD case, its classification and treatment principles.

Key words: Parkinson's disease, parkinsonism, pain, non-motor symptoms, therapy of pain.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: A.A. Pilipovich. Pain syndrome in case of Parkinson's disease. Therapy. 2018; 7 [25]:47-51

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) после болезни Альцгеймера, частота которого растет год от года [1]. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение и ведет к довольно быстрой и стойкой инвалидизации [2]: через 10 лет после дебюта двигательных нарушений около 50% пациентов нуждаются в постоянном постороннем уходе [3]. Кроме характерных двигательных симптомов (гипокинезия, тремор покоя, ригидность, посту-

ральные нарушения), для БП характерен широкий спектр немоторных проявлений, одним из которых является хронический болевой синдром [4]. Эти симптомы заставляют пациентов обращаться к различным врачам – терапевтам, хирургам, ревматологам; знание указанных проявлений БП необходимо для правильной и своевременной диагностики и подбора терапии.

Различные виды болевого синдрома испытывают от 40 до 80% пациентов с БП [5, 6], при этом наиболее распространены у них скелетно-мышечные

боли (40–90% всех болей) [7]. Необходимо отметить, что очевидной зависимости болей от возраста пациентов с БП не выявлено [8, 9]. Фактором риска ее возникновения считаются тяжелые двигательные нарушения и двигательные флюктуации [10].

Боль характерна для всех стадий БП, причем около 10% пациентов испытывают ее в дебюте заболевания еще до начала моторной симптоматики: так, боль в плече выступает первым проявлением БП в 2–8% случаев [11–13]. Этим пациентам часто ставят ошибочные диагнозы (артрит, артроз, остеохондроз), и БП остается нераспознанной в течение нескольких лет. В трети случаев двигательные и болевые расстройства начинаются одновременно и, как правило, на одной и той же стороне, хотя могут быть и исключения. Самая распространенная локализация болей – проксимальные отделы конечностей, ноги, нижняя часть спины [14].

Хронический болевой синдром при БП часто сочетается с соматическими заболеваниями (сахарный диабет, остеопороз, ревматические болезни) [15] и обычно связан с наличием аффективных расстройств; в частности, очевидной представляется его взаимосвязь с депрессией [16], которая может появляться на фоне боли и/или усугублять ее восприятие [17]. Кроме того, есть данные о зависимости между скелетно-мышечными болями и генетическими факторами при БП. Так, выявлено, что мутации генов SCN9A (натриевый канал Nav1.7) и FAAH (амидогидралаза жирных кислот, фермент, метаболизирующий канабиониды) связаны с более высокой чувствительностью к боли при БП [18, 19].

Таким образом, вариантов развития болевого синдрома и провоцирующих его факторов при БП довольно много (рис. 1). Очевидно, что боль крайне негативно влияет на качество жизни пациента, его общее состояние, провоцирует развитие депрессивных расстройств [20], поэтому требует отдельного внимания и разработки индивидуальной терапии в каждом случае.

ВИДЫ БОЛИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Понимание этиологии боли необходимо для выбора оптимальной стратегии лечения, поэтому первостепенной задачей является дифференциальная диагностика первичного болевого синдрома, непосредственно связанного с БП, и сопутствующих болей другого происхождения. На сегодняшний день для диагностики болевых синдромов при БП наиболее часто используется классификация болевых синдромов, предложенная Фордом в 1998 г. и основанная на этиологии боли, а также ее связи с двигательными симптомами БП [22]. В соответствии с ней выделяют 5 основных групп болей, каждая из которых имеет свои характеристики и требует особых принципов терапии (табл. 1).

Рис. 1. Факторы, влияющие на развитие болевого синдрома при болезни Паркинсона [21]



В качестве вспомогательного диагностического инструмента возможно использование визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ), шкалы Краткой оценки боли (Brief Pain Inventory), опросника по невропатической боли (DN4), болевого опросника Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire) [23].

Мышечно-скелетная боль при БП является наиболее распространенной. Она связана с мышечной ригидностью, брадикинезией, сниженной подвижностью, постуральными расстройствами и нарушением походки. Наиболее часто пациенты жалуются на боль в пояснице, шее, ногах. Из болей в суставах наиболее распространенная локализация – плечевой, бедренный, коленный и голеностопный суставы [24]. Если боли обусловлены скованностью мышц и обездвиженностью пациента, помогает коррекция дофаминергической терапии в сочетании с физиотерапией и лечебной физкультурой (ЛФК). НПВП и анальгетики применяются при наличии ревматических и ортопедических проблем.

Дистоническая боль бывает довольно интенсивной; она возникает во время дистонии мышц, т.е. их периодического или постоянного сокращения, приводящего к насильственным повторяющимся движениям или патологической позе. Такие боли облегчаются при введении ботулотоксина и коррекции дофаминергической терапии. При подборе терапии важно понять, когда возникает или усиливается дистонический феномен: если рано утром или в конце действия дозы леводопы, то это свидетельствует о дофаминергическом дефиците, если же на «пике» дозы леводопы, то, напротив, о ее временном избытке и неравномерной

Таблица 1. Классификация и принципы терапии боли, связанной с болезнью Паркинсона [24]

Вид боли	Характеристика боли	Принципы терапии
Мышечно-скелетная	Боль в мышцах и/или суставах, сопровождающаяся воспалением, деформацией кости, ограничением подвижности сустава, патологической позой; связана с мышечной ригидностью и может улучшаться при терапии леводопой	Оптимизация дофаминергической терапии, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики, физиотерапия, лечебная физкультура
Дистоническая	Связана с патологией поддержания позы (дистония) и может улучшаться при терапии леводопой	Оптимизация дофаминергической терапии, введение ботулотоксина, ГАМК-ергические препараты (клоназепам), миорелаксанты, атипичные нейролептики (клозапин), нейрохирургическое лечение с применением глубокой мозговой стимуляции
Невропатическая, или радикулярная	Периферическая невропатическая боль: ограничивается территорией пораженного нерва или нервного корешка	Применение антидепрессантов и противосудорожных препаратов-габпентиноидов (дулоксетин, прегабалин)
Центральная	Боль, которая не ограничена поражением нерва или нервного корешка; варьируется в зависимости от времени приема препаратов леводопы (не моторная флуктуация); может носить вегетативный характер (висцеральные боли); не связана с ригидностью, дистонией или скелетно-мышечными и структурными повреждениями	Оптимизация дофаминергической терапии, применение антидепрессантов, противосудорожных препаратов-габпентиноидов (дулоксетин, прегабалин), бензодиазепинов, атипичных нейролептиков (клозапин), опиатов
Акатизия	Неприятное ощущение двигательного беспокойства и неспособность долго оставаться без движения; может меняться в зависимости от приема препаратов и улучшаться при терапией леводопой	Оптимизация дофаминергической терапии, атипичные нейролептики (клозапин)

стимуляции дофаминовых рецепторов. В данном случае могут помочь изменение кратности приема и разовой дозы леводопы, а также назначение дофаминергических препаратов пролонгированного действия. При выраженных дистонических феноменах, помимо этого, применяется нейрохирургическое лечение с использованием глубокой мозговой стимуляции субталамического ядра или внутреннего сегмента бледного шара [25].

На *невропатическую (периферическую) или радикулярную боль* приходится 5–14% болевых синдромов при БП. Чаще всего она объясняется сдавлением нерва в результате дегенеративных заболеваний суставов или корешка. Такая боль имеет четкую локализацию в зоне иннервации поврежденного нерва или корешка и описывается характерными терминами: жжение, удар тока, прострел; при ее развитии возможны онемения и парестезии. Диагноз подтверждается с помощью электронейромиографического исследования. Медикаментозная коррекция невропатической боли проводится с помощью антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин) и противосудорожных препаратов (прегабалин).

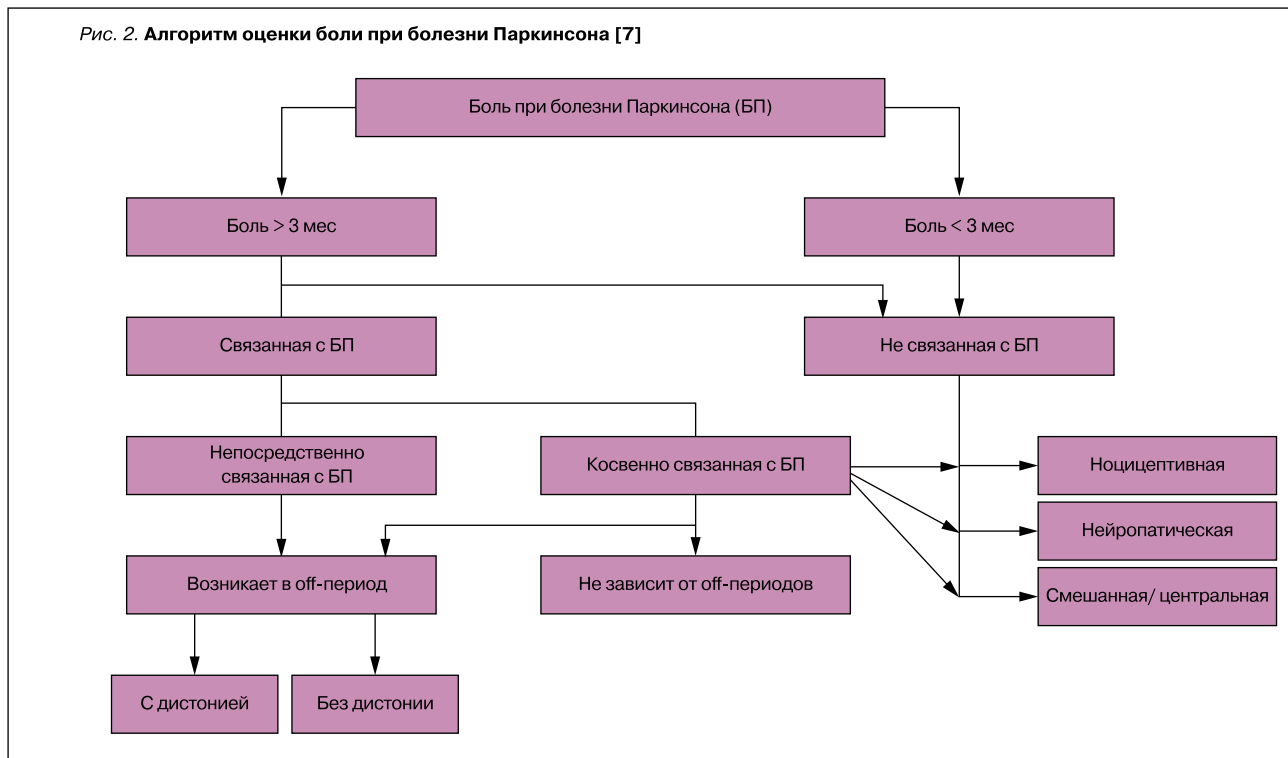
Центральные или первичные боли при БП присутствуют у 4–10% пациентов с БП. Это постоянные, ноющие, глубинные боли, которые могут быть довольно интенсивными и часто сочетаются с оне-

мениями и парестезиями. В отличие от периферических невропатических болей они плохо локализованы и могут возникать в нетипичных участках тела, лице, голове, глотке, эпигастрии, животе, внутренних органах, гениталиях. Такие боли не имеют очевидных причин, объясняющих их появление. Таким образом, центральная боль служит диагнозом исключения, который ставится только при невозможности классифицировать болевой синдром как-то иначе.

Известно, что дофамин обладает модулирующим эффектом в отношении боли на разных уровнях нервной системы, от периферии до коры головного мозга, и его дефицит, по всей видимости, играет немаловажную роль в патогенезе центральных болей. Показано, что центральные боли иногда, но не всегда, уменьшаются при введении леводопы. Также в их терапии применяют антидепрессанты и атипичные нейролептики [26].

Боли при БП могут быть связаны с вегетативными расстройствами, т.е. нарушением регуляции внутренних органов. Патогенез таких болевых синдромов сложен и практически не изучен. Примером может служить редкий и мучительный феномен абдоминальной боли при БП, которая иногда возникает в off-период и может сочетаться с крайне неприятным ощущением крампи в брюшной полости, при этом брюшные мышцы

Рис. 2. Алгоритм оценки боли при болезни Паркинсона [7]



визуально не вовлечены в судорогу. Предполагают, что такая боль связана с дистонией [27]. Другим примером могут служить «респираторные дискинезии» – боли за грудиной и одышка, возникающие на короткое время после приема препаратов леводопы [28, 29].

Акатизия – чувство внутреннего беспокойства и неспособность оставаться без движения, постоянная необходимость двигаться и менять положение тела. Акатизию обычно не рассматривают как сенсорное нарушение, хотя при ее описании часто фигурирует термин «болезненное». Предполагается, что в основе этого феномена лежит дофаминовая дисфункция в мезокортико-лимбическом пути [30], поэтому он отвечает на дофаминергическую терапию [31].

Часто болевой синдром при БП условно упрощенно подразделяют на первичный и вторичный:

- первичные боли (центральные, дистонические, связанные с двигательными симптомами и флуктуациями) непосредственно связаны с БП, и возможность другого заболевания исключена;
- вторичные боли (мышечно-скелетные, радикулярные боли, артралгии) возникают по причине сопутствующих заболеваний, но их частота при БП больше, чем в основной популяции, и увеличивается по мере прогрессирования БП.

Таким образом, вторичные боли имеют косвенную связь с БП: двигательные симптомы паркинсонизма и нарастающая нейродегенерация вносят свой вклад в развитие и восприятие любой боли. Один из алгоритмов упрощенной диагностики болей при БП представлен на рис. 2.

Можно сказать, что в основе патогенеза болей при БП лежат два основных механизма: первый непосредственно связан с двигательными проявлениями паркинсонизма (ригидностью, дрожанием и т.п.) и хорошо откликается на терапию леводопой, второй – с нейродегенеративным поражением специфических структур, участвующих в болевом контроле, которое развивается по мере прогрессирования дегенерации [32].

Различные клинические характеристики боли, переменная взаимосвязь с двигательными симптомами и неоднозначный ответ на дофаминотерапию указывают на то, что болевой синдром при БП имеет сложный комплексный механизм развития, включающий поражение как центральной, так и периферической нервных систем, влияние двигательных симптомов и нейродегенерацию областей мозга, ответственных за центральные механизмы боли. В терапии боли при БП важен индивидуальный подход с коррекцией дофаминергической терапии и применением при необходимости средств центрального и периферического анальгетического действия. Необходимо еще раз подчеркнуть: боль сильно снижает качество жизни пациентов с БП, она может возникнуть на любой стадии и нередко предшествует моторным проявлениям, что нужно учитывать при выяснении этиологии хронических болей у пожилых людей. Соблюдение имеющихся рекомендаций по диагностике и терапии боли может существенно облегчить задачу врача и помочь пациенту.



ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О.В., Пилипович А.А. Болезнь Паркинсона в фокусе внимания врача общей практики. Вестник семейной медицины. 2011; 3: 34–39.
2. Голубев В.Л., Пилипович А.А. Терминальные стадии болезни Паркинсона. Лечение нервных болезней. 2008; 1: 3–11.
3. Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A., Halliday G.M., Morris J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 2008; 6: 837–44.
4. Ziemssen T., Reichmann H. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. *Ther. Adv. Neurol. Dis.* 2010; 1: 53–67.
5. Buzas B., Max M.B. Pain in Parkinson disease. *Neurol.* 2004; 62: 2156–7.
6. Lee M.A., Walker R.W., Hildreth T.G., Prentice W.M. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 462–9.
7. Skogar O., Lokk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. *J. Multidiscip. Health.* 2016; 9: 469–79.
8. Lee M.A., Walker R.W., Hildreth T.J., Prentice W.M. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J. Pain Symptom. Manage.* 2006; 5: 462–9.
9. Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G., Martino D., Fincati E., Fiaschi A., Moretto G., Abbruzzese G., Marchese R., Bonuccelli U., Del Dotto P., Barone P., De Vivo E., Albanese A., Antonini A., Canesi M., Lopiano L., Zibetti M., Nappi G., Martignoni E., Lamberti P., Tinazzi M. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch. Neurol.* 2008; 9: 1191–4.
10. Nègre-Pagès L., Regragui W., Bouhassira D., Grandjean H., Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov. Disord.* 2008; 10: 1361–9.
11. Wasner G., Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 5: 284–94.
12. Lin C.H., Wu R.M., Chang H.Y., Chiang Y.T., Lin H.H. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 1398e404.
13. Madden M.B., Hall D.A. Shoulder pain in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1105–6.
14. Махнеев С.О., Левин О.С. Хронические болевые синдромы при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 8(2).
15. Defazio G., Gigante A., Mancino P., Tinazzi M. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2013; 4: 583–6.
16. Burke A.L., Mathias J.L., Denson L.A. Psychological functioning of people living with chronic pain: a meta-analytic review. *Br. J. Clin. Psychol.* 2015; 3: 345–60.
17. Fil A., Cano-de-la-Cuerda R., Muñoz-Hellín E., Vela L., Ramiro-González M., Fernández-de-Las-Peñas C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 3: 285–94.
18. Zhang L.M., Chen Y.Q., Li W.J., Sun W., Huang Y., Zou H.Q. Association between mutations of SCN9A gene and pain related to Parkinsonism. 2013; 1: 17–20.
19. Greenbaum L., Tegeder I., Barhum Y., Melamed E., Roditi Y., Djaldetti R. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur. J. Pain.* 2012; 9: 1243–50.
20. Пилипович А. Депрессия при болезни Паркинсона. *Врач.* 2012; 9: 60–65.
21. Ming-Tsung Tseng, Chin-Hsien Lin. Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. *J. Form. Med. Associat.* 2017; 116: 571–81.
22. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin. Neurosci.* 1998; 2: 63–72.
23. De Sales Coriolano M.D.G.W., de Siqueira Balbino J.M., da Silva B.R.V. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. *Revista Dor.* 2014; 2: 78–82.
24. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25(Suppl. 1): 98–103.
25. Cury R.G., Galhardoni R., Fonoff E.T., Dos Santos Ghilardi M.G., Fonoff F., Arnaut D., Myczkowski M.L., Marcolin M.A., Bor-Seng-Shu E., Barbosa E.R., Teixeira M.J., Ciampi de Andrade D. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurol.* 2014; 16: 1403–9.
26. Ford B., Louis E.D., Greene P., Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1996; 4: 421–6.
27. Factor S.A., Weiner W.J., editors. *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management.* New York: Demos Medical Publishing; 2002.
28. Jancovic J., Nour F. Respiratory dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurol.* 1986; 36: 303–4.
29. Halliday G.H., Barker R.A., Rowe D.B. Non-dopamine lesions in Parkinson's disease. Oxford University Press, 2011.
30. Javoy-Agid F., Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurol.* 1980; 12: 1326–30.
31. Rana A.Q., Siddiqui I., Mosabbir A., Athar A., Syed O., Jesudasan M., Hafez K. Association of pain, Parkinson's disease, and restless legs syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2013; 327(1–2): 32–4.
32. Letro G.H., Quagliato E.M.A.B., Viana M.A. Pain Parkinson's Dis. 2009; 67: 585–90.

Поступила/Received: 05.11.2018
Принята в печать/Accepted: 19.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Анна Александровна Пилипович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: 8 (495) 609-14-00. E-mail: aapilipovich@mail.ru.

ABOUT THE AUTHOR:

Anna A. Pilipovich, PhD, associate professor of the Department of nervous diseases of the Institute Of Professional Education of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya St. Tel. +784956091400. E-mail: aapilipovich@mail.ru

© О.Р. Орлова, А.Ю. Алексеева, З.Н. Коновалова, Е.В. Костенко, Д.А. Красавина, Л.Р. Мингазова, М.И. Сойхер, 2018

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТИВОБОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.Р. ОРЛОВА^{1,2}, А.Ю. АЛЕКСЕЕВА^{1,2}, З.Н. КОНОВАЛОВА², Е.В. КОСТЕНКО^{3,4}, Д.А. КРАСАВИНА^{5,6}, Л.Р. МИНГАЗОВА⁷, М.И. СОЙХЕР^{7,8}

¹Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

²Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии

³Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ПФ педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

⁴ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

⁵Кафедра хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

⁶Кафедра травматологии, ортопедии, МСЭ, протезирования и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России

⁷Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии

⁸ГАУЗ МО «Московская областная стоматологическая поликлиника»



В статье рассматривается проблема болевых синдромов при различных неврологических расстройствах: цервикальной дистонии, хронической мигрени, миофасциальном болевом синдроме, бруксизме. Приводятся данные клинических исследований, а также систематических обзоров, обосновывающих эффективность и безопасность ботулинотерапии при этих заболеваниях и состояниях. Представлены данные об антиноцицептивном действии ботулинического нейротропина типа А, а также обозначены новые области его клинического применения.

Ключевые слова: боль, ботулотоксин, хроническая мигрень, фокальные дистонии, бруксизм.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.Р. Орлова, А.Ю. Алексеева, З.Н. Коновалова, Е.В. Костенко, Д.А. Красавина, Л.Р. Мингазова, М.И. Сойхер. Возможности противоболевого действия ботулинотерапии в клинической практике. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:52-56](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:52-56)

POSSIBILITIES OF ANALGESIC ACTION OF BOTULINUM THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

O.R. ORLOVA^{1,2}, A.YU. ALEKSEEVA^{1,2}, Z.N. KONOVALOVA², E.V. KOSTENKO^{3,4}, D.A. KRASAVINA^{5,6}, L.R. MINGAZOVA⁷, M.I. SOIKHER^{7,8}

¹Department of nervous diseases of «I.M. Sechenov First Moscow Medical University» FSAEI of the of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

²Central Institute of botulinum therapy and actual neurology

³Department of Public Health and Healthcare, Economics of Healthcare of PF, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University FSAEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia

⁴«Moscow Scientific and Practical Center for medical rehabilitation, restorative and sports medicine» Autonomous Public Health Care Institution of the Moscow Healthcare Department

⁵Department of surgical childhood diseases of FSBEI of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russia

⁶Department of traumatology, orthopedics, medical and social assessment, prosthetics and rehabilitation of FSBI FVE at the «St. Petersburg Institute for the Advanced Training of Expert Doctors» of the Ministry of Labor of Russia

⁷Center for interdisciplinary dentistry and neurology

⁸«Moscow Regional Dental Clinic» Autonomous Public Health Care Institution

The article deals with the problem of pain syndromes in various neurological disorders: cervical dystonia, chronic migraine, myofascial pain syndrome, bruxism. It contains the data of clinical studies, as well as systematic reviews, justifying the effectiveness and safety of botulinum therapy for these diseases and conditions. Data on the antinociceptive action of type A botulinum neuroprotein are introduced, and new areas of its clinical application are indicated.

Key words: pain, botulinum toxin, chronic migraine, focal dystonias, bruxism.

The authors declare about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: O.P. Orlova, A.Yu. Alekseeva, Z.N. Konovalova, E.V. Kostenko, D.A. Krasavina, L.R. Mingazova, M.I. Soykher. Possibilities of the analgesic action of botulinum therapy in clinical practice. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:52-56](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:52-56)

Ботулинический нейротоксин (БНП, в ранних публикациях — ботулотоксин) является мощным лекарственным препаратом, синтезированной бактерией *Clostridium botulinum*. Он изменяет холинергическую иннервацию, блокируя выделение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и приводя к уменьшению мышечного сокращения. Избирательный механизм его действия пока не повторил ни один препарат и ни одно вещество. За последние 30 лет ботулинический нейротоксин типа А (БНПА) нашел применение в качестве лекарственного средства в самых разных сферах медицины: неврологии, офтальмологии, косметологии, дерматологии, стоматологии, педиатрии, онкологии, реабилитологии, урологии, гинекологии, проктологии. Изначально он использовался для лечения косоглазия, блефароспазма и гемифациального спазма, впоследствии начал также применяться в терапии фокальной дистонии и спастичности, для коррекции морщин, гипергидроза и еще по очень многим показаниям.

АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОПРОТЕИНА ТИПА А

В последнее десятилетие выявлено уникальное обезболивающее действие БНПА, что расширило сферу его применения в клинической практике. Комплексный антиноцицептивный эффект этого лекарственного средства напрямую реализуется на периферическом и центральном уровнях нервной системы. Ослабляя длительное мышечное сокращение, БНПА вызывает декомпрессию афферентных окончаний мышечных ноцицепторов, кровеносных сосудов и мышц с последующим снижением высвобождения различных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов [1, 2]. В результате устраняются локальные болезненные участки мышц, выступающие реальными или потенциальными триггерами болевых приступов.

БНПА может подавлять нейрогенное воспаление, роль которого и обсуждается в патогенезе мигрени и других болевых синдромов. Также он блокирует транспортные белки, участвующие в высвобождении воспалительных нейромедиаторов в терминалах сенсорных нервов [3–8]: субстанцию Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейрокинин. Вместе с нейрогенным воспалением

подавляется периферическая сенситизация ноцицептивных нервных волокон, следовательно, в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и соответственно снижается центральная сенситизация [9–11, 12].

Биологические эффекты БНПА являются обратимыми и длятся около 3–4 мес, после чего инъекции препарата повторяют. Антиноцицептивное действие БНПА позволяет использовать его для эффективного лечения болевых синдромов, что способствует значительному повышению качества жизни пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЭФФЕКТА БНПА

Цервикальная дистония. Впервые анальгетический эффект БНПА был обнаружен при его применении по показаниям, не связанным с обезболиванием, а при лечении цервикальной дистонии (ЦД).

ЦД — это двигательное расстройство, которое характеризуется неритмичными вращательными насильственными движениями в различных частях тела, обуславливающими появление патологических движений и/или патологических поз. Наиболее частая жалоба большинства пациентов с ЦД — боль, связанная как с самим мышечным спазмом, так и нарушением восприятия сенсорной информации [13–15].

67–75% пациентов с ЦД испытывают болезненные ощущения различной степени выраженности, более чем у 50% пациентов они выступают первым симптомом заболевания. Добавим, что боль в шее является основной причиной депрессии у больных ЦД [16, 17].

В 2014 г. было опубликовано описание масштабного исследования, которое проводилось с 2009 по 2012 г. в 88 центрах в США с целью оценки болевого синдрома у пациентов с ЦД [18]. Всего в этом исследовании приняли участие 1046 пациентов с ЦД, из которых 88,9% сообщили о боли, связанной с ЦД.

В свете вышесказанного значимым представляется тот факт, что лечение препаратами БНПА избавляет пациентов от боли раньше, чем проявляется полное миорелаксирующее действие препарата. Это подтверждает воздействие БНПА на афферентные механизмы [13].

Хроническая мигрень. Первые сообщения о снижении интенсивности и частоты приступов голов-

ной боли стали поступать при введении БНПА для коррекции гипермимических мышц. Это особенно важно при мигрени, так как постоянная избыточная афферентация от перикраниальных мышц (мышечный стресс) считается сегодня одним из факторов, провоцирующих приступы мигренозной головной боли, наравне с такими сенсорными стимулами, как громкий шум, яркий свет и резкие запахи [19]. Хроническая мигрень характеризуется возникновением головной боли в течение ≥ 15 дней в месяц, при этом приступы, характерные именно для мигрени, возникают ≥ 8 раз в месяц.

В 2010 г. были завершены крупномасштабные клинические исследования эффективности БНПА (Ботокс) при хронической мигрени. В них была продемонстрирована убедительная эффективность БНПА при этом заболевании: у значительной части пациентов (72%) произошло выраженное уменьшение частоты и интенсивности приступов боли. Помимо этого, пароксизмы мигрени становились более короткими и менее тяжелыми. В связи с этим с 2010 г. у препарата Ботокс было официально зарегистрировано показание «хроническая мигрень» в США и Великобритании, а с 2013 г. — и в России [20].

В исследовании COMPEL «Эффективность и безопасность Onabotulinumtoxin A для профилактического лечения хронической мигрени у взрослых пациентов» было отмечено прогрессивное улучшение эффективности препарата через 108 нед от начала его применения (9 циклов лечения) без новых нежелательных явлений [21].

Миофасциальный болевой синдром. Миофасциальный болевой синдром (МФБС) является самым распространенным заболеванием мышечной системы: по разным источникам, от 30 до 85% населения страдают разной степенью выраженности этого синдрома. В основе МФБС лежит мышечный спазм с триггерным пунктом, который вызывает болевой синдром (боль, ощущение онемения или жжения, парестезии, уменьшение объема движений и вегетативных расстройств).

В формировании МФБС предполагается взаимодействие различных механизмов, которые приводят к периферической, а затем и центральной сенситизации болевых рецепторов [22, 23]. Отсюда целесообразность применения ботулинотерапии в лечении МФБС [24, 25]. Особенно выраженное снижение боли БНПА демонстрирует при лечении хлыстовых, цервикогенных головных болей, головных болей ассоциированных с МФБС [26].

Чтобы инъекции препаратов БНПА при МФБС были эффективны, важно найти место триггерного пункта. Для выявления его точной локализации необходимо применение ЭМГ-контроля инъекций, который на сегодняшний день считается «золотым стандартом» проведения ботулинотера-

пии. Низкий результат после инъекций БНПА в большинстве случаев связан именно с неточным выбором места инъекции и неверным определением локализации мышц-мишеней [27].

Бруксизм. Бруксизм — это стереотипные движения нижней челюсти, сопровождающиеся трением или сжатием зубов. Бруксизм имеет 2 циркадных проявления: во время сна (ночной бруксизм) и во время бодрствования (дневной бруксизм) [28, 29]. Анализ результатов нескольких широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что ночной бруксизм встречается у $13 \pm 4\%$ взрослого населения, а дневной — у 22–31% независимо от гендерных различий; при этом отмечается снижение его распространенности с возрастом [30, 31]. Перегрузка челюстно-лицевой системы бруксизмом приводит к пагубным последствиям для жевательной области. Часто у пациентов наблюдаются ограничение подвижности нижней челюсти, зубная боль, повышенная стираемость зубов, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), головные боли и эстетические проблемы (квадратная форма лица) [32].

Единственной верной и эффективной тактикой лечения бруксизма являются инъекции БНПА. Введение препарата в жевательные мышцы при их гипертрофии улучшало симптомы и уменьшало объем мышцы до 30%. У пациентов с ДВНЧС также отмечалось улучшение после инъекции БНПА: снижалась болезненность в этой области и уменьшалось ограничение открывания рта [33].

Подчеркнем, что вопрос о связи бруксизма и боли при ДВНЧС неоднократно исследовался, и большинство авторов пришло к выводу о наличии такой связи со спазмом латеральной крыловидной мышцы [34–36]. Поэтому БНПА был не эффективен в лечении миофасциальной боли при ДВНЧС в тех случаях, когда инъецировали только жевательную мышцу, но не вводили препарат в латеральную крыловидную мышцу [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За годы успешного использования в различных областях медицины БНПА доказал свою эффективность и безопасность, при этом можно прогнозировать расширение показаний к его применению в будущем. К новым тенденциям в современной медицине можно отнести применение ботулинотерапии в лечении ахалазии кардии, дисфункции сфинктера Одди, аритмии после аортокоронарного шунтирования, нейрогенной детрузорной гиперактивности мочевого пузыря и хронической тазовой боли. Подробную информацию по этим темам можно найти на сайтах <http://botulin.ru> и <http://cibian-botulin.ru>.



ЛИТЕРАТУРА

1. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuro Toxicology*. 2005; 26:785–793.
2. Goadsby P.J., Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993; 33: 48–56.
3. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003; 43(Suppl 1): 9–15.
4. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005; 26(5): 785–93. Cui M., Khanijou S., Rubino J., Aoki K.R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*, 2004; 107(1-2): 125–133.
5. Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63: 180–5.
6. Durham P.L., Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache* 2011; 51(10): 1573–7.
7. Gazerani P., Staahl C., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*. 2006; 122(3): 315–25.
8. Gazerani P., Pedersen N.S., Staahl C. et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009; 141(1-2): 60–9.
9. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43 (Suppl 1): 9–15.
10. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005; 26(5): 785–93.
11. Gazerani P., Staahl C., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006; 122(3): 315–25.
12. Артеменко А.П., Орлова О.П. Ботулинический токсин типа А: расширение возможностей терапии первичных головных болей. *Врач*. 2007; 5: 40–43.
13. Орлова О.П. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Москва. 2000 г.
14. Stamelou M., Edwards M., Hallett M., Bhatia K. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2011; 135(6): 1668–81.
15. Fiorio M., Gambarin M., Valente E.M., Liberini P., Loi M., Cossu G. et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain* 2006; 129: 2697–708.
16. Camargo C.H., Teive H.A., Becker N., Baran M.H., Scola R.H., Werneck L.C. Cervical dystonia: clinical and therapeutic features in 85 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(1): 15–21.
17. Eichenseer S.R., Stebbins G.T., Comella C.L. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Park Relat. Disord*. 2014; 20: 405–8.
18. Charles P.D.1, Adler C.H., Stacy M., Comella C., Jankovic J., Manack Adams A., Schwartz M., Brin M.F. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *J Neurol*. 2014; 261: 1309–1319.
19. Gobel H., Heinze A., Heinze-Kuhn K., Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain*. 2001; 91: 195–199.
20. Blumenfeld A., Silberstein S.D., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., Binder W.J. Method of injection of OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50: 1406–1418.
21. Blumenfeld A., Stark R., Manack Adams A., Orejudos A., Aurora S. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in an open-label study for the prophylactic treatment of chronic migraine in adult patients: COMPEL (Abstract 030). 5th European Headache and Migraine Trust International Congress – EHMTIC; 15 to 18 September 2016; Glasgow, UK.
22. Shah J.P., Danoff J.V., Desai M.J., Parikh S., Nakamura L.Y., Phillips T.M., Gerber L.H. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(1): 16–23.
23. Gerwin R. Myofascial pain syndrome: here we are, where must we go? *J. Musculoskeletal Pain*. 2010; 18: 329–347.
24. Göbel H., Heinze A., Reichel G., Hefter H., Benecke R. Dysport myofascial pain study group. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*. 2006; 125: 82–88 [PubMed].
25. Коновалова З.Н., Орлова О.П. Миофасциальные болевые синдромы: лечение локальными инъекциями ботулотоксина типа А (Релатокс). *Метаморфозы*. 2015; 10: 82–86 с.
26. Freund B.J., Schwartz M. Use of botulinum toxin in chronic whiplash-associated disorder. *Clin J Pain*. 2002; 18(6 Suppl): S163–S168 [PubMed].
27. Применение препарата Диспорт® (БТА) для лечения локального мышечного гипертонуса при фокальных дистониях, спастичности и других мышечно-тонических синдромах. *Метаморфозы*. 2015; 5: 70–80.
28. Орлова О.П., Коновалова З.Н., Алексеева А.Ю., Мингазова Л.П., Сойхер М.И. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *РМЖ*. 2017; 24: 1760–1763.
29. Орлова О.П., Алексеева А.Ю., Мингазова Л.П., Коновалова З.Н. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2018; 8(1): 20–27.
30. Ella V., Ghorayeb I., Burbard P., Guehl D. Bruxism in movement disorders: a comprehensive review. *J Prosthodont*. 2017; 26(7): 599–605.
31. Guaita M., Högl B. Current treatments of bruxism. *Curr Treat Options Neurol*. 2016; 18(2): 10.
32. Сойхер М.И., Мамедов А.А., Орлова О.П., Фомин И.В. Бруксизм: преодоление междисциплинарной разобщенности. Перспективы развития миофункциональной терапии в медицине : материалы международного конгресса [Москва, 2 марта 2018 г.] (под ред. Н.А. Касимовской). ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). М.: издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 2018. С.119–125.
33. Bentsianov B., Zalvan C., Blitzer A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Clin Dermatol*. 2004; 22(1): 82–88.

34. Guarda-Nardini L., Manfredini D., Salamone M., Salmaso L., Tonello S., Ferronato G. Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study. *The Journal of Craniomandibular Practice*. 2008; 26(2): 1–10.
35. Bogucki Z.A., Kownacka M. Clinical Aspects of the Use of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Dysfunction of the Masticatory System. *AdvClinExp Med*. 2016; 25(3): 569–73.
36. Соихер М.И., Орлова О.Р., Соихер М.Г., Мингазова Л.Р., Писаренко И.К., Фомин И.В., Шершнева Д.В. Терапевтическая эффективность применения ботулинического токсина типа А (нейропротеин) при симптоматическом лечении бруксизма. *Медицинский алфавит. Стоматология*. 2018; 24(3): 61–69.

Поступила/Received: 03.11.2018

Принята в печать/Accepted: 19.11.2018

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Ольга Ратмировна Орлова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ), руководитель Центрального института ботулинотерапии и актуальной неврологии. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: 8 (903) 720-62-27. E-mail: ororlova@yandex.ru

Анна Юрьевна Алексеева, студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: 8 (927) 717-66-18.

Загидат Наримановна Коновалова, к.м.н., член МООСБТ. Адрес: 143903, Московская область, Балашихинский район, г. Балашиха, Заводской проезд, д. № 4, оф. 1.

Елена Владимировна Костенко, д.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ПФ педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. филиалом ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы, член МООСБТ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (495) 434-71-21.

Диана Александровна Красавина, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, МСЭ, протезирования и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., д. 11/12. Тел./факс: 8 (812) 542-14-45.

Лениза Рифкатовна Мингазова, к.м.н., член МООСБТ. Адрес: 143903, Московская область, Балашихинский район, г. Балашиха, Заводской проезд, д. № 4, оф. 1.

Марина Ивановна Соихер, к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, главный врач ГАУЗ МО «Московская областная стоматологическая поликлиника». Адрес: 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 1. Тел.: 8 (495) 681-76-40.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga R. Orlova, MD, professor of the Department of nervous diseases of the Institute of Professional Education of «I.M. Sechenov First Moscow Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia, President of the Interregional Public Organization of botulinum therapy specialists (MOOSBT), head of the Central Institute of botulinum therapy and actual neurology. Address: 119991, Moscow, 8, build 2, Trubetskaya St. Tel. +79037206227. E-mail: ororlova@yandex.ru

Anna Y. Alekseeva, 6th year student of the Faculty of General Medicine of «I.M. Sechenov First Moscow Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119991, Moscow, 8, build 2, Trubetskaya St. Tel. +79277176618.

Zagidat N. Konovalova, PhD, a member of the MOOSBT. Address: 143903, Moscow region, Balashikha district, Balashikha, 4 Zavodskoy passage St., office1.

Elena V. Kostenko, MD, associate professor of the Department of public Health and Healthcare, Healthcare Economics of Pediatric Faculty of «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia, head of a branch of the State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Center for medical rehabilitation, restorative and sports medicine of the Department of Healthcare of Moscow», a MOOSBT member. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova St. Tel.: +74954347121.

Diana A. Krasavina, MD, professor of the Department of surgical diseases of pediatric age, «St. Petersburg State Pediatric Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of traumatology and orthopedics, medical and social assessment, prosthetics and rehabilitation at the St. Petersburg Institute for the advanced training of medical experts of the Ministry of Labor of Russia. Address: 194044, St. Petersburg, 11/12 Bolshoi Sampsonievsky Prospect St. Tel/ fax: +7812 5421445.

Leniza R. Mingazova, PhD, a member of the MOOSBT. Address: 143903, Moscow region, Balashikha district, Balashikha, 4 Zavodskoy passage St., office 1.

Marina I. Soikher, PhD, associate professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Chief Doctor of «Moscow Regional Dental Clinic» State Autonomous Healthcare Institution. Address: 129110, .61/2, build1, Shchepkina St. Tel.: +74956817640.

© Г.М. Дюкова, 2018

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ

Г.М. ДЮКОВА

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



Такое размытое состояние, как синдром вегетативной дистонии (СВД), является одним из самых частых диагнозов в российской неврологической практике. В последние годы в мире произошли не только значительные терминологические классификационные изменения, касающиеся СВД, но и поменялись принципы постановки этого диагноза: на смену «диагностика исключения» пришла «позитивная диагностика», в основе которой лежат 4 критерия: стрессорирующие соматические симптомы, эмоционально-аффективный компонент, неадекватные мысли, изменения поведения. Комплексная терапия СВД должно быть нацелена не только на купирование ведущего симптома/синдрома и воздействие на когнитивные, эмоциональные, поведенческие расстройства, но также на профилактику рецидивов и дальнейшего прогрессирования болезни.

Ключевые слова: синдром вегетативной дистонии, транквилизаторы, антидепрессанты, психотерапия.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Г.М. Дюкова. Современный взгляд на синдром вегетативной дистонии. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:57-62](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:57-62)

CONTEMPORARY VIEWPOINT AT VEGETATIVE DYSTONIA SYNDROME

57

G.M. DYUKOVA

Department of nervous diseases of FSAEI of HE «I.M. Sechenov First State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

Such a diffused condition as vegetative dystonia syndrome (SVD) is one of the most frequent diagnoses in Russian neurological practice. Last years, not only significant terminological and classification changes relating to SVD have occurred in the world, but the principles of making this diagnosis have changed: the «positive diagnosis» has replaced the «diagnosis of exclusion». «Positive diagnosis» is based on 4 criteria – stressing somatic symptoms, emotional affective component, inadequate thoughts, behavior changes. Combined therapy of SVD should be aimed not only at the relief of the leading symptom / syndrome and the influence at cognitive, emotional, behavioral disorders, but also at the prevention of recurrence and further progression of the disease.

Key words: vegetative dystonia syndrome, anxiolytics, antidepressants, psychotherapy.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: G.M. Dyukova. Contemporary viewpoint at vegetative dystonia syndrome. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:57-62](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:57-62)

Синдром вегетативной дистонии (СВД) – один из наиболее частых диагнозов в практике невролога. Не менее часто этот синдром встречается в практике терапевтов, которые предпочитают обозначать его термин «нейроциркуляторная дистония».

Следует отметить несколько парадоксальных фактов. Во-первых, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для такого часто-

го страдания в качестве статистического шифра врачам предлагается использовать рубрики G-90.9 или G-90.8, которые обозначают «другие» или «неуточненные» заболевания вегетативной нервной системы [1]. Таким образом, подчеркивается, что этот синдром является вегетативным расстройством, но каким неизвестно.

Второй парадокс заключается в том, что наши зарубежные коллеги не используют такие диагнозы, как

«синдром вегетативной дистонии» или «вегетативно-сосудистая дистония», а предпочитают общий термин «медицински необъяснимые симптомы» [2, 3] или в зависимости от лежащих в основе эмоциональных расстройств «генерализованное тревожное расстройство», «соматоформное расстройство», «паническое расстройство» и др. Однако чаще в качестве диагноза звучат конкретные термины, обозначающие ведущий и доминирующий симптом, например «некоронарные боли», «гипервентиляционный синдром», «синдром хронической усталости», «хронические головные боли напряжения» и др. На неврологическом приеме 6 из 20 наиболее частых диагнозов относятся к этой категории расстройств [4].

Существенная трансформация взглядов на СВД произошла в последние 15–20 лет, когда, с одной стороны, усовершенствовались методы диагностики органической патологии, а с другой — значительно расширились представления о роли отдельных мозговых структур в когнитивных процессах, затрагивающих память, восприятие и поведение. Неслучайно известный американский невролог и нейрофизиолог М. Hallett говорит сегодня о кризисе в неврологии [5].

Отражением этих процессов стали изменения терминологии в Американском руководстве по классификации психических расстройств (DSM-V), вышедшем в 2013 г. [6], и предложения по усовершенствованию классификации в планируемой МКБ-11 [7]. Суть этих изменений в том, что соматические и неврологические расстройства, при которых не находят органического субстрата и патофизиология которых непонятна врачу, следует обозначать как функционально-соматические или функционально-неврологические симптомы, а этот класс нарушений называть не «соматоформные расстройства», а «синдромом телесного дистресса» (bodily distress syndrome). Более того, планируется переместить эту группу расстройств из рубрики психических заболеваний (категория F-4) в рубрики, относящиеся к неврологическим заболеваниям.

ОБНОВЛЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СВД

Традиционно диагностика СВД базировалась преимущественно на «негативной диагностике», т.е. исключении органического заболевания. Однако в современных критериях подчеркивается, что в ряде случаев «органическое заболевание не может объяснить симптомы, предъявляемые больным». То есть необходимо определить удельный вес органического заболевания в жалобах больных.

Это очень важное дополнение, поскольку нередко функциональные расстройства появляются у пациентов с органическими заболеваниями после их излечения или в стадии ремиссии (компенсации). В качестве примеров можно привести гипервентиляционный синдром у больных бронхиальной астмой, синдром раздраженного кишечника у больных болезнью Крона после достижения ремиссии, синдром постурального

фобического головокружения после приступа доброкачественного постурального позиционного головокружения (ДППГ), панические атаки с повышением артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью, псевдокардиальные боли у больного, перенесшего инфаркт миокарда или миокардит. В таких случаях речь идет о так называемом ОВЕРЛАП — синдромах, при которых лечение должно быть направлено не на органическое заболевание, а на те функциональные синдромы, которые в основном дезадаптируют больного и нарушают качество жизни.

В связи с этим в современных диагностических и классификационных руководствах акцент ставится на критерии «позитивного диагноза» СВД. Эти критерии в настоящее время формулируются следующим образом: необходимо определить стрессорирующие соматические симптомы, в ответ на которые возникают эмоционально-аффективный компонент («чувства»), неадекватные мысли и изменения в поведении. Остановимся на каждом из этих параметров.

СТРЕССИРУЮЩИЙ СИМПТОМ

В качестве стрессорирующего симптома может быть любой соматический симптом как субъективного, так и объективного характера: разнообразные боли (головные, тазовые, боли в животе, грудной клетке и пр.), ощущение нехватки воздуха, одышка, головокружение, тахикардия, подъемы АД, нарушения стула и т.д.

Особенностью соматических симптомов является их полисистемность и склонность к пароксизмальному течению. Структура определяется ведущей жалобой, актуальной в момент посещения врача, и сопутствующими симптомами (ассоциированными или коморбидными), которые можно выявить при активном расспросе, в том числе и в анамнезе. Активный расспрос может также выявить нарушения биологических мотиваций, на которых обычно больные не фиксируют внимание врача. К последним относятся нарушения аппетита, сна, сексуальных функций и активности, т.е. астении (слабость, утомляемость). В предлагаемых последних критериях подчеркивается практически облигатный характер болевых и астенических расстройств (МКБ-11).

Стрессогенность симптома определяется степенью его анксиогенности, т.е. тем, насколько выражено этот симптом вызывает страх и тревогу. Закономерно, что липотимия и нарушения стула по анксиогенности существенно различаются. К высоко анксиогенным нарушениям относятся головокружение, ощущение неустойчивости, предобморочное состояние, удушье, подъемы АД, сердцебиения, пульсации, судороги. Анксиогенность определяется следующими параметрами:

- внезапностью и неожиданностью появления;
- необъяснимостью возникновения симптома;
- «витальным» характером нарушения функции (сердце, дыхание, сознание);

• степени дезадаптации в момент появления симптома и в ожидаемой перспективе. Степень стрессогенности симптома можно определить по его влиянию на все сферы жизни пациента. Это посещения врачей, многочисленные обследования, прекращение или затруднение профессиональной деятельности, проблемы в личной жизни.

«ЧУВСТВА», ИЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНО-АФФЕКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ

Хотя большинство больных СВД отмечает исключительно соматические симптомы и даже отрицает наличие психогенных факторов в дебюте эмоциональных расстройств, которые их беспокоили, тем не менее «чувства», которые испытывают больные, носят принципиальный характер и имеют ключевое значение в качестве критериев диагностики. Для их верификации анализируют эмоции в пароксизме (панической атаке) и межприступном периоде. Одним из характерных заблуждений является представление, что в панической атаке обязательно должен быть страх. Сегодня установлено, что страх более характерен для первых, самых тяжелых и развернутых панических атак. С течением времени и благополучным их разрешением страх проходит, т.е. дезактуализируется. Более того, некоторые приступы вообще изначально протекают без страха (так называемая паника без паники, или «нестраховые панические атаки»). При некоторых панических атаках могут возникать другие эмоции: раздражение, агрессия, апатия, депрессия, чувство вины, стыда, а иногда больные отмечают, что в отсутствие всяких эмоций в приступе у них «почему-то в этот момент текут слезы». Все эти проявления свидетельствуют о наличии эмоционально-аффективного компонента в их страдании.

Также важным диагностическим аспектом является выявление тех или иных эмоций вне приступа. Речь о таких эмоциональных синдромах, как:

- беспокойство, внутреннее напряжение;
- тревога;
- страхи (смерти, инсульта, инфаркта, падения, утраты контроля и пр.);
- агрессия;
- раздражительность;
- сниженное настроение;
- отсутствие интереса;
- апатия;
- плаксивость.

Таким образом, активное выявление в клинической картине СВД эмоциональных синдромов позволяет конкретизировать один из позитивных критериев заболевания.

НЕАДЕКВАТНЫЕ МЫСЛИ

Когда больной СВД приходит к врачу, то ждет не только помощи, но и квалификации имеющихся у него

расстройств. Именно поэтому столь часто больные задают вопрос: «Так какой же у меня диагноз?». При этом в соответствии с имеющейся у любого человека внутренней картиной мира каждый больной обладает собственным представлением о том, что с ним происходит. Эти представления зависят от прошлого опыта (в том числе от перенесенных заболеваний), увиденного ранее у близких, знакомых, прочитанного в интернете, услышанного, высказываний предыдущих врачей и врачей скорой помощи и т.д. Все это определяет внутреннюю картину болезни, в частности взгляды больного на причины симптомов и их последствия.

Именно эти представления определяют неосознаваемое тревожное ожидание изменений и повышенное внимание к процессам, происходящим в организме. Эти процессы, в свою очередь, обуславливают формирование «непроизвольного фиксированного паттерна». В качестве примера можно привести гипервентиляционный синдром, когда ощущение нехватки воздуха, типичное для тревожного состояния, приводит к избыточно длительному вдоху, что обуславливает дыхательный алкалоз, гипокапнию и ощущения липотимии. При СВД этот паттерн дыхания фиксируется и становится привычным, сохраняясь даже во сне. В ситуации тревожного ожидания (например, в метро, где, по представлению больного, не хватает воздуха, а быстрая медицинская помощь недоступна) он активизируется и приводит к еще большей гипервентиляции и соответствующим ощущениям. Такие же закономерности, только касающиеся изменений поструральных реакций, прослеживаются у лиц с поструральным фобическим головокружением, астенией и другими функциональными синдромами.

Таким образом, неадекватные представления пациента о СВД и тревожное ожидание катастрофических последствий вызывают постоянное внимание к телесным функциям и каждый раз активируют укоренившиеся (фиксированные) патологические функциональные паттерны.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОВЕДЕНИИ

Все вышеизложенное приводит к изменениям поведения больного, выявление которых позволяет обнаружить еще один из предложенных критериев для позитивного диагноза СВД. Для уточнения поведения больного необходимо задать вопрос: «Что вы делаете?». Это касается как пароксизмального состояния, так и межприступного периода. После этого вопроса нередко выясняется, что больной «всегда вызывает скорую помощь» или в случае каких-либо «неприятных ощущений» тут же измеряет АД (частота таких измерений может достигать до 30 раз в сутки); при головной боли он с утра принимает «профилактически» обезболивающие таблетки, при симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта соблюдает строжайшую диету, хотя «врачи ничего не находят» и т.д. При дальнейшем расспросе обнаруживается, что

пациент уже давно не пользуется метро, не остается один дома, не может самостоятельно передвигаться по городу, прекратил работу, часто проходит обследования, которые ненадолго облегчают состояние и т.д. Таким образом, у больного развивается агорафобический синдром, который может быть разной степени выраженности:

- легкая степень, когда больной опасается каких-либо ситуаций, но может их преодолеть;
- средняя степень, когда существуют отдельные ситуации, которые для больного являются непреодолимым препятствием (например, метро);
- тяжелая степень, когда пациент не может передвигаться самостоятельно вне дома и находится дома один.

Получить представление о беспокоящих больного мыслях, угрозах, представлениях и связанных с этим эмоциях можно с помощью целенаправленного запроса, задав ему следующие вопросы:

- Что вы чувствуете в момент появления симптома?
- Что вы думаете об этом?
- Каких последствий вы ждете в результате этих симптомов?
- Каким образом вы ведете себя в этот момент?
- В какой ситуации появляется обычно симптом?
- Как симптом влияет на ваше физическое и социальное функционирование?
- Какие действия вы предпринимаете, чтобы избежать ожидаемых последствий заболевания?

Таким образом, выявление всех составляющих заболевания позволяют врачу обосновать диагноз и наметить стратегию и тактику лечения.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ СВД

Лечение СВД в значительной степени зависит от клинических проявлений (ведущего синдрома), лежащих в основе эмоциональных расстройств, тяжести симптоматики, длительности заболевания и сопутствующей эндокринной дисфункции или соматических заболеваний (ОВЕРЛАП-синдромы).

Основными задачами терапии СВД являются:

1. купирование ведущего симптома или синдрома;
2. воздействие на когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства (неадекватные мысли, тревогу и страхи);
3. профилактика рецидивов и дальнейшего прогрессирования болезни.

С этой целью применяют симптоматическую, патогенетическую и профилактическую терапию. Иногда бывает достаточно разъяснительной беседы врача о сути заболевания, возможно, в сочетании плацебо-терапией.

Сегодня существенную роль в понимании причин болезни играют так называемые образовательные программы. Пациенту можно рекомендовать ознакомиться с некоммерческим сайтом о функциональных симптомах www.neurosymptomymoonfruit.com, предназна-

ченным для пациентов, где в доступной форме даны ответы на тревожащие больного вопросы:

- Правильно ли поставлен диагноз?
- Как возникают подобные симптомы?
- Насколько они опасны?
- Какую роль играет «нервная почва»?
- Как можно избавиться от этого страдания?

Из информации на этом сайте пациент может понять, с чем связаны его головокружение или одышка, почему он так быстро устает, что такое его «вегетативные приступы» и т.д. Чрезвычайно важно объяснить больному, что данное расстройство, несмотря на пугающие и «тяжелые» симптомы, не приводит к катастрофическим последствиям — инсультам, инфарктам и т.д.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическое лечение направлено на быстрое купирование ведущего симптома. Этот этап терапии преследует несколько целей.

Во-первых, быстрое облегчение состояния больного само по себе несет психотерапевтический эффект, поскольку снимает страх угрожаемого и неизлечимого заболевания. Во-вторых, купирование ведущего симптома предотвращает хронизацию процесса. Так, быстрое и раннее купирование острых болей в спине предотвращает развитие стойкого мышечного спазма, служащего важным патогенетическим механизмом формирования хронических болей в спине. Раннее и успешное купирование панической атаки предотвращает развитие агорафобического синдрома и ограниченного поведения, выступающих основными факторами социальной инвалидизации лиц с паническими расстройствами.

Симптоматическая терапия может быть представлена самыми разными методиками. Так, для купирования гипервентиляционных расстройств целесообразно обучить больного дыхательной гимнастике, которую он может применять и для купирования панических атак, и для коррекции дыхательных расстройств вне приступа. Для большинства функциональных симптомов в рамках симптоматической терапии применяются фармакологические препараты (так называемое лечение по требованию):

- для уменьшения тахикардии бета-адреноблокаторы;
- для купирования чувства тошноты прокинетики (метоклопрамид и др.);
- при функциональном головокружении бетастатин и другие вестибулолитические средства;
- для снятия болей НПВП и миорелаксанты;
- при нарушениях функции ЖКТ (диспепсии, боли, нарушение стула) блокаторы H₂-рецепторов, обволакивающие и/или антидиарейные препараты.

Необходимо помнить и объяснять больному, что это лечение действует по принципу «здесь и сейчас» и является кратковременной терапией, которая по мере действия основного патогенетического лечения будет отменена.

Это положение не касается транквилизаторов, прием которых исключительно в режиме «по требованию» только ухудшает состояние больного, приводя к учащению эпизодов плохого самочувствия и хронификации болезни. В большинстве случаев назначение транквилизаторов в начале терапии обусловлено тяжестью симптоматики. В данном случае речь идет не только о тяжести эмоциональных расстройств. Как правило, больной их не ощущает, а если ощущает, то объясняет опасениями за здоровье в силу «тяжелых» соматических нарушений – подъемов АД, предобморочных состояний, головокружений и т.д. Применение транквилизаторов в постоянном режиме в этих случаях, во-первых, уменьшает тревожные опасения, во-вторых, купирует вегетативные симптомы, кроме того, транквилизаторы обладают и дополнительными действиями, в частности миорелаксирующим, антипароксизмальным, противосудорожным, снотворным и т.д.

Необходимо отметить и то, что применение транквилизатора стабилизирует состояние больного на период отсроченного действия антидепрессанта, а также нивелирует возможные побочные эффекты начального этапа терапии антидепрессантами и, наконец, повышает доверие к врачу и назначенной им терапии. Уже на первом приеме при назначении терапии необходимо обсудить существующее у пациентов предубеждение против приема транквилизаторов. Больной должен знать, что эти препараты действуют не только на эмоции, но и на вегетативные симптомы. Препараты этой группы назначают на короткий срок (не более 1 мес), а потом постепенно отменяют, в связи с чем нет опасности привыкания к ним.

Напомним, что транквилизаторы могут быть растительными (экстракты валерианы, пустырника, пассифлоры, в том числе комплексные средства) и производными различных химических групп – бензодиазепиновые и небензодиазепиновые (аминофенилмасляная кислота, гидроксизин, этифоксин, буспирон) препараты. Как уже говорилось, эмоционально-аффективный компонент, а именно тревога и страх, играют ключевую роль как в формировании, так и персистировании симптомов СВД. Именно поэтому применение транквилизаторов является целесообразным и обоснованным. Транквилизаторы обладают несомненными достоинствами в том плане, что сразу оказывают противотревожное и вегетостабилизирующее действия и тем самым препятствуют фиксации и хронизации заболевания.

Применение противотревожных средств эффективно не только в ситуации исключительно СВД, но и при сочетании ее с текущими органическими заболеваниями (ОВЕРЛАП-синдромы).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетическое лечение ориентировано на предупреждение повторного появления пароксизмальных

проявлений, регресс хронического болевого синдрома и абюзусного фактора, купирование тревоги ожидания, агорафобического синдрома и ограничительного поведения, вторичной депрессии, астении, диссомнии, нарушений пищевого поведения и других хронических проявлений СВД.

В многочисленных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что базовыми препаратами в лечении функциональных расстройств служат антидепрессанты. Обнаружено, что они могут быть эффективными при хронических болевых синдромах самой различной локализации [8], панических расстройствах [9, 10], астении [11], нарушениях аппетита [12], функциональном головокружении [13] и других проявлениях СВД. При этом антидепрессанты оказываются эффективными независимо от того, сочетаются ли эти синдромы с депрессией или нет, а дозы, применяемые для лечения СВД, существенно ниже, чем для лечения большой депрессии.

В целом к преимуществам антидепрессантов при лечении СВД можно отнести следующие их особенности:

- действуют на широкий спектр проявлений синдрома (эмоции, агрессия, хроническая боль, вегетативные симптомы, пищевое поведение, нарушения сна и т.д.);
- не вызывают привыкания и зависимости;
- не влияют на когнитивные функции;
- многие антидепрессанты хорошо переносятся, могут применяться у пожилых, соматически отягощенных пациентов, совместимы с соматотропными препаратами;
- эффективны в малых дозах (обычно достаточно 1–1,5 табл.);
- удобный способ приема (1 раз в сутки).

К недостаткам антидепрессантов можно отнести отсроченный эффект действия и необходимость длительной курсовой терапии

Необходимо отметить, что выраженные побочные эффекты у ряда препаратов этого класса, в частности у трициклических антидепрессантов, существенно снижают возможности их применения, особенно в амбулаторной практике. Поэтому препаратами первого выбора в настоящее время являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС – флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН – венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) [14].

При определении тактики терапии антидепрессантом необходимо решить два основных вопроса: выбор препарата и определение дозы. Известно, что каждый из антидепрессантов обладает своими особенностями, которые могут быть использованы при лечении тех или иных синдромов. Так, в качестве антидепрессантов с доказанным противоболевым эффектом используются препараты группы СИОЗСН. Также аналгетическое

действие характерно для трициклических антидепрессантов — оно обусловлено сочетанным серотонинергическим и норадреналинергическим действием и при этом не зависит от их антидепрессивного действия.

Выбор препарата определяется главным образом клинической картиной болезни и особенностями действия препарата. При назначении антидепрессантов могут быть полезны следующие правила:

1. учитывая индивидуальную чувствительность и тревожную сенситивность больных СВД, начинать терапию желательно с малых доз (1/2–1/4 планируемой дозы) с постепенным их наращиванием в течение 3–5 дней;

2. критерием предельности дозы может быть выраженность побочных эффектов, не исчезающих в течение 3–5 дней;

3. рекомендуется суточное распределение препарата в зависимости от гипногенного эффекта;

4. возможна отсроченность эффекта терапии, поскольку у большинства антидепрессантов действие реализуется с латентным периодом 14–21 день от начала их применения;

5. резкая отмена препаратов на любом этапе лечения может привести к обострению болезни, поэтому такая отмена должна производиться постепенно;

6. курс лечения должен быть длительным, иногда может продолжаться до года и более.

Помимо фармакотерапии, лечение больных СВД включает применение психотерапии, как когнитивно-поведенческой, так и психодинамической. Первая осуществляет коррекцию искажений или ошибок мышления и формирует более адаптивные стереотипы поведения. Вторая работает над бессознательными межличностными конфликтами как в прошлом, так и в настоящем.

Таким образом, в настоящее время большинство жалоб больных и физических симптомов объединяется на основании отсутствия органической патологии и наличия в их происхождении общих патофизиологических механизмов. Комплексное лечение, в котором приоритетными являются терапия антидепрессантами и психотерапия, позволяют успешно справляться с таким распространенным и социально инвалидирующим страданием, как СВД.



ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. (Клинические описания и указания по диагностике). ВОЗ. Пер. с англ. Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Россия, СПб., 1994.
2. Sharpe M., Mayou R., Bass C. Concepts, theories and terminology. In: R. Mayou, C. Bass, M. Sharpe, eds. Treatment of functional somatic symptoms. Oxford: Oxford University Press. 1995: 3–16.
3. ABC of Medically Unexplained Symptoms. January Ed. C. Burton. BMJ Books. 2013. ISBN: 978-1-119-96725-5.
4. Perkin G.D. An analysis of 7836 successive new outpatient referrals. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1989; 52: 447–8.
5. Hallett M. Psychogenic Movement Disorders: Cris. Neurol. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2006; 6: 269–71.
6. DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Washington, 1980–1994–2013.
7. WHO (2015b). International Classification of Diseases, 11th edition, beta draft, Bodily distress disorder. Available online at <http://id.who.int/icd/entity/767044268> (accessed 19 September 2015).
8. Fishbain D.A., Cutler R.B., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. Psychosom Med. 1998; 60(4): 503–9.
9. Freire R.C., Hallak J.E., Crippa J.A., Nardi A.E. New treatment options for panic disorder: clinical trials from 2000 to 2010. Exp. Opin. Pharmacother. 2011; 12(9): 1419–28.
10. Gorman J.M. The use of newer antidepressants for panic disorder. J. Clin. Psychiatry. 1997; 58(Suppl. 14): 54–8; discussion 59.
11. Pae C.U., Marks D.M., Patkar A.A., Masand P.S., Luyten P., Serretti A. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. Exp. Opin. Pharmacother. 2009; 10(10): 1561–70.
12. Leombruni P., Piero A., Lavagnino L., Brustolin A., Campisi S., Fassino S. A randomized, double-blind trial comparing sertraline and fluoxetine 6-month treatment in obese patients with binge eating disorder. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008; 32(6): 1599–605.
13. Staab J.P., Ruckenstein M.J., Amsterdam J.D. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness. Laryngoscope. 2004; 114(9): 1637–41.
14. Bandelow B., Boerner R.J., Kasper S., Linden M., Wittchen H.U., Möller H.J. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. Dtsch. Arztebl. Int. 2013; 110(17): 300–10. Doi: 10.3238/arztebl.2013.0300.

Поступила/Received: 14.10.2018

Принята в печать/Accepted: 30.10.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Галина Михайловна Дюкова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, ГБУЗ «Московский клинический научный Центр» Департамента здравоохранения Москвы. Тел.: 8 (968) 730-63-64. E-mail: nervkafedra@gmail.com

ABOUT THE AUTHOR:

Galina M. Dyukova, MD, professor of the Department of nervous diseases of the Institute of Professional education of FSAEI of HE «I.M. Sechenov First State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University) Address: 111123, Moscow, 86 Shosse Enthuziastov St., GBUZ Moscow Clinical Research Center of DZM. Tel.: +79687306364. E-mail: nervkafedra@gmail.com

© Е.А. Корабельникова, 2018

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Е.А. КОРАБЕЛЬНИКОВА

Кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)



В статье представлена характеристика тревожных расстройств с позиции этиопатогенеза, классификации, клинических особенностей, патоморфоза. Показано этиопатогенетическое соотношение соматических заболеваний и тревожных расстройств. Обоснована необходимость комплексного подхода к терапии тревожных расстройств, который, наряду с полноценной фармакотерапией, включает широкий спектр психотерапевтических, физиотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, фармакотерапия, психотерапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.А. Корабельникова. Современный подход к диагностике и терапии тревожных расстройств. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:63-68](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:63-68)

MODERN APPROACH TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ANXIETY DISORDERS

63

Е.А. KORABELNIKOVA

The Department of nervous diseases of «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

Article contains the characteristics of anxiety disorders from the standpoint of etiopathogenesis, classification, clinical features, pathomorphosis. The etiopathogenetic correlation between somatic diseases and anxiety disorders is shown. The necessity of complex approach to the treatment of anxiety disorders, which, in parallel with appropriate pharmacotherapy, includes a wide range of psychotherapeutic, physiotherapeutic and social rehabilitation measures, is grounded.

Key words: anxiety, anxiety disorders, pharmacotherapy, psychotherapy.

Authors claim about the lack of possible conflicts of interests.

For citation: E.A. Korabelnikov. Modern approach to the diagnosis and treatment of anxiety disorders. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:63-68](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:63-68)

Распространенность тревожных расстройств (ТР), по разным данным, составляет от 6,0 до 13,6% [1, 2]. Каждый четвертый житель планеты хотя бы раз в жизни перенес то или иное ТР. Практически каждый человек в течение жизни неоднократно переживает состояния тревоги. Нормальная тревога помогает адаптироваться к необычным ситуациям, возрастает в условиях высокой субъективной значимости выбора, внешней угрозе, при недостатке информации и времени. Повышение тревоги

до оптимальных уровней способствует усилению концентрации внимания и продуктивности мышления [3].

В то же время при ряде объективных и субъективных условий тревога становится избыточно выраженной, теряет свой адаптивный характер и рассматривается как патологическая [2, 4–6]. Интенсивное переживание тревоги ведет к дезорганизации психической и интеллектуальной деятельности и существенно нарушает качество жизни [7]. Трансформируясь из

нормальной в патологическую, тревога становится основой для формирования ТР.

Выделяют биологические и психологические предпосылки к формированию тревожных расстройств [8]. Психологические аспекты этиопатогенеза представлены в рамках различных психологических концепций. В частности, психоаналитическая теория рассматривает тревогу как сигнал появления неприемлемой, запретной потребности или импульса, которые побуждают индивида бессознательно предотвращать их выражение. С позиций бихевиоризма тревога, и в частности фобии, первоначально возникает как условно-рефлекторная реакция на болезненные или устрашающие стимулы. Когнитивная психология делает акцент на ошибочных и искаженных мыслительных образах, предшествующих появлению тревоги.

Биологические теории в качестве первоисточника тревоги рассматривают специфическое состояние мозгового субстрата. В данной парадигме любые ТР интерпретируются как следствие церебральных патологических изменений в виде нарушения функционирования вегетативной нервной системы, лимбической системы; кроме этого, биологические теории не исключают роль аутоиммунных процессов и наследственных предпосылок как факторов, предрасполагающих индивида к тревоге [9]. Исследования биоэлектрической активности мозга пациентов с ТР показывают различия пространственно-частотных характеристик электроэнцефалографии (ЭЭГ) у лиц с повышенным уровнем тревожности как во время бодрствования, так и во сне [10, 11]. Исследование уровня церебрального метаболизма позволяет рассматривать в основе мозгового обеспечения реактивной тревожности систему, наиболее устойчивыми звеньями которой являются верхнетеменная ассоциативная кора, парагиппокампальная извилина, таламус и хвостатое ядро, амигдаллярный отдел мозга [1, 8]. Главными медиаторами, принимающими участие в формировании ТР, служат гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин [12].

Особенностью современного подхода к вопросу изучения тревоги является представление о ее многофакторной природе, основанное на признании единства биологических, психологических и социальных причин ТР.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ СООТНОШЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

ТР – группа феноменологически близких, но этиопатогенетически разнородных психопатологических состояний. Принято выделять первичные и вторичные ТР.

В соответствии с DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) к первичным ТР отнесены:

- паническое расстройство;
- агорафобия без панического расстройства;
- специфические фобии;
- социальная фобия;
- генерализованное ТР (ГТР);
- сепарационное ТР.

Обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое расстройства выделены в отдельные подгруппы.

Вторичные ТР могут возникать как проявление других заболеваний. Наконец, ситуативная тревога проявляется в ответ на стресс, в том числе при возникновении соматического заболевания и госпитализации.

Большинство людей, страдающих ТР, обращаются к врачам общей практики или неврологам и чаще получают симптоматическую фармакотерапию, дающую недостаточный или временный эффект. Недооценка ТР, его недостаточная терапия могут создавать трудности в коррекции общесоматических проблем и служить фактором прогрессирования соматических заболеваний [13].

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РУБРИФИКАЦИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Существующие классификации ТР предполагают формирование самостоятельных рубрик, основанных на понимании тревоги не как синдрома, а как отдельной диагностической единицы. Тревога и ТР рассматриваются в двух наиболее широко используемых диагностических системах – МКБ-10 (Международной классификации болезней 10-го пересмотра) и американской DSM-IV-TR.

В МКБ-10 не используется традиционная дифференциация между неврозами и психозами, которая имела место в МКБ-9. Тем не менее термин «невротические» сохраняется в названии большой группы расстройств F40–F48: «невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» [14]. DSM-V выделяет следующие группы ТР: паническое расстройство, агорафобию, социофобию, специфические фобии, обсессивно-компульсивное расстройство и ГТР, острое стрессовое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство.

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

В группу ТР входят несколько довольно разнородных заболеваний, связанных одним общим признаком – высоким уровнем тревоги, которая носит стойкий характер, может ограничиваться или не ограничиваться какими-либо определенными обстоятельствами (фиксированная или нефиксированная, личностная и ситуативная).

Клинически ТР складываются из психических и соматических (вегетативными) симптомов (табл. 1).

Таблица 1. Клинические симптомы тревожных расстройств (ТР)

Психические проявления ТР	Вегетативные (соматические) проявления ТР
<p>Опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.). Беспокойство по мелочам. Раздражительность и нетерпеливость. Ощущение напряженности, скованность. Суетливость. Неспособность расслабиться. Ощущение взвинченности или пребывания на грани срыва. Невозможность сконцентрироваться. Ухудшение памяти. Быстрая утомляемость. Страхи. Навязчивые мысли, образы</p>	<p>Потливость, холодные и влажные ладони. Сухость во рту. Ощущение кома в горле. Чувство нехватки воздуха. Напряжение и боль в мышцах. Тошнота, понос, боли в животе. Головокружение. Предобморочное состояние. Снижение либидо, импотенция. Напряжение и боль в мышцах. Учащенное сердцебиение. Приливы жара или холода</p>

ГТР (F41.1) характеризуется тревогой, которая носит генерализованный и стойкий характер, не ограничивается какими-либо определенными средовыми обстоятельствами и даже не возникает с явной предпочтительностью в этих обстоятельствах (т.е. является нефиксированной).

Для постановки диагноза первичные симптомы тревоги должны присутствовать у больного в течение как минимум 6 нед. Наиболее часто в качестве таких симптомов выступают:

- беспокойство, суетливость или нетерпеливость;
- быстрая утомляемость;
- расстройство концентрации внимания и памяти;
- раздражительность;
- мышечное напряжение;
- нарушение сна.

Диагностические критерии для ГТР менее четкие, чем для других вариантов ТР, и, скорее, построены по принципу исключения.

Основная черта **панического расстройства** (F 41.0) – периодически повторяющиеся приступы паники, возникающие спонтанно, внезапно, без видимой связи с внешними раздражителями (как гром среди ясного неба), длящиеся 5–30 мин и сопровождающиеся такими симптомами, как одышка, сердцебиение, головокружение, удушье, боль в груди, дрожь, усиленное потоотделение, страх умереть или сойти с ума. Приступы часто возникают в ситуации, когда больные стеснены в свободе передвижения или в помещении, откуда они не сумеют выбраться и где не смогут получить помощь.

Паническому расстройству нередко сопутствует агорафобия, которая включает страх не только открытых пространств, но и любых ситуаций, из которых нет возможности немедленно выбраться и вернуться в безопасное место.

Фобические ТР (F40) клинически проявляются как страхи сверхценного содержания, которые не оправдываются конкретной угрозой или не соответствуют ей по степени значимости.

Ниже перечислены характерные свойства фобий:

- выраженный и устойчивый или неразумный страх, связанный с наличием или ожиданием специфического объекта или ситуации;
- немедленная фобическая реакция на тревожный стимул;
- осознание пациентом чрезмерности и неразумности страха;
- избегание фобических ситуаций;
- выраженный дистресс, связанный с осознанием фобии.

Тематика фобий может быть разнообразной. К наиболее частым вариантам фобий относят нозофобию (страх болезни, например канцерофобия), агорафобию (страх оказаться в людской толпе, общественном месте, какой-либо поездке, особенно самостоятельной), социальная фобия (выраженный страх оказаться в центре внимания или страх повести себя так, что это вызовет смущение или унижение в определенных ситуациях, таких как общение или прием пищи в общественных местах, публичные выступления, случайная встреча знакомых лиц на публике, посещение общественных туалетов, пребывание в небольших компаниях) и т.д.

Определяющим критерием **специфических (изолированных) фобий** (F40.2) выступает страх в рамках строго ограниченной ситуации или строго определенных объектов (высота, змеи, пауки, полеты на самолете и т.д.).

Обсессивно-компульсивное расстройство (F42) включает навязчивости, которые нередко приводят к формированию навязчивых действий и ритуалов (компульсии). Навязчивости (обсессии) – это упорно и неотступно преследующие человека идеи, мысли или импульсы, которые воспринимаются как болезненные и неприятные, например богохульные мысли, мысли об убийстве или сексе. Для них характерны следующие признаки:

- воспринимаются как навязчивые и неуместные;
- не являются результатом чрезмерного беспокойства о реальных проблемах;
- сопровождаются безуспешным стремлением подавлять, избегать, игнорировать их или нейтрализовать другими мыслями или действиями;

- осознаются пациентом как продукт его собственной психики.

Компульсивность – повторяющееся, целенаправленное и намеренное поведение, возникающее как реакция на навязчивости с целью нейтрализовать или предотвратить психологический дискомфорт. Примером здесь могут быть навязчивые мысли на тему грязи и загрязнения, приводящими к навязчивому мытью и избеганию «загрязняющих» объектов, патологический счет и навязчивая проверка, например многократные проверки, выключен ли газ или возвращения на одну и ту же улицу, чтобы убедиться, что никого не задавил и др.

Посттравматическая тревога в рамках посттравматического стрессового расстройства (F43.1) развивается после угрожающих жизни ситуаций или катастрофы (военные действия, автомобильная катастрофа, пожар, наводнение, изнасилование и т.п.). Для нее характерны стойкие болезненные воспоминания, повышенная возбудимость, раздражительность и вспышки гнева, нарушения сна и кошмары, включающие картины пережитой ситуации, чувство одиночества и недоверия, ощущение собственной неполноценности, избегание общения и любых видов деятельности, которые могут напомнить происшедшие события.

Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2) диагностируется в случаях, когда у больного присутствуют симптомы как тревоги, так и депрессии, но ни те, ни другие по отдельности не являются отчетливо доминирующими или выраженными.

В рамках **специфических расстройств личности** (F60) (термин, тождественный более привычному для русскоязычного читателя понятию «психопатии») относительно недавно (впервые лишь в DSM-III) появилось **тревожное («уклоняющееся», «избегающее») расстройство личности** (F60.6). В какой-то мере оно напоминает сенситивный тип психопатии, не всегда выделявшийся в российских классификациях. Пациентов с этим расстройством уже с раннего детства характеризуют как робких, застенчивых людей с заниженной самооценкой. Гипертрофированный страх вызвать к себе даже незначительное критическое отношение приводит их к избегающему поведению.

Близко к тревожному типу по клинической картине примыкает **зависимое расстройство личности** (F60.7). Как и предыдущее нарушение, оно также заимствовано из DSM, и в классической российской и немецкой психиатрии отсутствовало. Неуверенность в себе, опасение проявления каких-либо заметных реакций (особенно сексуальных и агрессивных) объединяются выраженной тревогой, страхом быть покинутым значимым человеком.

Специфические ТР детского возраста представлены в рубрике F93 «Эмоциональные расстройства

детского возраста». Большая часть их является по существу преувеличением нормальных тенденций в процессе развития, нежели качественно новыми феноменами. Примером может служить ТР в связи со страхом разлуки в детском возрасте (F93.0). У таких детей не формируются навыки самостоятельного поведения, и страх разлуки приобретает гипертрофированные размеры.

Диагноз «социальное ТР детского возраста» (F93.2) используется только для расстройств, возникающих у детей младше до 5 лет и не соответствующих обычным для этого возраста проявлениям. В этом случае обращает на себя внимание выраженная разница между поведением ребенка в домашней обстановке и во внесемейных социальных ситуациях, что сопровождается проблемами социального функционирования.

ЛЕЧЕНИЕ ТР

Современное лечение ТР основано на интегративном подходе, сочетающем психотерапию, психофармакотерапию и социально-средовое воздействие (табл. 2).

Таблица 2. Общая схема терапии больных ТР

Метод воздействия	Содержание (структура) метода
Психотерапия (ПТ)	1. ПТ, направленная на причину: <ul style="list-style-type: none"> • психоанализ; • рациональная ПТ. 2. ПТ, направленная на актуальную проблему: <ul style="list-style-type: none"> • гештальт-терапия; • телесно-ориентированная ПТ; • символдрама. 3. ПТ, направленная на ожидаемый результат: <ul style="list-style-type: none"> • суггестивная ПТ; • поведенческая; • нейролингвистическое программирование
Фармакотерапия	Бензодиазепиновые анксиолитики. Небензодиазепиновые анксиолитики. Трициклические антидепрессанты. Ингибиторы моноаминоксидазы. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Нейролептики. Бета-адреноблокаторы. Блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов. Ноотропные препараты. Общеукрепляющие препараты
Социально-средовые методы (обучение)	Педагогические, дидактические методы. Семейная терапия. Группы самопомощи. Литература для пациентов. Средства массовой информации

Психотерапия (ПТ) — основной метод в комплексной терапии ТР. В настоящее время в распоряжении психотерапевта имеется большой арсенал средств, начиная от простых, которые решают задачу улучшения симптомов, до сложных, направленных на разрешение внутренних конфликтов пациента. Большинство схем ПТ основано на предположении, что тревога обусловлена преувеличенной оценкой угрозы или неверной трактовкой собственного состояния повышенной активации. Чрезмерная настороженность приводит к сужению внимания и снижению его концентрации, а также к нарушениям самоконтроля и правильного реагирования. Важнейшей целью ПТ является поэтапное приведение пациентов к осознанию сути своего психологического конфликта, далее — к постепенной модификации прежних неадекватных схем и установок и в конечном итоге — к выработке новой, более гармоничной и гибкой системы взглядов и отношений, более зрелых механизмов адаптации, к восстановлению самоконтроля и адекватного реагирования.

Особую роль в терапии ТР играет психофармакотерапия (табл. 3). Сегодня применяется широкий спектр противотревожных препаратов, позволяющих влиять не только на психические, но и на соматовегетативные проявления тревоги.

Таблица 3. Основные группы препаратов, применяющихся для лечения ТР

Группа	Препараты (МНН)
Бензодиазепиновые анксиолитики	Алпразолам. Диазепам. Клоназепам. Хлордiazепоксид
Бензодиазепиновые анксиолитики — «дневные» транквилизаторы	Медазепам. Тофизолам.
Небензодиазепиновые анксиолитики	Буспирон. Тетраметилтетраазабицикло-октандион. Фабомотизол
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин. Имипрамин. Кломипрамин
Ингибиторы МАО	Моклобемид
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин. Сертралин. Флувоксамин. Флуоксетин. Циталопрам
Нейролептики	Алимемазин. Сульпирид. Тиоридазин. Флупентиксол
Бета-адреноблокаторы	Атенолол. Пропранолол
Блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов	Гидроксизин

В ряде случаев психотропные препараты могут плохо переноситься пациентами из-за побочных эффектов, что в конечном итоге нивелирует их терапевтическую эффективность. В качестве альтернативной терапии рассматриваются официальные препараты растительного происхождения (монопрепараты и комплексные препараты с экстрактами пассифлоры, пустырника, мелиссы, валерианы и т.п.) и гомеопатические препараты, имеющие существенно меньше побочных эффектов. Основные показания для применения препаратов этой категории — кратковременные субсиндромальные или «неразвернутые» (мягкие) ТР. Также в этих случаях показаны антигистаминные средства с седативным эффектом (гидроксизин), небензодиазепиновые анксиолитики (фабомотизол и др.).

Выбор психотропного препарата зависит от характеристик ТР (табл. 4):

- степени выраженности уровня тревоги;
- длительности заболевания (острое, хроническое);
- типа течения (пароксизмальные или перманентные нарушения).

По мере усложнения клинической картины и хронизации тревоги приоритет все в большей степени отдается антидепрессантам или комбинированной терапии. В качестве препаратов первого выбора для лечения хронических ТР являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Бензодиазепиновые анксиолитики используются для купирования острых симптомов тревоги и не должны применяться более 4 нед из-за угрозы формирования синдрома зависимости.

Таблица 4. Особенности психофармакотерапии в зависимости от характеристик ТР

Характеристика ТР	Препараты выбора
Мягкое субклиническое ТР	Седативные фитопрепараты, гомеопатические средства, фабомотизол, гидроксизин
Острое стрессовое ТР	Бензодиазепины, небензодиазепиновые анксиолитики
Хроническое ТР	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
Перманентные ТР	СИОЗС, небензодиазепиновые анксиолитики
Пароксизмальные ТР (панические атаки)	СИОЗС, бензодиазепины
ТР с выраженным вегетативным компонентом	СИОЗС, бета-адреноблокаторы, тофизолам

Среди других препаратов, применяемых в терапии ТР, можно отметить препараты, улучшающие гемодинамические и метаболические процессы в ЦНС (пираретам, гамма-аминомасляная кислота, у детей – гопантевая кислота).

В настоящее время в мировой клинической практике накапливается материал, свидетельствующий о том, что специально подобранные «афферентные (сенсорные) притоки» способствуют оптимизации вегетативной регуляции при различных патологических состояниях, в частности при ТР. Для решения этих задач в комплексном лечении ТР используются акустические (музыка), обоня-

тельные (запахи), зрительные и другие сенсорные притоки, а также комбинированные формы психо-сенсорного воздействия. Другими направлениями терапии могут быть методы, основанные на физиогенном воздействии: рефлексотерапия, массаж.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неременным залогом успешности терапии ТР является комплексный подход, включающий наряду с полноценной фармакотерапией широкий спектр психотерапевтических, физиотерапевтических и социально-реабилитационных мер.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sotres-Bayon F., Diaz-Mtaix L., Bush D.E.A., LeDoux J.E. Dissociable roles for the ventromedial prefrontal cortex and amygdala in fear extinction: NR2B contribution. *Cereb. Cortex* 2009; 19: 474–82. pmid 18562331.
2. Корабельникова Е.А., Будик А.М. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств. *Лечащий врач*. 2009; 9: 36–42.
3. Yerkes R., Dodson J. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J. Comp. Neurol. Psychol.* 1908; 18: 459–82.
4. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л., 1988. 270 с.
5. Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия. *PMЖ*. 2006; 4: 328–332.
6. Klein E., Koren D., Aron I. Sleep complaints are not corroborated by objective sleep measures in post-traumatic stress disorder: a 1-eta prospective study in survivors of motor vehicles crashes. *J. Sleep Res.* 2003; 12: 35–41.
7. The ESEMed/MHEDEA 2000 Investigators. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMed) project. *Acta Psychiatr. Scand.* 2004; 109(420): 38–46.
8. Будик А.М., Корабельникова Е.А. Тревога как клинико-психофизиологический феномен. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2009; 4: 73–75.
9. National Institutes of Health. Phobias: MedlinePlus. National Library of Medicine -National Institutes of Health. 2011. Retrieved May 12. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/phobias.html>.
10. Вербицкий Е.В. Тревожность и сон. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2013; 63(1): 6–12.
11. Гордеев С.А. Изменения спонтанной и вызванной электрической активности мозга при тревожно-фобических расстройствах. *Неврологический вестник*. 2008; XL(1): 81–87.
12. Insel T.R., Ninan P.T., Aloy J. et al. A benzodiazepine receptor mediated model of anxiety: Studies in non-human primates and clinical implications. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1984; 41: 741–50.
13. Левин О.С. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2017; 10: 36–40.
14. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. Под ред. В.Б. Голланда, Т.Б. Дмитриевой, Б.А. Казаковцева. М., 1998.

Поступила/Received: 05.11.2018

Принята в печать/Accepted: 19.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Елена Александровна Корабельникова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. Тел.: 8 (910) 414-09-34. E-mail: e_korabel@mail.ru

ABOUT THE AUTHOR:





Elena A. Korabelnikova, MD, professor of the Department of nervous diseases of the Institute of Professional Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» FSAEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 111123, Moscow, 86 Shosse Enthuziastov St. Tel. +7(910)414-09-34. E-mail: e_korabel@mail.ru

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРИ* С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

Оциллококцинум®



Рег. уд. П N014236/01

-  Способствует купированию симптомов гриппа и ОРИ^{1,2}
-  Широкий спектр опосредованной** противовирусной активности
-  **Повышает защитные силы организма, усиливая клеточный и гуморальный иммунитет^{3,4}
-  Без возрастных ограничений

*ОРИ – острая респираторная инфекция

1. Селькова Е.П. с соавт. Современные препараты в лечении гриппа и ОРИ. Оциллококцинум. РМЖ. 2008; (16) 22: 1516-1520. 2. Свистушкин В.М. с соавт. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. Лечащий врач, январь 2013; 1: 52-55. 3. Селькова Е.П. Влияние Оциллококцинума на интерференообразование у часто болеющих детей. Consilium Medicum, Педитория. 2009; 4. 4. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение: метод. пособие / под общ. ред. В.А. Алешина, Е.П. Сельковой. М.: 2014. С. 22-40.

РЕКЛАМА

Информация для медицинских работников



© Г.Г. Багирова, Е.В. Лыгина, С.С. Якушин, М.И. Козьминская, 2018

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИННОВАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Г.Г. БАГИРОВА¹, Е.В. ЛЫГИНА¹, С.С. ЯКУШИН¹, М.И. КОЗЬМИНСКАЯ²¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань²ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Рязань

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ведения больных ревматоидным артритом (РА) при применении «Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита». **Материал и методы.** В основную группу включены 50 женщин с диагнозом РА в среднем возрасте 56,3 года (35–76). Контрольную группу составили 20 пациенток, проходивших лечение в реальной клинической практике, сопоставимые с основной группой по клинико-демографическим параметрам и степени активности заболевания на момент включения в исследование. Предварительно больных обучали по методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания». Пациент ежемесячно проводил самооценку активности заболевания и передавал информацию своему врачу дистанционным образом. При ухудшении течения заболевания и отсутствии какой-либо положительной динамики, по мнению пациента, его приглашали в центр, где данная информация верифицировалась врачом. Если, по мнению пациента, состояние улучшалось, то он не приходил на визит к врачу, а продолжал проводимую терапию. **Результаты.** За 12 мес наблюдения 50 человек прошли обследование и получили рекомендации по лечению. Отмечается положительная динамика течения РА: среднее значение индекса активности заболевания DAS28 на момент включения и после 6 мес наблюдения составляет 4,023 (2,70; 5,78) и 1,59 (0,56; 4,37) (Т-критерий Вилкоксона = 6). 8 (16%) пациентов на момент включения в исследование имели 1-ю степень активности РА, 38 (76%) – 2-ю степень, 4 (8%) – 3-ю степень. На 12-м визите 13 (26%) пациентов достигли 1-й степени активности РА, 34 (68%) пациентов достигли ремиссии (DAS28 <2,6). **Заключение.** Ведение больных посредством «Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита» позволяет максимально быстро выявить обострение заболевания и своевременно усилить проводимую терапию, что приводит к более быстрому достижению ремиссии или низкой активности заболевания.

Ключевые слова: интернет-портал, ревматоидный артрит, самооценка активности заболевания. DOI: 0000-0001-6191-1658

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Г.Г. Багирова, Е.В. Лыгина, С.С. Якушин, М.И. Козьминская. Использование инновационной технологии в ведении больных ревматоидным артритом. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:70-76](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:70-76)

USE OF INNOVATION TECHNOLOGY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS CURATION

G.G. BAGIROVA¹, E.V. LYGINA¹, S.S. YAKUSHIN¹, M.I. KOZMINSKAYA²¹The Department of hospital therapy of Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Ryazan.²State Budgetary Institution of the Ryazan region regional clinical cardiological dispensary, Ryazan

The purpose of the study is to evaluate the efficacy and safety of managing patients with rheumatoid arthritis (RA) while using the «Internet portal for self-monitoring of rheumatoid arthritis activity».

Material and methods. The main group included 50 females with RA diagnosis at an average age of 56.3 years (35; 76). The control group consisted of 20 patients having treatment in real clinical

practice. They were comparable to the main group by their clinical and demographic parameters and the degree of disease activity at the time of inclusion in the study. Previously patients were trained according to the "Structured training program for RA patients in independent monitoring of disease activity" methodology. The patient monthly makes a self-assessment of the disease activity and transmits information to his doctor by remote way. If the course of the disease is getting worse and there is no positive dynamics, according to the patient, he is invited to the center, where this information is verified by a doctor. If, by the opinion of the patient, improvement is observed, then he does not come to visit the doctor, but continues the recommended therapy. **Results.** For these 12 months of observation, 50 persons were examined and received treatment recommendations. It is noted the positive dynamics of RA development: the average value of the DAS28 disease activity index at the time of inclusion and after 6 months of observation is 4,023 (2.70; 5.78) and 1.59 (0.56; 4.37) [Wilcoxon T-test = 6]. 8 (16%) patients at the time of inclusion in the study had 1st degree of RA activity, 38 (76%) - 2nd degree, 4 (8%) - 3rd degree. On the 12th visit, 13 (26%) patients reached the 1st degree of RA activity, 34 (68%) patients achieved remission (DAS28 <2.6). **Conclusion.** Monitoring of patients through the "Internet portal of self-monitoring of rheumatoid arthritis activity" allows you to quickly identify an exacerbation of the disease and timely enhance the current therapy, which leads to a more rapid achievement of remission or decrease the disease activity.

Key words: Internet portal, rheumatoid arthritis, self-assessment of disease activity.

The authors declare about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: G.G. Bagirova, E.V. Lygina, S.S. Yakushin, M.I. Kozminskaya. Use of innovation technology in rheumatoid arthritis patients curation. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:70-76](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:70-76)

ВВЕДЕНИЕ

Всемирной организацией здравоохранения в 1997 г. был введен термин «телемедицина», означающий «предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими информационно-коммуникационные технологии для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ» [1].

Согласно данным литературы, около 7 млн людей в мире используют услуги телемедицины. К сожалению, их распределение по странам мира неравномерное: большинство людей, использующих данные услуги, находятся в США, Европе и Австралии [2]. Такие страны, как, в частности, Россия, намного отстают по данным позициям. Общеизвестный факт, что медицинская помощь, оказанная в срок, имеет на практике большое значение, так как благодаря дистанционному общению пациента и врача первые могут получить необходимую помощь в удобное для них время [3].

Обращаясь к истории развития телемедицины, можно проследить, что еще в 1906 г. Эйнтховеном впервые были отправлены данные электрокардиографии по телефонной линии. В 1922 г. впервые сотрудниками Готтенбургского университета были проведены дистанционные консультации моряков по радиосвязи, в 1935 г. и в Италии появилась

подобная система. В России с 60-х гг. используются возможности телемедицины: так, во время полета у первых космонавтов Ю.А. Гагарина, Г.С. Титова производилась передача с борта космического корабля данных электрокардиографии и физиологических параметров их организма [4].

В 2017 г. Госдумой был утвержден Федеральный закон № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» [5]. Данный Закон вступил в силу с 1 января 2018 г.: в нем оговорена возможность выписывать электронные рецепты на лекарства, содержащие наркотические и психотропные вещества, дано определение телемедицинских технологий. Также в этом Законе прописано, что добровольное согласие на медицинскую помощь можно собирать в электронном виде по упрощенной схеме, что пациент имеет право запрашивать и получать медицинские данные о себе. Еще один важный пункт этого документа – разрешение удаленных консультаций, сбора информации, решения об очном визите, корректировки лечения, дистанционного наблюдения за больным с применением гаджетов [6].

Одним из важных направлений телемедицины является мобильное здравоохранение, в рамках которого как докторами, так и больными используются мобильные приложения на смартфонах [7]. Они предоставляют общую информацию о заболевании и позволяют следить пациенту и врачу за активностью болезни [8, 9].

В 2015 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было создано мобильное приложение ASpine для больных

спондилитом (АС). Используя данное приложение, пациент 1 раз в неделю должен был заполнять опросники BASDAI, BASFI и отправлять информацию врачу. Кроме того, больной мог внепланово связаться с доктором при ухудшении самочувствия. В функции данного приложения входит и контроль выполнения рекомендаций по лечебной физической культуре, приему лекарств и визиту пациента к доктору. При повышении степени активности заболевания приложение автоматически оповещает врача об ухудшении состояния пациента и необходимости очного осмотра. При оценке клинического применения этого приложения авторами были получены данные, что средние значения индексов BASDAI ($3,3 \pm 1,7$ и $2,1 \pm 1,7$, $p > 0,5$) и BASFI ($1,6 \pm 1,3$ и $1,3 \pm 1,2$, $p > 0,5$) на момент включения и после 12 мес наблюдения статистически значимо не отличались. Это позволило сделать выводы о возможности использования мобильного приложения для более эффективного контроля над активностью заболевания и облегчения связи доктора и больного [10].

Во поисковой системе <http://myhealthapps.net/>, объединяющей мобильные приложения для здоровья, на данный момент во всем мире представлено лишь 3 интернет-системы для пациентов с ревматоидным артритом (РА), доступные на платформах apple, windows. Одним из таких приложений является APMAR – электронный дневник для больных с РА. Он напоминает пациентам о времени приема лекарств, дате посещения клиник и своевременном выполнении лабораторных анализов, предоставляет самую актуальную информацию и новости о РА, помогает больным в поиске контактных данных ревматологических учреждений. Данное приложение действует только на территории Италии [11].

Мобильная интернет-система RheumaTask в целом аналогична по функциям системе APMAR, но дополнительно позволяет пациентам оценивать свои функциональные способности по опросникам Funktionsfragebogen Hannover и FFbH, а также интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале, длительность утренней скованности, количество болезненных и припухших суставов. Это приложение действует только на территории Канады [12].

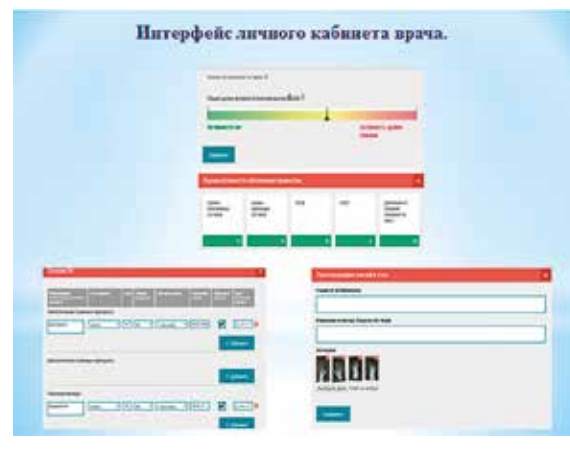
ArthritisID – мобильное приложение для больных РА в США. Оно включает информационную часть, в которой содержатся сведения о симптомах, диагностике, лечении и профилактике РА, дифференциальной диагностике с другими ревматическими заболеваниями. Пациенты могут обучиться лечебной физкультуре при этом заболевании, правильному питанию и образу жизни. Как и предыдущие два приложения, ArthritisID предусматривает заполнение опросников и включает функцию электронного дневника, напоминающего о времени приема лекарственных препаратов и дате посещения лечебных учреждений [13].

По официальным данным, в России недостаточно укомплектован штат врачей-ревматологов: их в

Рис. 1. Интерфейс личного кабинета врача: электронная карта пациента



Рис. 2. Интерфейс личного кабинета врача: динамика лечения и активности заболевания

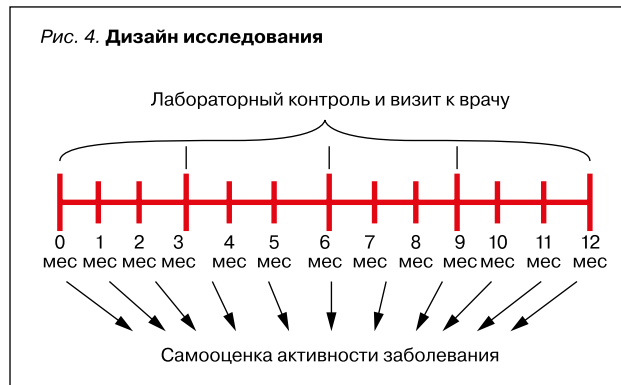


стране всего 1600, что в 2 раза меньше требуемого количества) [14, 15]. Это может быть одной из причин того, что ремиссии достигают только 5–6% больных РА [17]. В связи с этим актуальность развития ревмателемедицины в России, в частности, для ведения РА, особенно велика [16].

В 2015 г. нами был создан «Интернет-портал самоконтроля активности ревматоидного артрита», который содержит:

- 1) фото- и видеоматериалы с информацией о РА;
- 2) обучающие фото- и видеоматериалы по методике самооценки активности РА;
- 3) личный кабинет для пациента и врача [18].

Ведение больных посредством этого интернет-портала предполагает персонализированный подход взаимодействия врач–больной–врач. В личном кабинете врача представлена электронная медицинская карта пациента (рис. 1), содержащая клинико-демографические и лабораторно-инструментальные данные, информацию по лечению, данные опросников, которые заполняет как пациент, так и врач (рис. 2). Пациент осуществляет самооценку активности заболевания ежемесячно и внепланово



при ухудшении течения РА: в своем личном кабинете он вносит на схему результаты по самооценке болезненных и припухших суставов, оценивает различные параметры по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), заполняет опросники HAQ, EQ-5D.

Врач своевременно получает информацию о самооценке РА пациентом в обработанном виде на свою электронную почту. При ухудшении течения заболевания и отсутствии какой-либо положительной динамики, по мнению больного, он приглашается в клинику, где данная информация верифицируется врачом и при необходимости производится коррекция терапии. Если, на взгляд пациента, наблюдается положительная динамика, то он не приходит на визит к врачу, а продолжает проводимую терапию (рис. 3).

Таким образом, целью данного исследования стала оценка эффективности и безопасности ведения больных РА при применении «Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

Дизайн исследования заключался в следующем: в течение годового периода наблюдения проводились обязательные очные встречи пациентов с врачом-ревматологом в клинике и лабораторный контроль активности заболевания 1 раз в 3 мес, а также при каждом ухудшении состояния здоровья, по мнению пациента. Исходно и через 12 мес всем больным проводилась рентгенография кистей и стоп (рис. 4).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу, использовавшую на протяжении 12 мес «Интернет-портал самоконтроля активности ревматоидного артрита», было включено 50 женщин с диагнозом РА, их средний возраст составил 56,3 лет (35; 76). В контрольную группу вошли 20 больных РА, все – лица женского пола, проходившие лечение в реальной клинической практике, сопоставимые по клинико-демографическим параметрам и степени активности заболевания с основной группой на момент включения в исследование.

Исходно пациенты основной группы получали следующее лечение: 22 (44%) больных – моноте-

рапию метотрексатом, 17 (34%) – метотрексат в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС), 4 (8%) – метотрексат и НПВП, 2 (4%) – ГКС и НПВП, 2 (4%) – метотрексат и сульфасалазин, 1 (2%) – сульфасалазин с метотрексатом и ГКС, 2 (4%) – монотерапию гидроксихлорохином (плаквенилом) и сульфасалазином. В целом 100% больных РА находились на базисной терапии; в частности, метотрексат из них получали 92%. Доза метотрексата была увеличена у 35 (70%) пациентов: на 2,5 мг у 5 (10%), на 5 мг у 20 (40%) и на 10 мг у 11 (22%) пациентов. 12 пациентам коррекция терапии метотрексатом не требовалась. 8 (16%) больным РА в качестве второго препарата комбинированной терапии был добавлен ГКС, 1 (2%) – сульфасалазин, еще 1 (2%) пациенту была увеличена доза гидроксихлорохина (плаквенила).

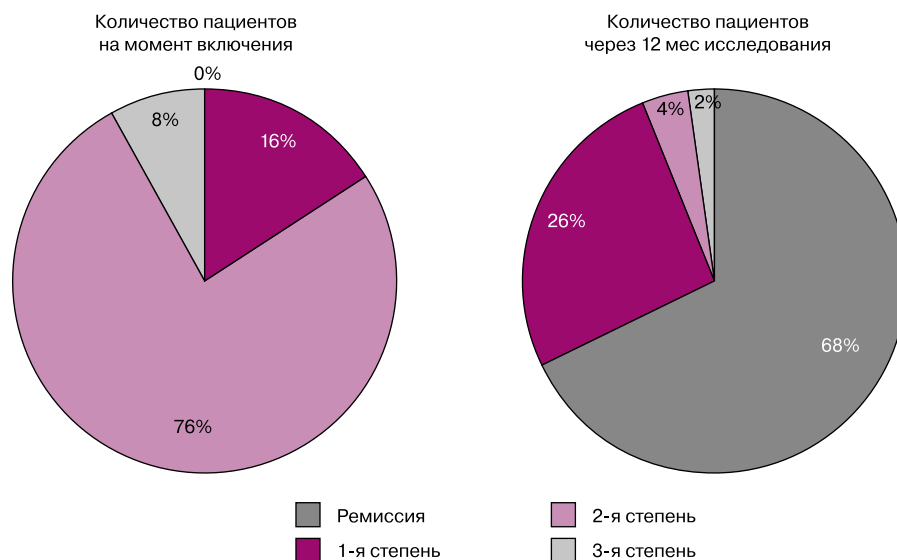
У 1 (2%) пациента возникли нежелательные реакции на прием метотрексата (повышение печеночных ферментов), в связи с чем возникла необходимость уменьшить его дозу.

Большая часть пациентов контрольной группы получала в качестве базисной терапии метотрексат. При этом лишь у 10 (47%) из них проводилась коррекция терапии при включении в протокол, которая была недостаточно эффективной: ни один из пациентов не достиг ремиссии. 2 (10,5%) пациента не получали препараты базисной линии, их терапия ограничивалась приемом НПВП. 4 (20%) находились на комбинированной терапии метотрексатом и ГКС, 1 (5%) – метотрексатом и сульфасалазином (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения дозы метотрексата в контрольной и основной группах

Доза метотрексата	На момент включения	После 12 мес наблюдения
Средняя доза метотрексата в основной группе, мг	15 (10; 30)	19,6 (15; 30)
Средняя доза метотрексата в контрольной группе, мг	10,8 (0; 20)	13,5 (0; 20)

Рис. 5. Динамика активности ревматоидного артрита у пациентов основной группы (n=50)



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 12 мес все пациенты с РА из основной группы выполнили программу наблюдения по программе «Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита». У них наблюдалось статистически значимое снижение среднего значения индекса активности заболевания DAS28 —наблюдения — с 4,023 на момент включения в исследование до 1,59 через 12 мес. При этом в контрольной группе никто из пациентов за 12 мес наблюдения и лечения в реальной клинической практике не достиг ремиссии: у них произошло лишь незначительное снижение индекса DAS28 — с 4,1 до 3,9 (табл. 2).

Таблица 2. Динамика среднего значения индекса DAS 28 основной и контрольной групп

Группа	Среднее значение DAS28 на момент включения	Среднее значение DAS28 после 12 мес наблюдения
Основная группа	4,023 (2,70–5,78)	1,59 (0,56–4,37)*
Контрольная группа	4,10 (3,3–4,9)	3,90 (2,39–4,80)**

* Достоверный Т-критерий Вилкоксона = 6 ($p < 0,05$) при сравнении DAS28 основной группы; **Т-критерий Вилкоксона=8 при сравнении DAS28 контрольной группы.

К 12 мес наблюдения 94% пациентов основной группы достигли ремиссии и более низкой степени активности РА: 34 больных (68%) — ремиссии, 13 (26%) — снижения степени активности (рис. 5).

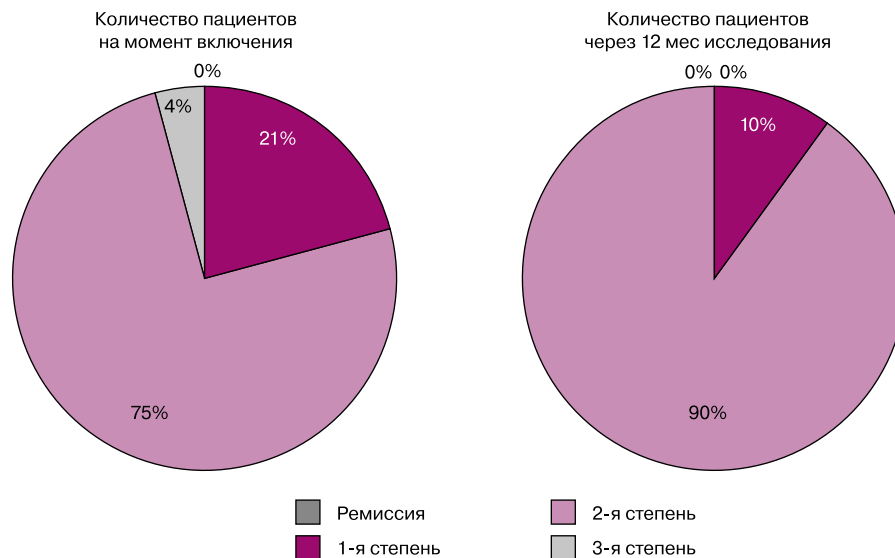
При этом снижение процесса активности РА и достижение ремиссии на протяжении года

происходило постепенно: так, 8 (16%) больных достигли ремиссии к 3 мес исследования, 10 (20%) пациентов — к 6 мес, 10 (20%) — к 9 мес, и еще 6 (12%) — к 12 мес исследования. В контрольной группе такой положительной динамики течения РА не отмечалось (рис. 6). Более того, благодаря дистанционному мониторингу удалось выявить своевременное ухудшение состояния здоровья пациентов/обострения у 27 (54%) пациентов основной группы; у остальных 23 (46%) была адекватно подобрана терапия на исходном визите, в связи с чем обострений заболевания не наблюдалось.

Обращает на себя внимание высокий процент больных РА, достигших ремиссии (68%). Это превышает приводимые в литературе данные по достижению ремиссии в обычной клинической практике: так, согласно последним клиническим рекомендациям, ремиссии удается добиться, как правило, у 20–40% больных [19, 20]. Более того, в ряде исследований эти показатели были еще ниже. Например, по результатам данных шведского исследования, в которое было включено 29 084 пациента, по критериям ACR/EULAR–Boolean в течение 2,5 лет ремиссии достигли только 17,5% пациентов ($p < 0,001$) [21]. Данные регистра NOAR ($n=868$) показывают аналогичную тенденцию: всего 12% пациентов достигли стойкой ремиссии в течение в среднем 5 лет [22].

Полученные нами результаты можно объяснить удобным и эффективным взаимодействием пациента и врача, что, в частности, позволило увеличить дозировку метотрексата под контролем клинической и лабораторной эффективности и достигать ремиссии заболевания постепенно в течение 12 мес наблюдения с макси-

Рис. 6. Динамика активности ревматоидного артрита у пациентов контрольной группы (n=20)



мальным результатом в течение первого полугодия (18 из 34).

Наконец, следует отметить, что тактика ведения пациентов РА при помощи интернет-портала обеспечивает высокую комплаентность общения больного и врача: это позволило всем 50 пациентам в течение 12 мес выполнить программу мобильного взаимодействия.

Невысокая эффективность ведения больных РА контрольной группы может быть объяснена более низкой частотой назначения и более низкими дозами метотрексата, а также отсутствием регулярной тактики ведения пациентов.

Таким образом, благодаря использованию самооценки активности заболевания и взаимодействию с врачом-ревматологом посредством интернет-портала пациенты основной группы значительно чаще достигали ремиссии/уменьшения степени активности РА, чем пациенты контрольной группы, которые наблюдались в

условиях реальной практики. Это может свидетельствовать об эффективности и безопасности данной мобильной программы.

ВЫВОДЫ

1. Ведение больных женщин РА посредством «Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита» позволяет достичь основной цели лечения: ремиссии в 68% случаев и низкой активности РА в 26% в течение года и в короткие сроки (от 3 до 6 мес) у большинства больных.

2. Активный самоконтроль активности заболевания со стороны пациента и дистанционный мониторинг со стороны врача дает возможность максимально быстро выявить обострение РА у 54% больных и провести коррекцию терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11-16 December, Geneva, 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
2. URL: <http://www.expo-telecom.ru/telemedical/2012/?p=1> (дата обращения: 20.02.2013).
3. <https://pharmvestnik.ru/articles/tixajrevoljutsija-prnt-17-m6-890.html>
4. Куделина О.В., Хлынин С.М. Медицинская информатика. Томск: СибГМУ. 2009. 83 с.
5. Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ.
6. <https://trueconf.ru/telemedicina.html>
7. Kay M., Santos J., Takane M. mHealth: New horizons for health through mobile technologies. World Health Organization. 2011; 3: 66-71.
8. Grainger R., Townsley H., White B. et al. Apps for people with rheumatoid arthritis to monitor their disease activity: A review of apps for best practice and quality. JMIR mHealth uHealth. 2017 Feb 21;5(2):e7. doi: 10.2196/mhealth.6956.
9. Tani C., Trieste L., Lorenzoni V. et al. Health information technologies n systemic lupus erythematosus: focus on patient assessment. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(5): 54.

10. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Проект мобильного приложения ASpine для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6): 621-627.
11. <http://myhealthapps.net/app/details/365/Artrite-Reumatoide>
12. <http://myhealthapps.net/app/details/558/Track-React>
13. <http://myhealthapps.net/app/details/63/ArthritisID>
14. Жукова Н.В. Объем и характер лабораторных исследований у госпитализированных по поводу ревматоидного артрита. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2011; 616.94-053.31.
15. Зотова Л.А., Петров В.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: фокус на безопасность. «Наука молодых». 2015; 615.276.03.
16. https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/sovety_vracha/telemeditsina_v_rossii_iz_a_rubezhom_kratkiy_analiz/?utm_source=copypaste&utm_medium=referral&utm_campaign=copypaste
17. Verstappen S.M., Bijlsma J.W., Verkleij H. et al. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid Arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. Arthritis Rheum. 2004; 51(3): 488-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20419>
18. <https://www.rzgmu.ru/images/upload/users/sc/%D1%81%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D0%AF%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B8%D0%BD.pdf>
19. Burmester G.R., Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet. 2017; 389(10086): 2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
20. Nagy G., van Vollenhoven R.F. Sustained biologic-free and drugfree remission in rheumatoid arthritis, where are we now? Arthritis Res Ther. 2015; 17: 181. doi: 10.1186/
21. Einarsson J.T., Willim M., Ernestam S. et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden. Rheumatology (Oxford). 2018 Mar 12. doi: 10.1093/rheumatology/key054.
22. Cook M.J., Diffin J., Scire C.A. et al. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Rheumatology (Oxford).

Поступила/Received: 20.11.2018

Принята в печать/Accepted: 03.12.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гульнар Гадировна Багирова, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 3990026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. Тел: 8 (953) 747-12-59. E-mail: doctor.bagirova@yandex.ru

Елена Владимировна Лыгина, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 3990026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. Тел: 8 (910) 576-13-86. E-mail: dr.lygina@gmail.com

Сергей Степанович Якушин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 3990026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. Тел: 8 (910) 901-56-39. E-mail: sssyakushin@yandex.ru

Мария Игоревна Козьминская, врач-рентгенолог ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер». Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. Тел: 8 (915) 607-09-24. E-mail: mashakozmin@icloud.com

ABOUT THE AUTHORS:

Gulnar G. Bagirova, a graduate student of the Department of hospital therapy of Academician I.P. Pavlov Ryazan state medical university FSBEI of Higher Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 3990026, Ryazan, 9 Vysokovoltnaya St. Tel. +79537471259. E-mail: doctor.bagirova@yandex.ru

Elena V. Lygina, PhD, assistant of the Department of hospital therapy of Academician I.P. Pavlov Ryazan state medical university FSBEI of Higher Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 3990026, Ryazan, 9 Vysokovoltnaya St. Tel. +79105761386. E-mail: dr.lygina@gmail.com

Sergey S. Yakushin, MD, professor, head of the Department of hospital therapy of Academician I.P. Pavlov Ryazan state medical university FSBEI of Higher Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 3990026, Ryazan, 9 Vysokovoltnaya St. Tel. +79109015639. E-mail: sssyakushin@yandex.ru

Maria I. Kozminskaya, radiologist of Regional clinical cardiological dispensary state budgetary institution of Ryazan region Address: 390026, Ryazan, 96 Stroykova St. Tel. +79156070924. E-mail: mashakozmin@icloud.com

© Н.Н. Шиндряева, Е.Н. Дмитриевич, А.А. Тяжелников, Е.В. Сорокина, 2018

СОСУДИСТЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Н. ШИНДРЯЕВА¹, Е.Н. ДМИТРИЕВИЧ¹, А.А. ТЯЖЕЛНИКОВ², Е.В. СОРОКИНА²

¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 2» Департамента здравоохранения Москвы, Москва

²ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121» Департамента здравоохранения Москвы, Москва



Сосудистый паркинсонизм (СП) относится ко вторичному паркинсонизму: он развивается при поражении подкорковых ядер, белого вещества в глубинных отделах полушарий и чаще встречается у лиц старшей возрастной группы. В нашей стране наблюдается гипердиагностика сосудистого паркинсонизма, так как у неврологов сложилось стойкое убеждение, что паркинсонизм имеет сосудистый генез. Трудность диагностики СП связана с недостаточно разработанными критериями, а также несовершенством организации медицинской помощи. Неверная диагностика приводит к несоблюдению стандартов лечения. **Цель исследования** – выделение клинических признаков, влияющих на ошибки при диагностике СП, оценка качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам. **Материал и методы.** В ходе исследования обследованы 162 пациента с нарушениями передвижения, имеющие различные неврологические диагнозы, за период с 16.01.2016 по 31.06.2018. **Результаты.** Диагноз «сосудистый паркинсонизм» был установлен в 34 (21%) случаях; у 128 (79%) пациентов диагноз детализирован. К часто встречаемым ошибкам в процессе ведения пациентов с СП относятся гипердиагностика, нерациональное назначение леводопы, необоснованное применение вазоактивных и ноотропных препаратов, госпитализаций. **Заключение.** Полученные результаты могут служить обоснованием для организации и проведения образовательных программ для врачей первичного звена, посвященных вопросам рациональной диагностики и лечения сосудистого паркинсонизма.

Ключевые слова: сосудистый паркинсонизм, болезнь Паркинсона, дисциркуляторная энцефалопатия.

77

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.Н. Шиндряева, Е.Н. Дмитриевич, А.А. Тяжелников, Е.В. Сорокина. Сосудистый паркинсонизм в амбулаторной практике. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:77-81](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:77-81)

VASCULAR PARKINSONISM IN OUTPATIENT PRACTICE

N.N. SHINDRYAEVA¹, E.N. DMITRIEVICH¹, A.A. TYAZHELNIKOV², E.V. SOROKINA²

¹State Budgetary Healthcare Institution «City polyclinic № 2» of Moscow Health Department

²State Budgetary Healthcare Institution «Consultative and Diagnostic Polyclinic № 121» of Moscow Health Department

Vascular parkinsonism (VP) refers to secondary parkinsonism: it develops with the damage of subcortical nuclei, white substance of the deeper regions of brain hemispheres and is more common in older age group individuals. In our country overdiagnosis of vascular parkinsonism is often taking place, because neurologists have a strong conviction that parkinsonism has vascular genesis. The difficulty of vascular parkinsonism diagnosing is associated with insufficiently developed criteria of diagnostics, as well as the medical care organization imperfection. Incorrect diagnosis leads to non-compliance with treatment standards. The aim of the study is to identify clinical signs causing diagnostic errors of vascular parkinsonism, also estimation of the quality of outpatient care for patients. **Material and methods.** In the course of the study, 162 patients with movement disorders with various neurological diagnoses were examined for the period from 01/16/2016 to 06/31/2018. **Results.** The diagnosis of vascular parkinsonism was established in 34 (21%) cases; in 128 (79%) patients the diagnosis is worked out in details. Common errors in the curation of patients with vascular parkinsonism include: overdiagnosis, irrational prescription of levodopa, unreasonable use of vasoactive and nootropic medicaments, hospitalizations. **Conclusion.** The results can serve as a provement for the organization and performing of educational programs for primary care physicians on the issues of rational diagnosis and treatment of vascular parkinsonism.

Key words: vascular parkinsonism, Parkinson's disease, discirculatory encephalopathy.

The authors declare about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: N.N. Shindryaeva, E.N. Dmitrievich, A.A. Tyazhelnikov, E.V. Sorokin. Vascular parkinsonism in outpatient practice. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:77-81](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:77-81)

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистый паркинсонизм (СП) – поражение белого вещества, базальных ганглиев, среднего мозга и их связей с лобными долями вследствие ишемического или геморрагического повреждения [1, 4–6, 8–10, 12, 17]. По данным различных эпидемиологических исследований, доля СП в структуре паркинсонизма составляет 4–8% [1, 3–6, 8–10, 12–14, 17]. В клинической практике наблюдается гипердиагностика СП, что обусловлено преобладанием у лиц пожилого возраста положительного сосудистого анамнеза, отсутствием четко сформулированных диагностических критериев заболевания [1–6, 8–10, 12–15, 17].

Клиническая картина СП характеризуется симметричностью симптомов паркинсонизма с преобладанием в нижних конечностях и аксиальной мускулатуре, ранним нарушением ходьбы в виде лобной дисбазии, астазии, постуральной неустойчивости, тремором смешанного характера, очаговой неврологической симптоматикой, когнитивными расстройствами смешанного типа, низкой эффективностью препаратов леводопы, прогрессирующим течением заболевания [1, 3–6, 8–10, 12–15, 17]. В анамнезе прослеживается связь с сосудистым заболеванием головного мозга. При нейровизуализации выявляются изменения в виде множественных двухсторонних инфарктов в базальных ганглиях, лобных долях, таламусе, подкорковый лейкоареоз [4–6, 8, 9, 12, 15, 17]. Наличие у пожилых пациентов дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) со схожей клинической картиной вызывает трудности при дифференциальной диагностике с СП [1, 3–6, 8–10, 12, 15]. Неверный диагноз влечет за собой трудность курации больных, ошибки лечения, нерациональные траты на лекарственные препараты как государства, так и граждан, что снижает качество оказания медицинской помощи [1, 4–13, 15, 17].

Цель исследования – выделение клинических признаков, влияющих на ошибки при диагностике СП, оценка качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 162 пациентов, наблюдавшихся у невролога в территориальной поликлинике с 16.01.2016 по 31.06.2018: 91

(56,2%) мужчина и 71 (43,8%) женщина. Средний возраст больных составил $64,7 \pm 7,8$ года, возраст начала заболевания $56,5 \pm 6,3$ года, длительность заболевания $7,2 \pm 4,4$ года. При постановке диагноза СП использовали критерии клинической диагностики мультисистемных дегенераций и СП NINDS-SPSP (Litvan I. и соавт., 1996) [16].

Статистическую обработку данных производили с использованием программных пакетов для статистических расчетов NCSS 2001, Microsoft Excel, 2005 и Statistica for Windows (Stat. Soft.Inc., версия 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После консультации диагноз СП установлен у 34 (21%) больных (22 мужчины и 12 женщин). В оставшихся 128 (79%) случаях были диагностированы: болезнь Паркинсона (БП) – у 54 (33,3%) пациентов, ДЭ – у 34 (21%), нейродегенеративное заболевание – у 23 (14,2%), эссенциальный тремор – у 7 (4,3%), деменция телец Леви – у 6 (3,7%), мультисистемная атрофия – у 4 (2,5%) больных.

Возраст пациентов с СП колебался от 58 до 79 лет (средний $67,4 \pm 8,2$ года). Продолжительность заболевания от момента появления первых симптомов паркинсонизма составила в среднем $2,9 \pm 1,3$ года. Тяжесть двигательного дефекта соответствовала III или IV стадиям по Хен–Яру. Возраст начала болезни был выше у больных СП по сравнению с больными БП ($64,8 \pm 3,7$ vs $58,1 \pm 7,2$). В 24 (71%) случаях СП развивался постепенно. У 11 (32%) из этих больных за 1–2 года до диагностики паркинсонизма отмечались транзиторные ишемические атаки или малые инсульты с полным восстановлением, в 8 (24%) случаях паркинсонизм возник подостро (в 2 случаях после внутримозгового кровоизлияния, в 6 – после ишемического инсульта), в 14 (41%) случаях острые эпизоды отсутствовали.

У 7 (21%) больных отмечалось одностороннее начало, однако у 4 из них в течение нескольких месяцев присоединялась симптоматика и с противоположной стороны. У 29 (85%) больных первым симптомом было затруднение ходьбы, у 5 – общая замедленность или скованность.

Таким образом, при СП в отличие от БП встречалось подострое развитие и достоверно реже, чем при БП (21 vs 93%), отмечалось одностороннее начало ($p < 0,001$). Возможность спонтанного

регресса симптомов и длительного стационарного течения – характерный признак СП, не наблюдающийся при БП. Тем не менее значимость этого признака весьма ограничена, поскольку он наблюдается у сравнительно небольшого числа больных. Обязательным проявлением СП явилась гипокинезия, признаки которой выявлялись у всех 34 (100%) больных (табл.).

Таблица. Основные двигательные нарушения у больных СП

Симптомы	Число больных	%
Гипокинезия	34	100
Ригидность	27	79
Тремор:		
– тремор покоя	7	21
– постуральный тремор	24	70
Постуральная неустойчивость	31	91
Позные установки:		
– прямая поза	27	79
– флексорная поза	7	21
Изменения ходьбы:		
– лобная дисбазия	12	35
– подкорковая астазия	4	12
– лобная астазия	3	9
Псевдобульбарный синдром	29	85
Пирамидные знаки	28	82
Падения	21	62
Лобные знаки (паратония, хватательный рефлекс)	6	17

Гипокинезия проявлялась замедленностью движений, затруднением их инициации, гипомимией, ахейрокинезом. Ригидность отмечалась у 27 (79%) больных и чаще имела равномерный («восковидный») характер. Феномен «зубчатого колеса» отмечался лишь у 11 (32%) больных, как правило, имевших постуральный или постурально-кинетический тремор. Тремор покоя отмечен у 7 (21%) больных, т.е. достоверно реже, чем при БП ($p < 0,001$). У 4 больных он был двусторонним, у 3 – односторонним. Во всех случаях тремор покоя был непостоянным, умеренным по амплитуде, более высокочастотным, чем типичный тремор покоя при БП. Рисунок тремора покоя у больных СП отличался от классического «скачивания пилюль» и преимущественно состоял из вертикальных осцилляций. У 24 (70%) больных был отмечен умеренный постуральный тремор в руках.

Если развитию СП предшествовал инсульт, то более выраженная гипокинезия и ригидность выявлялись на стороне предшествовавшего гемипареза значительно чаще, чем при БП, симптомы паркинсонизма были относительно симметричны. При СП распределение ригидности и гипокинезии в конечностях было более равномерным. У 27 (79%) больных гипокинезия и ригидность были более выражены в нижней половине тела, прежде всего в ногах. Сгибательная (флексорная) поза, нередкая при БП и обусловленная преобладанием тонуса в сгибателях над тонусом в разгибателях туловища, хотя и отмечалась у 7 (21%) больных СП, но значительно реже и в менее выраженной степени, чем при БП (64%).

У 31 (91%) больного наблюдались постуральная неустойчивость и расстройства ходьбы (в виде неустойчивости, частых падений, замедленности, укорочения длины шага, затрудненной инициации ходьбы, шарканья). Постуральная неустойчивость у больных СП отмечалась чаще, чем в группе БП ($p < 0,01$), и к тому же, как правило, развивалась быстрее, чем при БП: в среднем клинически значимая постуральная неустойчивость с частыми падениями проявлялась через $1,9 \pm 1,4$ года от начала заболевания (при БП через $4,2 \pm 2,1$ года; $p < 0,001$; табл.). У 24 (71%) больных отмечалось нарушение движений туловища, которое выражалось в затруднениях при попытке сесть, лечь, встать на колени, повернуться в постели с одного бока на другой и было связано с туловищной гипокинезией или нарушением постуральных рефлексов. Частые падения отмечались у 21 (62%) больных СП и лишь у 17% больных БП ($p < 0,001$).

Положительный эффект препаратов леводопы отмечен у 9 (26%) больных СП и был минимальным или умеренным. Ни в одном из случаев СП на фоне приема препаратов леводопы не отмечено развития дискинезий.

Выраженные нарушения ходьбы отмечены у 28 (82%) больных СП и 56% больных БП ($p < 0,001$). Нарушения ходьбы при СП были многообразными. В 8 случаях походка напоминала изменения ходьбы при БП (микробазия с уменьшением длины шага, неширокой площадью опоры и параллельным расположением стоп, шарканьем, затруднениями при инициации ходьбы и поворотах, преимущественным «подтаскиванием» одной из ног). У 12 (35%) больных нарушения ходьбы имели признаки лобной дисбазии, у 3 (9%) больных – лобной астазии, у 4 (12%) больных – подкорковой астазии. При лобной дисбазии отмечались выраженные нарушения инициации ходьбы с феноменом топтания, шарканья, значительные затруднения и застывание при поворотах и изменение программы ходьбы на фоне умеренной постуральной неустойчивости. При ходьбе площадь опоры была широкой, а стопы располагались

под углом. У части больных, после того как они сдвигались с места, походка становилась более уверенной, ширина шага увеличивалась, однако при поворотах и преодолении препятствий ходьба вновь затруднялась. Движения рук при ходьбе были несколько более размашистыми, чем обычно бывает при БП. При лобной астазии вследствие неадекватных поструральных и локомоторных синергий были нарушены координированные движения туловища и конечностей. В результате при попытке ходьбы ноги перекрещивались или слишком широко расставлялись и не могли удержать вес тела. При подкорковой астазии отмечалось выраженное нарушение равновесия с тенденцией к падению назад в результате резкого нарушения защитных и выпрямляющих поструральных рефлексов, в то время как первичные механизмы ходьбы (ритм ходьбы и общий рисунок движений) были относительно сохранены и при поддержке больные успешно имитировали ходьбу.

Пирамидные знаки, отсутствовавшие при БП, отмечались у 28 (82%) больных СП. Чаще всего они были умеренными и представлены двусторонним, но, как правило, асимметричным оживлением сухожильных рефлексов, преимущественно с нижних конечностей с расширением рефлексогенных зон в сочетании с клонусом стоп или патологическими разгибательными или сгибательными стопными знаками.

У 29 (85%) больных СП выявлялся псевдобульбарный синдром в виде дизартрии, симптомов орального автоматизма, насильственного смеха и плача. При СП псевдобульбарный синдром был значительно более тяжелым и нарастал быстрее, чем при БП. Лобные знаки (хватательный рефлекс, паратония) отмечены у 6 (17%) больных СП (табл.). У больных СП отмечались более тяжелые аксиальные нарушения, псевдобульбарные нарушения, нарушения равновесия и ходьбы, но значительно в меньшей степени был выражен тремор.

Тазовые нарушения чаще всего по типу учащенного мочеиспускания, особенно в ночное время, отмечены у 21 (62%) больных СП, т.е. примерно с той же частотой, что и при БП (52%). Однако особенностью СП было то, что тазовые расстройства развивались на более раннем этапе заболевания (на 1–2 годах болезни) и не сопровождалась другими проявлениями периферической вегетативной недостаточности.

Таким образом, сопоставление клинической картины СП и БП показало, что для СП в отличие от БП характерно отсутствие или малая выраженность тремора покоя, преобладание симптоматики в нижней половине тела, раннее и более быстрое развитие поструральных нарушений, изменения ходьбы, особенно по типу лобной дис-

базии, лобной или подкорковой астазии, тазовые нарушения, редкость флексорной позы, более быстрое прогрессирование псевдобульбарных симптомов, более выраженное нарушение следящих движений глаз вверх, наличие пирамидных и мозжечковых знаков, гемидистонии, лобных знаков, низкая эффективность дофаминергических средств. Некоторые из этих синдромов наблюдались только при СП, но отсутствовали при БП (например, пирамидные и мозжечковые знаки). Другие синдромы отмечены при обоих заболеваниях, но развивались при СП чаще и на более раннем этапе, чем при БП. К ним, например, относятся выраженный псевдобульбарный синдром, деменция, парез взора вверх, тазовые расстройства. Вместе с тем следует отметить, что указанные клинические отличия СП от БП не абсолютны.

Анализ проводимого лечения у пациентов с СП выявил следующие ошибки:

- 1) отсутствие лечения паркинсонизма у 11 (32,4%) больных;
- 2) позднее назначение препаратов леводопы в 14 (41,2%) случаях;
- 3) нерациональное назначение холинолитиков в 19 (55,9%) случаях;
- 4) самостоятельная отмена противопаркинсонических средств 13 (38,2%) пациентами (основные причины — плохая переносимость, наличие побочных эффектов, отсутствие «яркого» эффекта лечения);
- 5) необоснованное назначение вазоактивных и ноотропных препаратов в 34 (100%) случаях; госпитализация 34 (100%) пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для правильной диагностики СП большое значение имеют тщательно собранный анамнез заболевания; навыки при исследовании и интерпретации симптомов гипокинезии, ригидности, тремора, поструральной неустойчивости, результатов нейропсихологического исследования, нейровизуализации; знание дифференциально-диагностических критериев. Трудности диагностики СП связаны с недостаточным знанием особенностей заболевания, отсутствием четких диагностических критериев СП, убеждением врачей в том, что сосудистый генез заболевания является основным. Диагностические ошибки влекут за собой неадекватную терапию, несоблюдение утвержденных медико-экономических стандартов, что увеличивает стоимость лечения. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость проведения образовательных программ среди врачей первичного звена по вопросам экстрапирамидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999.
2. Докадина Л.В. Паркинсонизм: клинико-эпидемиологические аспекты и состояния амбулаторно-поликлинической помощи на региональном уровне. Дис. канд. мед. наук. М., 2004.
3. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. РМЖ. 1999; 5: 43–47.
4. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: Дис. д-ра мед. наук. М., 2003.
5. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2003; 3: 54–60.
6. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005; 3: 4–166.
7. Шток В.Н., Иванова-Смоленцева И.А., Левин О.С и др. Экстрапирамидные расстройства. М., 2002.
8. Яхно Н.Н., Хаташвили И.Т. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз. РМЖ. 2002; 10: 418–425.
9. Christine C.W., Aminoff M.J. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. Am. J. Med. 2004; 117: 412–5.
10. Deuschl G., Bain P., Brin M. an AD Hoc Scientific Committee. Consensus Statement of Chovement Disorder Society on Tremor. Mov. Disord. 1998; 13(2): 23.
11. Fenelon G., Quinn N.P. et al. Vascular parkinsonism. J. Neurol. 2004; 251: 513–24.
12. Jain S., Steven E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder. Arch. Neurol. 2006; 63: 1100–4.
13. Jellinger K. The pathology of parkinsonism. Marsden C.D., Fahn S. ed. Movement Disorders 2. London: Butter-wrights. 1987: 124–65.
14. Liston R., Mickelborough J., Bene J. et al. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. Age Ageing. 2003; 32: 252–8.
15. Litvan I., Goetz C.G., Jankovic J. et al. What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? Arch. Neurol. 1997; 54: 1937–44.
16. Nelson L., Robinson T. Vascular parkinsonism: an important cause of parkinsonism in older people. Age Ageing. 2005; 34: 114–9.
17. Zijlmans J.C.M., Daniel S.E., Hughes A.J. et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. Mov. Disord. 2004; 19: 630–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Наталья Николаевна Шиндряева, д.м.н., профессор, невролог ГБУЗ «Городская поликлиника № 2» Департамента здравоохранения, г. Москва. Адрес: 117638, г. Москва, ул. Фруктовая, д. 12. Тел.: 8 (499) 317-00-54. E-mail: mont76@mail.ru

Екатерина Николаевна Дмитриевич, невролог ГБУЗ «Городская поликлиника № 2» Департамента здравоохранения, г. Москва. Адрес: 117638, г. Москва, ул. Фруктовая, д. 12. Тел.: 8 (499) 317-00-54. E-mail: mont76@mail.ru

Андрей Александрович Тяжельников, к.м.н., невролог ГБУЗ «Клинико-диагностическая поликлиника № 121» Департамента здравоохранения, г. Москва. Адрес: 117042, г. Москва, Южнобутовская, д. 87. Тел.: 8 (495) 256-89-09. E-mail: mussion@me.com

Сорокина Елена Васильевна, к.м.н., невролог ГБУЗ «Клинико-диагностическая поликлиника № 121» Департамента здравоохранения, г. Москва. Адрес: 117042, г. Москва, Южнобутовская, д. 87. Тел.: 8 (495) 256-89-09. E-mail: mussion@me.com

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya Nikolaevna Shindryaeva, MD, professor, neurologist of the state budgetary healthcare institution «City polyclinic № 2» of Moscow Health Department. Address: 117638, Moscow, 12 FruktoVaya St. Tel.: +74993170054. E-mail: mont76@mail.ru

Ekaterina N. Dmitrievich, neurologist of the state budgetary healthcare institution «City polyclinic № 2» of Moscow Health Department. Address: 117638, Moscow, 12 FruktoVaya St. Tel.: +74993170054. E-mail: mont76@mail.ru

Andrey A. Tyazhelnikov, PhD., neurologist of the state budgetary healthcare institution «City polyclinic № 2» of Moscow Health Department. Address: 117042, Moscow, 87 Yuzhnobutovskaya St. Tel.; +74952568909. E-mail: mussion@me.com

Elena Sorokina, PhD, neurologist of the state budgetary healthcare institution «City polyclinic № 2» of Moscow Health Department. Address: 117042, Moscow, 87 Yuzhnobutovskaya St. Tel.: +74952568909. E-mail: mussion@me.com

© Е.С. Филатова, Ш.Ф. Эрдес, 2018

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Е.С. ФИЛАТОВА, Ш.Ф. ЭРДЕС

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



Признаки центральной сенситизации в виде нейропатических дескрипторов боли выявлены при различных ревматологических заболеваниях: фибромиалгии, ревматоидном артрите, остеоартрите. При этом междисциплинарные исследования при анкилозирующем спондилите до сих пор носят единичный характер. **Цель исследования** – выявление нейропатических дескрипторов у больных с анкилозирующим спондилитом (АС) и их связи с заболеванием. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 150 пациентов с АС. Был оценен ревматологический статус (активность заболевания и функциональные нарушения по индексам BASDAI, BASFI и BASMI), неврологический статус, интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), опросники нейропатической боли (DN4, Pain DETECT), оценка эмоционально-аффективной сферы (HADS) и оценка качества жизни пациентов по опроснику EQ-5D. **Результаты.** Нейропатический компонент боли (НКБ) определялся у 13% (n=19) пациентов по DN4 ≥ 4 и у 20% (30 чел.) по Pain DETECT. Группа больных с DN4 ≥ 4 отличалась более интенсивной болью по шкале ВАШ ($6,01 \pm 1,91$ vs $4,39 \pm 2,05$, $p=0,001$), достоверно более высокой активностью заболевания (BASDAI $6,74 \pm 1,61$ vs $4,67 \pm 2,17$, $p=0,002$) и функциональными нарушениями (BASFI $5,84 \pm 2,27$ vs $3,83 \pm 2,78$, $p=0,02$), более высокой тревогой ($10,69 \pm 1,97$ vs $5,94 \pm 3,53$, $p=0,001$) и депрессией ($7,54 \pm 4,12$ vs $4,31 \pm 2,28$, $p=0,001$), однако неврологическое обследование не выявило поражения соматосенсорной нервной системы. **Выводы.** Выявление у ряда пациентов АС нейропатических болевых дескрипторов в отсутствие неврологических нарушений позволяет обсуждать участие центральной сенситизации в патогенезе боли.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, нейропатические дескрипторы, центральная сенситизация.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.С. Филатова, Ш.Ф. Эрдес. Особенности хронического болевого синдрома у больных анкилозирующим спондилитом. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:82-88](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:82-88)

PECULIARITIES OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

E.S. FILATOVA, SH.F. ERDES

«V.A. Nasonova research institute of rheumatology» FSBSI, Moscow

Signs of central sensitization in the form of neuropathic pain descriptors were identified in various rheumatological diseases: fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. At the same time, interdisciplinary studies in ankylosing spondylitis are still having identity character. The purpose of the study is to identify neuropathic descriptors in patients with ankylosing spondylitis (AS) and their connection with the disease. **Material and methods.** The study involved 150 patients with AS. Rheumatological status (disease activity and functional disorders according to BASDAI, BASFI and BASMI indexes), neurological status, pain intensity according to the visual analogue scale (VAS),

neuropathic pain questionnaires (DN4, Pain DETECT), emotional-affective sphere estimation (HADS) and assessment of life quality of patients according to the questionnaire EQ-5D were estimated. **Results.** The neuropathic component of pain (NCP) was determined in 13% ($n = 19$) of patients with $DN4 \geq 4$ and in 20% (30 people) with Pain DETECT. The group of patients with $DN4 \geq 4$ had more intense pain on the VAS scale (6.01 ± 1.91 vs 4.39 ± 2.05 , $p = 0.001$), significantly higher disease activity (BASDAI 6.74 ± 1.61 vs 4.67 ± 2.17 , $p = 0.002$) and functional disorders (BASFI 5.84 ± 2.27 vs 3.83 ± 2.78 , $p = 0.02$), with a higher anxiety ($10.69 \pm 1,97$ vs 5.94 ± 3.53 , $p = 0.001$) and depression (7.54 ± 4.12 vs 4.31 ± 2.28 , $p = 0.001$). However, current neurological examination revealed no damage of the somatosensory nervous system.

Conclusions. The identification of neuropathic pain descriptors in a number of AS patients in the absence of neurological disorders allows to discuss the involvement of central sensitization in the pain pathogenesis.

Key words: ankylosing spondylitis, neuropathic descriptors, central sensitization.

The authors claim about the lack of possible conflicts of interests.

For citation: E.S. Filatov, Sh.F. Erdes. Peculiarities of chronic pain syndrome in patients with ankylosing spondylitis. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:82-88](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:82-88)

Мультидисциплинарный подход к изучению патогенеза и терапии хронического болевого синдрома является одним из приоритетных направлений современной медицины. Ревматологические заболевания, основным проявлением которых служит хронический болевой синдром, в этом плане не исключение.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошного сочленения и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Распространенность АС по миру следующая: 0,24% от общей популяции в Европе, 0,17% – Азии, 0,32% – Северной Америке, 0,1% – Латинской Америке и 0,07% – Африке [2]. Если остеоартрит и ревматоидный артрит остаются самыми частыми причинами суставной боли, то АС относят к наиболее трудно диагностируемым причинам специфической боли в спине. Согласно статистике, правильный диагноз, а значит и терапию, пациент с АС получает в среднем через 7–10 лет после дебюта заболевания [3–5].

В патогенезе заболевания принимают участие как воспалительные, так и остеопролиферативные изменения в виде синдесмофитов и анкилоза, которые видны при рентгенологическом исследовании. Согласно современной классификации, выделяют 2 формы аксиального спондилоартрита (аксСПА): с радиографическими признаками сакроилеита (анкилозирующий спондилит) и без радиографических признаков в крестцово-подвздошных сочленениях (нерентгенологический аксСПА – нр-аксСПА).

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) часто используют для диагностики АС. Иссле-

дование в Т2-режиме с подавлением жира позволяет выявить воспалительные изменения в виде отека костного мозга в области крестцово-подвздошных сочленений (остеит). При использовании Т1-режима выявляются поствоспалительные изменения: жировая дистрофия, эрозия, склероз и анкилоз.

Соотношение мужчин и женщин с АС составляет 2:1–3:1, с нр-аксСПА – 1:1,9 [6, 7].

Согласно критериям Международного общества по изучению спондилоартритов от 2009 г. (ASAS – The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009) [8], признаком АС выступает воспалительная боль в спине, под которой понимают хроническую боль (длящуюся более 3 мес), имеющую хотя бы 4 из 5 следующих характеристик:

- 1) возраст начала до 40 лет;
- 2) постепенное начало;
- 3) ночная боль (во второй половине ночи);
- 4) уменьшение боли после физических упражнений;
- 5) отсутствие улучшения на фоне отдыха.

Кроме того, для воспалительной боли в нижней части спины характерно наличие перемежающейся боли в ягодицы, утренняя скованность более 30 мин и хороший ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Большое значение в патогенезе заболевания имеет неблагоприятная наследственность, одним из главных маркеров которой является антиген HLA-B27. АС начинается, как правило, в третьей декаде жизни, на 5 лет ранее у HLA-B27-позитивных пациентов по сравнению с HLA-B27-негативными [9, 10]. Определение HLA-B27, наряду с нейровизуализацией, служит важным диагностическим критерием АС. Распространенность HLA-B27 в популяции (8%) отражает распространенность АС (0,5–5%) [11].

На сегодняшний день проводимая противовоспалительная терапия (НПВП, глюкокортикостероиды) пациентов с АС зачастую недостаточно купирует болевой синдром. В связи с этим обращает на себя внимание наличие у ряда пациентов особых качественных характеристик боли. Так, описывая свои жалобы, пациенты могут использовать следующие дискрипторы: ощущение онемения, покалывания, усиление болевых ощущений при прикосновении в области пораженных отделов позвоночника. Это позволяет заподозрить у ряда больных с АС наличие центральной сенситизации (ЦС), участвующей в патогенезе хронического болевого синдрома.

Одним из поводов к исследованию нейrogenных механизмов боли при АС послужил тот факт, что Food and Drug Administration (FDA) оспорило применение ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α) для лечения пациентов с нр-аксСпас [12, 13]. При отсутствии рентгенологических изменений достоверная диагностика заболевания может быть крайне затруднительной, а назначение дорогостоящего биологического лечения – мало обоснованным. Основным аргументом против назначения противовоспалительной биологической терапии было наличие часто встречающихся признаков фибромиалгии (ФМ) у больных АС, в патогенезе которой основным механизмом является ЦС.

Однако в исследовании X. Baraliakos и соавт. [14] было показано, что диагностические критерии ФМ встречаются у 24% больных АС, причем в 29% случаев при анкилозирующем спондилите и в 19% – при нр-аксСпа. Тот факт, что пациенты с нр-аксСпа не особенно предрасположены к симптомам ФМ, позволяет предположить, что широкое распространение боли происходит на поздних стадиях болезни.

На сегодняшний день проведены единичные исследования, в которых выявлено наличие невропатических дескрипторов (жжение, онемение, покалывание, ползание мурашек и др.) при АС. Исследование с участием 100 больных АС, проведенное турецкими коллегами в 2018 г. [15], показало, что 25% пациентов имели невропатическую боль по опроснику PainDETECT. Также была продемонстрирована корреляция невропатических симптомов с уровнем боли в спине и суставах, индексами BASDAI, ASDAS, BASFI и др., а также с общим показателем шкалы SF-36.

В исследовании Jung-Hye Choi [16] с участием 105 больных АС были получены более высокие цифры представленности признаков невропатической боли – 35,2%. Исследование выявило корреляцию признаков невропатической боли с возрастом, тяжестью заболевания, наличием энтезитов, поражением периферических суставов и депрес-

сией, однако корреляция с маркерами воспаления у данных пациентов не подтвердилась.

В связи с тем что в настоящее время нет общепризнанного стандарта для оценки невропатического компонента боли (НКБ), в исследовании Kevser Gok [17] были использованы оба наиболее популярных опросников для скрининга невропатической боли DN4 и Pain DETECT. Результаты этих опросников высоко коррелировали друг с другом. Представленность НКБ по DN4 составила 31,4%. Пациенты с НКБ, определенном как по DN4, так и опроснику Pain DETECT, имели более высокую интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), усталость, индексы BASDAI, ASDAS, депрессию, тревогу и более низкое качество жизни.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено исследование, целью которого стало выявление невропатических дескрипторов у больных АС и определение их связи с заболеванием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование приняли участие 150 пациентов с АС. Критериями включения служили:

- 1) достоверный диагноз АС, установленный в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984) [18];
- 2) возраст от 18 до 65 лет;
- 3) согласие пациента на осмотр.

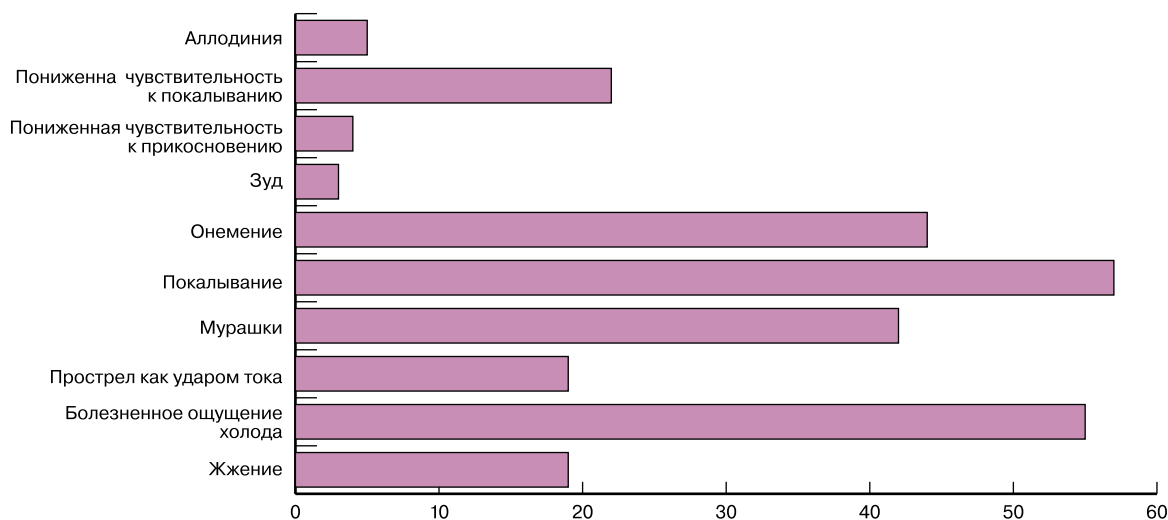
Критериями исключения стали наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с АС (диабетическая или алкогольная полиневропатия и др.), наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную самооценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников, а также отказ пациента от осмотра врача невролога.

У всех пациентов были оценены ревматологический (активность заболевания и функциональные нарушения по индексам BASDAI, BASFI и BASMI) и неврологический статусы, оценка интенсивности боли по ВАШ, определение НКБ по диагностическим опросникам невропатической боли (DN4, Pain DETECT), оценка эмоционально-аффективной сферы (опросник HADS) и оценка качества жизни по опроснику EQ-5D.

На момент обследования все пациенты, включенные в исследование, получали терапию НПВП, сульфасалазином и имели достоверный двусторонний сакроилеит на обзорном снимке таза.

Для статистической обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы в программе Statistica 10, Copyright StatSoft, Inc. 1984–2011 (Basic statistics and Tables, Nonparametrics statistics). Кроме того, использовались методы выявления связи между признака-

Рис. Качественные характеристики боли включенных в исследование пациентов с анкилозирующим спондилоартритом



ми: метод корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных больных АС составил $34,63 \pm 10,34$ года, средняя длительность заболевания $7,85 \pm 6,6$ года, индексы BASDAI, BASFI и BASMI $4,95 \pm 2,21$ балла, $4,08 \pm 2,79$ и $2,34 \pm 1,83$ балла соответственно. Показатели тревоги соответствовали $6,56 \pm 3,72$, а депрессии $4,73 \pm 2,98$ баллов, качество жизни EQ-5D – $0,34 \pm 0,31$, а средняя интенсивность боли составляла $4,60 \pm 2,10$ балла по ВАШ. Показатели невропатической боли по DN4 – $1,61 \pm 1,39$ балла и Pain Detect – $5,17 \pm 4,77$ балла.

На основании невропатического опросника DN4 были выделены 2 группы обследуемых:

- I группа – больные, достоверно не имеющие НКБ (DN4 < 4 баллов, отрицательный невропатический тест);

- II группа – пациенты с признаками невропатической боли (DN4 ≥ 4 баллов, положительный невропатический тест). НКБ определялся у 13% (n=19) пациентов. Выделенные группы не отличались по возрасту, продолжительности заболевания индексу BASMI и качеству жизни.

Группу больных с DN4 ≥ 4 баллов отличала более интенсивная боль по шкале ВАШ ($6,01 \pm 1,91$; $p=0,001$) по сравнению с группой больных, не имевших невропатического компонента, где интенсивность боли составила $4,39 \pm 2,05$ балла (табл. 1).

У пациентов с НКБ+ достоверно была более высокая активность заболевания (BASDAI $6,74 \pm 1,61$) и функциональные нарушения (BASFI $5,84 \pm 2,27$). II группа достоверно также отличалась

Таблица 1. Сравнение пациентов с НКБ- и НКБ+

Параметры	Группа I (n=131)	Группа II (n=19)	p
Возраст, лет	$33,93 \pm 10,13$	$39,31 \pm 10,98$	0,6
Длит. заболевания, лет	$7,55 \pm 6,49$	$9,92 \pm 7,32$	0,5
Pain Detect, балл	$4,05 \pm 3,51$	$12,69 \pm 5,42$	0,001
ВАШ, балл	$4,39 \pm 2,05$	$6,01 \pm 1,91$	0,001
Hads-тревога	$5,94 \pm 3,53$	$10,69 \pm 1,97$	0,001
Hads-депрессия	$4,31 \pm 2,28$	$7,54 \pm 4,12$	0,001
BASDAI	$4,67 \pm 2,17$	$6,74 \pm 1,61$	0,002
BASFI	$3,83 \pm 2,78$	$5,84 \pm 2,27$	0,02
BASMI	$1,50 \pm 1,68$	$4,00 \pm 0,01$	0,1
EQ-5D	$0,34 \pm 0,31$	$0,37 \pm 0,31$	0,7

по уровню тревоги ($10,69 \pm 1,97$ vs $5,94 \pm 3,53$) и депрессии ($7,54 \pm 4,12$ vs $4,31 \pm 2,28$), причем показатели соответствовали наличию клинически значимой тревоги и наличию субклинической депрессии у этих больных.

Анализируя качественные характеристики боли пациентов, принявших участие в исследовании по опроснику DN4, наиболее часто были выявлены следующие характеристики: болезненное ощущение холода, покалывание, онемение, ползание мурашек, пониженная чувствительность к покалыванию. Причем данные характеристики чаще были характерны пациентам группы II (болезненное ощущение холода 34%, покалывание 40%, онемение 34%, ползание мурашек 30%, пониженная чувствительность к покалыванию 17%), что соответствовало критериям разделения на группы (рис.).

Разделение пациентов по показателям опросника Pain DETECT, несмотря на средний показатель $5,17 \pm 4,77$ (означающий отсутствие НКБ), было следующим:

- 0–12 баллов – 120 пациентов (нет невропатической боли);
- 12–18 баллов – 27 пациентов (неопределенная невропатическая боль);
- 18–38 баллов (высоко вероятная невропатическая боль) – 3 пациента.

Следовательно, наличие НКБ было выявлено у 30 пациентов с АС.

Пациенты с НКБ по опроснику Pain DETECT достоверно были старше остальных, имели более выраженную интенсивность боли по ВАШ, более высокие баллы по DN4, субклиническую депрессию, а также более высокую активность заболевания и худшие функциональные нарушения (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение пациентов с НКБ+ и НКБ по опроснику Pain DETECT

Параметры	PDetect- (n=120)	PDetect+ (n=30)	P <0,05
Возраст, лет	33,72±9,89	40,21±11,6	0,03
Длит. заболевания, лет	7,52±6,37	9,92±7,89	0,2
DN4, балл	1,25±1,09	3,78±0,97	0,001
ВАШ, балл	4,40±2,06	5,78±2,04	0,02
Hads-тревога, балл	6,31±3,76	8,07±3,19	0,1
Hads-депрессия, балл	4,29±2,57	7,42±3,93	0,001
BASDAI	4,71±2,15	6,38±2,16	0,01
BASFI	3,82±2,75	5,71±2,56	0,02
BASMI	1,50±1,68	4,00±0,00	0,1
EQ-5D	0,36±0,31	0,26±0,31	0,2

Корреляционный анализ (по Спирмену) достоверно показал прямую взаимосвязь возраста пациента и баллов по опросникам невропатической боли ($r=+0,86$ и $r=+0,75$; $p < 0,05$), а также прямую связь с выраженностью тревоги и депрессии ($r=+0,096$ и $r=+0,98$; $p < 0,05$). Поскольку тревога и депрессия влияют на показатели DN4 и Pain Detect, то данную прямую взаимосвязь можно объяснить увеличением эмоционально-аффективных нарушений с длительностью хронического заболевания. Также установлено, что выраженность функциональных нарушений (BASFI) напрямую взаимосвязана с активностью заболевания (BASDAI) ($r=+0,99$; $p < 0,05$). Интенсивности боли по ВАШ достоверно коррелировала с выраженностью невропатической боли по DN4 и Pain Detect ($r=+0,92$ и $r=+0,99$; $p < 0,05$). Однако, по данным корреляционного анализа, активность заболева-

ния и функциональные нарушения не влияли на выраженность невропатического компонента, как и интенсивность боли по ВАШ ($0,37$, $r > 0,05$).

Неврологическое обследование не выявило у пациентов поражения соматосенсорной нервной системы в обеих группах, но у 63 пациентов из 150 при пальпации паравертебральных мышц преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника диагностирован распространенный мышечно-тонический синдром. Оценка чувствительных нарушений в зоне мышечного напряжения выявила гипералгезию (повышенную чувствительность к покалыванию) у 25 человек и была чаще представлена в группе с НКБ+ (56 vs 44%), гипостезию (пониженную чувствительность к покалыванию) у 7 пациентов (5 человек с НКБ+ и 2 НКБ-), аллодинию (болезненное восприятие неболевого стимула) у 5 исследуемых (3 с НКБ+).

Концепция ЦС изучается на различных моделях хронической боли. Показано, что при отдельных заболеваниях она может являться основной причиной развития боли, например, при ФМ, когда источник боли отсутствует. Однако чаще в клинической практике отмечаются overlap-синдромы, когда признаки воспалительной или невропатической боли перекрываются с болью, обусловленной ЦС. Можно выделить подгруппы среди пациентов с хронической болью, имеющих черты ЦС, среди пациентов с болью в спине, остеоартритом, ревматоидным артритом, теннисным локтем, болью в плече и головной болью [19]. ЦС у этих пациентов также может определять ответ на лечение, что побуждает клиницистов определять симптомы ЦС.

В настоящее время основным клиническим инструментом для определения признаков ЦС являются опросники невропатической боли. Эти опросники позволяют зафиксировать наличие и выраженность таких чувствительных феноменов, как онемение, жжение, покалывание, ползание мурашек, аллодиния и т.д. Если у пациента нет в настоящее время или в анамнезе признаков заболевания соматосенсорной нервной системы и эти чувствительные расстройства локализованы вне определенной анатомической зоны, обусловленной этим поражением (анатомически нелогичны), то наличие этих признаков свидетельствует о ЦС.

В исследовании Q. Wu и соавт. [20] был оценен НКБ с помощью опросника Pain DETECT и было показано, что 11 из 17 пациентов с АС имели НКБ. При нейровизуализации у этих пациентов обнаружено истончение серого вещества первичной сомоторной коры, инсулы передней поясной извилины, цингулярной коры и дополнительной моторной зоны и увеличение серого вещества в таламусе и скорлупе. Были показаны корреляции шкалы Pain DETECT с изменениями в сером веществе. Таким образом, было доказано участие в патогенезе хронического болевого синдрома у ряда

пациентов с АС смешанных механизмов: ноцицептивной и ЦС.

В другом исследовании того же автора изучено влияние терапии ингибитором ФНО- α на болевые ощущения, утомляемость и качество жизни, а также результаты МРТ пациентов с АС. Ингибитор ФНО оказывал наибольшее влияние на интенсивность боли, активность заболевания и в меньшей степени на усталость. Кроме того, было показано, что при применении ингибитора ФНО- α уменьшались показатели шкалы Pain DETECT и происходили изменения на МРТ [21]. Эти факты свидетельствуют о взаимосвязи воспалительных изменений с ЦС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные говорят о наличии смешанного характера болевого синдрома у 13% больных по скрининговому опроснику DN4 или 20% по Pain Detect, причем нейропатический компонент боли достоверно чаще встречается у пациентов с более высокой интенсивностью боли по ВАШ и активностью заболевания, клинически выраженной тревогой, депрессией и большими функциональными нарушениями.

Полученные нами данными сопоставимы с результатами Kevser Gok [17], который в своем исследовании показал, что пациенты с НКБ+ имели более высокие интенсивность боли по ВАШ и индекс BASDAI, более выраженную депрессию, тревогу и более низкое качество жизни.

Неврологическое обследование пациентов с АС не выявило поражения соматосенсорной нервной системы, однако наличие нейропатических дескрипторов (болезненное ощущение холода 34%, покалывание 40%, онемение 34%, ползание мурашек 30%, пониженная чувствительность к покалыванию 17%), клинически значимой тревоги ($10,69 \pm 1,97$) позволяет говорить о наличии у этих пациентов (19 человек) боли при ЦС.

Еще одним значимым моментом в понимании смешанного характера боли у ряда больных с АС служит эффективность комплексной терапии с применением препаратов центрального действия – антиконвульсантов. В литературе описаны случаи эффективного лечения антиконвульсантами пациентов с достоверным АС, длительно страдающих от выраженного болевого синдрома, у которых результативность использования базисной терапии, НПВП и наркотических опиоидов была минимальной [22].

Таким образом, наличие признаков ЦС у 13–20% пациентов с АС открывает новые возможности использования комплексной терапии для более эффективного купирования болевого синдрома. Добавление к основному лечению препаратов центрального действия (антиконвульсантов и/или антидепрессантов), возможно, позволит улучшить качество жизни пациента путем уменьшения выраженности болевого синдрома. Клиническое использование препаратов центрального действия в терапии боли при АС носит единичный характер и требует дальнейших клинических исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротаева Т.В., Лапшина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.Л., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6): 657–660. Doi:10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Dean L.E., Jones G.T., MacDonald A.G., Downham C., Sturrock R.D., Macfarlane G.J. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(4): 650. Doi:10.1093/rheumatology/ket387.
3. Бочкова А.Г., Левшакова А.Г. Почему диагноз анкилозирующего спондилита ставится поздно? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009; 3: 19–24.
4. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Лапшина С.А., Мясоутова Л.И., Абдулганиева Д.И. Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита. *Практическая медицина*. 2015; 2(4): 175–180.
5. Miedany Y.E. Treat to target in spondyloarthritis: the time has come. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2015; 10(2): 87–93.
6. Sieper J., Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017; 390(10089): 73–84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. [Epub 2017 Jan 20].
7. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Демина А.Б., Агафонова Е.М., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив*. 2017; 89(5): 33–37. Doi: 10.17116/terarkh201789533-37.
8. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., Listing J., Akkoc N., Brandt J., Braun J., Chou C., Collantes-Estevez E., Dougados M., Huang F., Gu J., Khan M., Kirazli Y., Maksymowich W., Mielants H., Sorensen I., Ozgocmen S., Roussou E., Valle-Onate R., Weber U., Wei J., Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6): 777–83. Doi: 10.1136/ard.2009.108233.
9. Rudwaleit M., Haibel H., Baraliakos X., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., Braun J., Sieper J. The early disease stage in axial spondyloarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthr. Rheum.* 2009; 60(3): 717–27. Doi: 10.1002/art.24483.
10. Jaakkola E., Herzberg I., Laiho K., Barnardo M.C.N.M., Pointon J.J., Kauppi M., Kaarela K., Tuomilehto-Wolf E., Tuomilehto J., Wordsworth B.P., Brown M.A. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(6): 775–80. Doi: 10.1136/ard.2005.041103.

11. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. The global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthr. Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68(9): 1320–31. Doi: 10.1002/acr.22831.
12. Axial Spondyloarthritis: Regulatory Considerations on its use as an Indication for Drug Development. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. 2013. <https://www.fda.gov/80/FDAgov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/ucm366485.htm>.
13. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A., Regel A., Ciurea A., Dagfinrud H., Dougados M., van Gaalen F., Géher P., van der Horst-Bruinsma I., Inman R.D., Jongkees M., Kiltz U., Kvien T.K., Machado P.M., Marzo-Ortega H., Molto A., Navarro-Compàn V., Ozgocmen S., Pimentel-Santos F.M., Reveille J., Rudwaleit M., Sieper J., Sampaio-Barros P., Wiek D., Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(6): 978–91. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
14. Baraliakos X., Regel A., Kiltz U., Menne H.J., Dybowski F., Igelmann M., Kalthoff L., Krause D., Saracbası-Zender E., Schmitz-Bortz E., Braun J. Patients with fibromyalgia rarely fulfil classification criteria for axial spondyloarthritis! *Rheumatol. (Oxford)*. 2018; 57(9): 1541–7. Doi: 10.1093/rheumatology/kex318.
15. Geler-Külcü D., Batıbay S., Öztürk G., Mesci N. The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study *Turk. J. Med. Sci.* 2018; 48: 257–65. Doi:10.3906/sag-1707-147.
16. Choi J.H., Lee S.H., Kim H.R., Lee K.A. Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheum.* PMID 29713968. Doi: 10.1007/s10067-018-4125-z.
17. Gok K., Cengiz G., Erol K., Ozgocmen S. Neuropathic Pain Component in Axial Spondyloarthritis and the Influence on Disease Burden. *J. Clin. Rheum.* 2018; 24(6): 324–7. Doi: 10.1097/RHU.0000000000000711.
18. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria). *Arthr. Rheum.* 1984; 27: 361–8.
19. Nijs J., Torres-Cuenco R., Paul van Wilgen C., Girbés E.L., Struyf F., Roussel N., Van Oosterwijck J., Daenen L., Kuppens K., Vanderweeën L., Hermans L., Beckwée D., Voogt L., Clark J., Moloney N., Meeus M. Applying Modern Pain Neuroscience in Clinical Practice: Criteria for the Classification of Central Sensitization Pain. *Pain Physician.* 2014; 17: 447–57.
20. Wu Q., Inman R.D., Davis K.D. Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis: A Psychophysics and Brain Imaging Study. *Arthr. Rheum.* 2013; 65(6): 1494–503. Doi:10.1002/art.37920.
21. Wu Q., Inman R.D., Davis K.D. Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: differential effects on pain and fatigue and brain correlates. *Pain.* 2015; 156(2): 297–304. Doi:10.1097/01.j.pain.0000460310.71572.16.
22. Kontoangelos K.A., Kouzoupis A.V., Ferentinos P.P., Xynos I.D., Sipsas N.V., Papadimitriou G.N. Pregabalin for opioid-refractory pain in a patient with ankylosing spondylitis. *Case Rep. Psychol.* 2013; 912409-3. Doi:10.1155/2013/912409.

Поступила/Received: 27.10.2018

Принята в печать/Accepted: 14.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Екатерина Сергеевна Филатова, к.м.н., врач-ревматолог, научный сотрудник лаборатории спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А. Тел.: 8 (495) 662-50-40. E-mail: Es-filatova@mail.ru

Шандор Федорович Эрдес, д.м.н., профессор, врач-ревматолог, зав. лабораторией спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А. Тел.: 8 (495) 662-50-40.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina S. Filatova, PhD., rheumatologist, research scientist of the laboratory of spondylitis of «V.A. Nasonova research institute of rheumatology» FSBSI. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoye schosse St. Tel.: +74956625040. E-mail: Es-filatova@mail.ru

Shandor F. Erdes, MD, professor, rheumatologist, head of the laboratory of spondylitis of «V.A. Nasonova research institute of rheumatology» FSBSI. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoye schosse St. Tel.: +74956625040.

© М.И. Удовика, 2018

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ В КОМБИНАЦИИ С ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТОМ И ПЕРОРАЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

М.И. УДОВИКА

ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Ульяновской области», г. Ульяновск



Научные данные последних лет подтверждают эффективность внутрисуставных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в терапии первичного и посттравматического остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС). Ряд клинических исследований, включая рандомизированные, продемонстрировал противовоспалительный и анальгезирующий эффекты внутрисуставных инъекций ГК в форме натриевой соли. Однако широкомасштабных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и переносимости ГК (гиалуроната натрия) в комбинации с хондроитина сульфатом (ХС) для внутрисуставного (в/с) введения не проводилось.

Цель исследования. Оценка эффективности, переносимости и безопасности в/с инъекций комбинированного препарата ГК + ХС у пациентов с первичным и посттравматическим ОА КС.

Материал и методы. В открытое контролируемое рандомизированное одноцентровое клиническое исследование были включены 142 пациента с первичным и/или посттравматическим ОА КС, рандомизированные в 2 группы методом случайных чисел. В первую (основную) группу вошли 72 пациента, находившиеся на амбулаторном лечении и получившие однократную в/с инъекцию комбинированного препарата ГК + ХС (60/90 мг в преднаполненном шприце по 3 мл) в полость КС. В группу сравнения (контроль) были включены 70 пациентов, получавших только пероральную форму симптоматического препарата медленного действия (ХС 1000 мг/сут) в течение 6 мес.

Результаты. При анализе суммарной эффективности в течение 6 мес после однократного в/с введения ГК в комбинации с ХС улучшение или значительное улучшение было отмечено у 89% больных 1-й (основной) группы. Во 2-й группе этот показатель составил только 69%. В 1-й группе значительно более выраженным было снижение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и суммарному индексу WOMAC.

Заключение. ГК (гиалуронат натрия) в комбинации с ХС для в/с введения является эффективным и безопасным препаратом для лечения ОА КС. Препарат обладает отличной переносимостью. Однократное в/с введение этого препарата достоверно уменьшает боль, утреннюю скованность и улучшает функциональную активность суставов на протяжении 6 мес.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуронат натрия, хондроитина сульфат, боль, внутрисуставная инъекция, суммарный индекс WOMAC.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.И. Удовика. Сравнительная эффективность внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия в комбинации с хондроитина сульфатом и пероральных симптоматических препаратов медленного действия у пациентов с первичным и посттравматическим остеоартритом коленных суставов. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;6\[24\]:89-95](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;6[24]:89-95)

COMPARATIVE EFFICIENCY OF INTRASYNOVIAL INJECTIONS OF SODIUM HYALURONATE IN COMBINATION WITH CHONDROITIN SULPHATE AND ORAL SYMPTOMATIC SLOWLY ACTING MEDICAMENTS IN PATIENTS WITH PRIMARY AND POSTTRAUMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS

M.I. UDOVIKA

FGHI «Primary healthcare unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Ulyanovsk region», Ulyanovsk

Scientific data of recent years confirm the efficacy of intraarticular injection of hyaluronic acid-based medicines in the treatment of primary and post-traumatic osteoarthritis (OA) of the knee joints (KJ). A number of clinical studies, including randomized ones, have demonstrated the anti-inflammatory and analgesic effects of intra-articular injections of sodium hyaluronate (GN).

However, large-scale controlled clinical trials to assess the effectiveness and tolerability of GN in combination with chondroitin sulfate (CS) for intraarticular administration were not performed.

Purpose of the study. Evaluation of the efficacy, tolerability and safety of intra-articular injections of the combined GN medicine and cholesterol in patients with primary and post-traumatic OA of KJ.

Material and methods. The open controlled randomized single-center clinical trial included 142 patients with primary and / or post-traumatic OA of KJ. They were randomized into 2 groups using random numbers. The first (main) group included 72 patients who were on outpatient treatment and received a single intra-articular injection of the combined GN medicament and chondroitin sulfate (60/90 mg in a prefilled syringe of 3 ml) into the knee joint cavity. The comparison (control) group included 70 patients who received only the oral form of a symptomatic slow-acting medicine (chondroitin sulfate 1000 mg/ day) for 6 months.

Results. When analyzing the total efficacy within 6 months after a single intrasynovial injection of GN in combination with chondroitin sulfate, an improvement or significant improvement was observed in 89% of patients of the 1st group. In the 2nd group, this figure was only 69%. In the 1st group, pain reduction was significantly more fixed on the visual analogue scale (VAS) and the total WOMAC index.

Conclusion. GN in combination with chondroitin sulfate for intrasynovial injections is an effective and safe medicine for knee joint OA treatment. The medicine has excellent tolerability. A single intra-articular injection of it reliably reduces pain, morning stiffness and improves the functional activity of the joints for 6 months.

Keywords: osteoarthritis, sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, pain, intraarticular injection, total WOMAC index.

The authors claim about the lack of possible conflicts of interests.

For citation: M.I. Udovika. Comparative efficiency of intrasynovial injections of sodium hyaluronate in combination with chondroitin sulfate and oral symptomatic slow-acting medicaments in patients with primary and post-traumatic knee osteoarthritis. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;6\[24\]:89-95](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;6[24]:89-95)

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц. ОА является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного

аппарата, приводящим к потере трудоспособности и невозможности самообслуживания, особенно у пожилых людей. Среди всех пациентов с заболеваниями суставов больные ОА составляют около 80%. Наиболее часто поражаются коленные (нагрузочные) суставы (около 10% населения старше 55 лет).

Сущность патологических процессов, происходящих при ОА, заключается не только в структурных и метаболических нарушениях в суставном хряще, но и в изменении характера синовиальной жидкости. Гиалуроновая кислота (ГК) присутствует в

межклеточном матриксе практически любой ткани организма человека и является основным компонентом соединительной ткани. По химической структуре ГК представляет собой гетерополисахарид (гликозаминогликан), мономером которого является дисахарид, состоящий из D-глюкуронила и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных между собой гликозидными мостиками (до 25 000 дисахаридов в одной линейной молекуле). Уникальные вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости обеспечивают макромолекулы ГК, которая секретируется синовиальной оболочкой в полость сустава. У больных ОА наблюдается снижение концентрации ГК в синовиальной жидкости в 2–3 раза по сравнению со здоровыми людьми и уменьшение размера молекул ГК, что способствует ускорению ее диализа через синовиальную оболочку, уменьшению вязкости синовиальной жидкости, нарушению ее функций и, как следствие, разрушению хряща. Эти данные послужили предпосылкой для использования в терапии ОА препаратов на основе ГК (ее натриевой соли).

Эффективность и безопасность препаратов ГК показана во многих плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в Кохрановском систематическом обзоре (2006), который включал 76 клинических исследований, отмечено достоверно значимое улучшение после внутрисуставного введения ГК по сравнению с плацебо по основным показателям эффективности лечения (боль в покое и при нагрузке – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексы WOMAC, Лекена). Доказано, что ГК оказывает более продолжительный эффект по сравнению с кортикостероидами [1].

Научные данные последних лет подтверждают эффективность внутрисуставных инъекций препаратов ГК в терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов [1–4]. В ряде клинических исследований, включая рандомизированные, продемонстрирован противовоспалительный и анальгезирующий эффекты внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия [2, 3, 4, 10]. Внутрисуставное введение ГК одобрено ведущими международными ревматологическими и ортопедическими организациями [5–7] и рекомендовано пациентам, не отвечающим на нефармакологические методы лечения и простые анальгетики (парацетамол), а также при непереносимости или наличии противопоказаний к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Ежегодно группа производных ГК пополняется новыми препаратами и насчитывает на сегодняшний день более 20 наименований. Внутри группы препараты различаются по молекулярному весу (от 500 до 6000 кДа), концентрации, структуре молекулы (линейная или поперечно сшитая) и режиму введения [2]. Однако широкомасштабных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и переносимости гиалуроната натрия в комбинации с

хондроитина сульфатом для внутрисуставного введения не проводилось.

Цель исследования – оценить эффективность, переносимость и безопасность внутрисуставных инъекций комбинированного препарата ГК и хондроитина сульфата (ХС) у пациентов с первичным и посттравматическим ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В открытом контролируемом рандомизированном одноцентровом клиническом исследовании приняли участие 142 пациента, которые были рандомизированы на 2 группы методом случайных чисел. В первую (основную) группу вошли 72 пациента (53 (74%) женщины и 19 (26%) мужчин, средний возраст $56,18 \pm 8,41$ лет) с первичным и/или посттравматическим ОА КС, находившихся на амбулаторном лечении и получивших однократную внутрисуставную (в/с) инъекцию комбинированного препарата ГК+ХС (гиалуронат натрия 60 мг/3 мл + раствор хондроитина сульфата 90 мг/3 мл в преднаполненном шприце по 3 мл) в полость коленного сустава. В группу сравнения (контроль) были включены 70 пациентов (49 (70 %) женщин и 21 (30 %) мужчины, средний возраст $55,23 \pm 8,44$ лет) с первичным и/или посттравматическим ОА КС, получавших только пероральную форму симптоматического препарата медленного действия (ХС 1000 мг в сутки) в течение 6 мес. Диагноз ОА КС был установлен в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (АКР) 1986 г. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, исходным альгофункциональным показателям и рентгенологической стадии ОА (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. $M \pm SD$

Показатель	Группы пациентов	
	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=70)
Возраст, годы	$56,18 \pm 8,41$	$55,23 \pm 8,44$
Рентгенологическая стадия ОА по классификации Kellgren и Lowrense, n (%):		
I	11 (15)	12 (17)
II	40 (56)	39 (56)
III	21 (29)	19 (27)
Длительность заболевания, годы	$9,92 \pm 4,21$	$9,62 \pm 3,68$
Суммарный счет баллов WOMAC до начала терапии	$1101,67 \pm 95,65$	$1077,15 \pm 95,88$
Боль по ВАШ в покое до начала терапии, мм	$78 \pm 6,26$	$76,38 \pm 7,32$
Боль по ВАШ при ходьбе до начала терапии, мм	$75 \pm 9,31$	$70,38 \pm 8,35$

Критерии включения в исследование:

1. возраст от 18 до 65 лет;
2. наличие первичного и/или посттравматического ОА КС I–III рентгенологической стадии по Kellgren и Lowrence;
3. боль при движениях или в покое ≥ 50 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
4. суммарный счет баллов WOMAC ≥ 1000 мм;
5. отсутствие противопоказаний к внутрисуставному введению препарата;
6. отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек;
7. отсутствие анамнестических указаний на непереносимость применяемых в исследовании препаратов;
8. подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии исключения:

1. применение симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) в течение последних 3 мес;
2. IV рентгенологическая стадия ОА КС;
3. язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
4. наличие у пациента, помимо первичного или посттравматического ОА, воспалительной артропатии или системного заболевания соединительной ткани;
5. инсулинозависимый сахарный диабет или сахарный диабет 2 типа в фазе декомпенсации;
6. в/с введение глюкокортикоидов в течение предшествующего исследованию месяца;
7. применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия;
8. наличие активного вторичного синовита (с учетом данных ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов до включения в исследование).

Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. (с изменениями и дополнениями на 2008 г.) и принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

До включения в исследование всем пациентам выполнялась рентгенография коленных суставов по методике Buckland–Wright в условиях весовой нагрузки в прямой проекции, УЗИ коленных суставов для выявления субклинического синовита, оценки менисков и толщины хрящей, также оценивались нарушения анатомической структуры скелета, проводилось лабораторное обследование (клинический анализ крови + свертываемость, клинический анализ мочи, биохимическое исследование крови) и электрокардиография (ЭКГ).

У пациентов обеих групп было 3 визита к врачу-ревматологу.

Визит 1 (включение в исследование):

1. подписание информированного согласия;
2. заполнение пациентом опросника о текущей и предшествующей лекарственной терапии;
3. оценка пациентом боли в покое и при движениях по ВАШ;
4. заполнение пациентом опросников оценки функциональной способности WOMAC;
5. физикальный осмотр пациента врачом;
6. проверка соответствия критериев включения в исследование;
7. в/с инъекция комбинированного препарата ГК + ХС (гиалуронат натрия 60 мг/3 мл + раствор хондроитина сульфата 90 мг/3 мл в преднаполненном шприце по 3 мл) в полость коленного сустава в асептических условиях пациентам основной группы;
8. оценка нежелательных явлений (НЯ) терапии непосредственно после однократного в/с введения ГК + ХС.

Визит 2 (через 3 мес с момента визита 1):

1. заполнение пациентом опросника о текущей лекарственной терапии;
2. оценка пациентом боли в покое и при движениях по ВАШ;
3. заполнение пациентом опросника WOMAC;
4. физикальный осмотр пациента врачом;
5. оценка НЯ терапии;
6. оценка проводимой терапии (мнение пациента и врача).

Визит 3 (через 6 мес с момента визита 1):

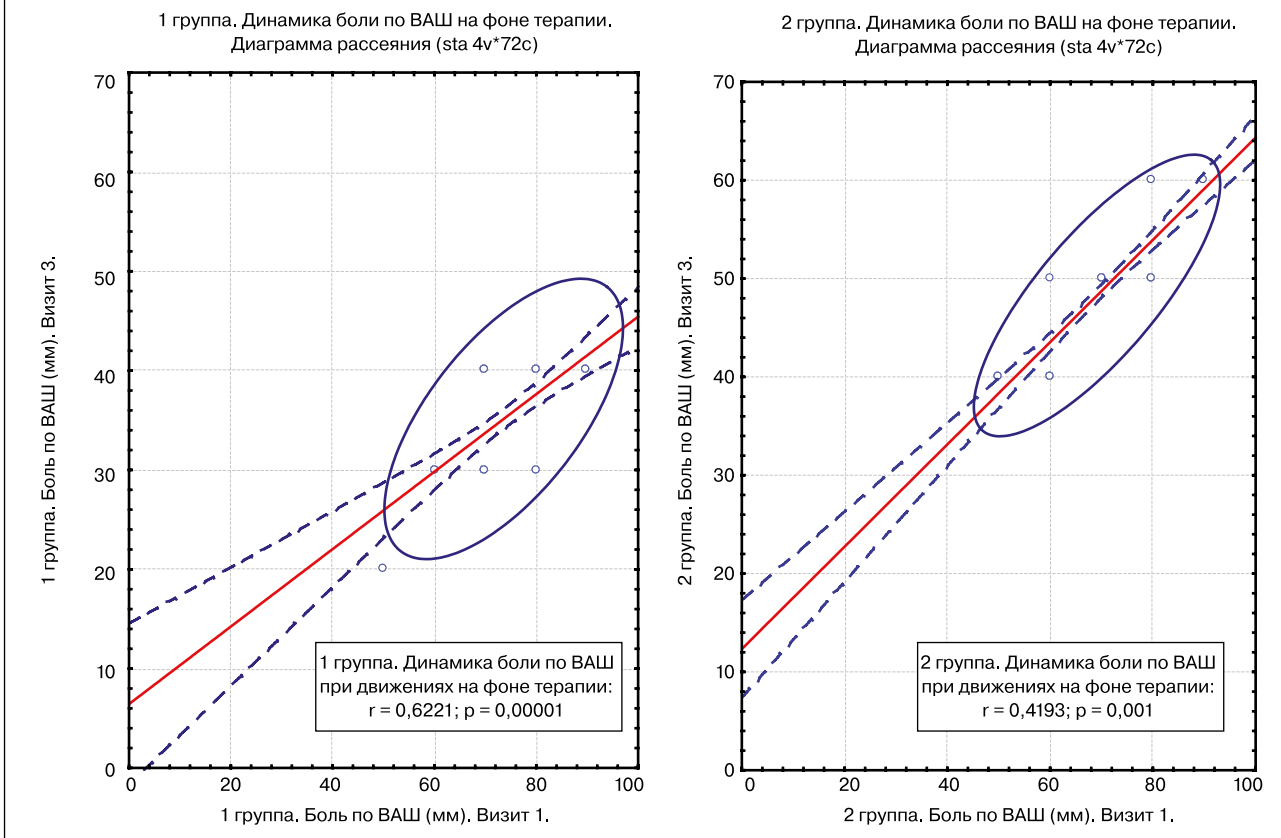
1. заполнение пациентом опросника о текущей лекарственной терапии;
2. оценка пациентом боли в покое и при движениях по ВАШ;
3. заполнение пациентом опросника WOMAC;
4. физикальный осмотр пациента врачом;
5. оценка проводимой терапии (мнение пациента и врача).

Оценка результатов лечения проводилась по следующим критериям:

1. снижение интенсивности боли при движениях по ВАШ на 2 и 3 визитах по сравнению с 1 визитом не менее чем на 20% по сравнению с исходными данными;
2. улучшение показателей функциональной способности (снижение суммарного счета баллов WOMAC) на 2 и 3 визитах по сравнению с 1 визитом не менее чем на 20% по сравнению с исходными данными;
3. количество и характер НЯ терапии.

Для купирования боли пациентам обеих групп на протяжении всего клинического наблюдения было разрешено применение селективного ингибитора циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) мелоксикама перорально в суточной дозе, не превышающей 15 мг, в режиме «по потребности».

Рис. 1. Динамика боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при ходьбе на фоне терапии (мм)



Для определения эффективности проводимой терапии использовался индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – опросник, разработанный для самостоятельной оценки больным специфических для ОА симптомов (боли, тугоподвижности) и ограничения функции суставов нижних конечностей. Индекс WOMAC – высокоинформативный показатель, который широко используется для определения эффективности медикаментозного и немедикаментозного (хирургического, физиотерапевтического) лечения ОА [8]. Оценка суммарного индекса WOMAC выявила корреляцию между рентгенологической стадией ОА и ограничением амплитуды движений в коленных суставах, а также значительные ролевые ограничения дома и на работе у больных с более выраженными симптомами и функциональной недостаточностью.

Интенсивность боли в покое и при движениях оценивалась по ВАШ от 0 до 100 мм.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA base 6.0. Применялись методы описательной статистики, для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения диапазонов значений нескольких переменных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения (M

\pm SD). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После однократной в/с инъекции ГК + ХС в полость коленного сустава пациентам основной группы ко 2 визиту было достигнуто статистически значимое снижение интенсивности боли при движениях по ВАШ: с $73,61 \pm 9,24$ до $46,67 \pm 7,79$ мм ($p = 0,0014$). В группе сравнения на 2 визите динамика боли по ВАШ при движениях была чуть менее выраженной: с $69,14 \pm 9,44$ до $48,80 \pm 6,22$ мм ($p = 0,01$).

К концу исследования (3 визит) разница в динамике боли по ВАШ при движениях существенно увеличилась у пациентов 1-й группы с $73,61 \pm 9,24$ до $35,14 \pm 5,56$ мм ($r = 0,6221$; $p = 0,00001$), в то время как у пациентов группы сравнения, получавших только пероральную форму ХС, интенсивность боли по ВАШ сохранялась на прежнем уровне: с $69,14 \pm 9,44$ мм на 1 визите до $48,29 \pm 5,64$ мм на 3 визите ($r = 0,4193$; $p = 0,001$) (рис. 1).

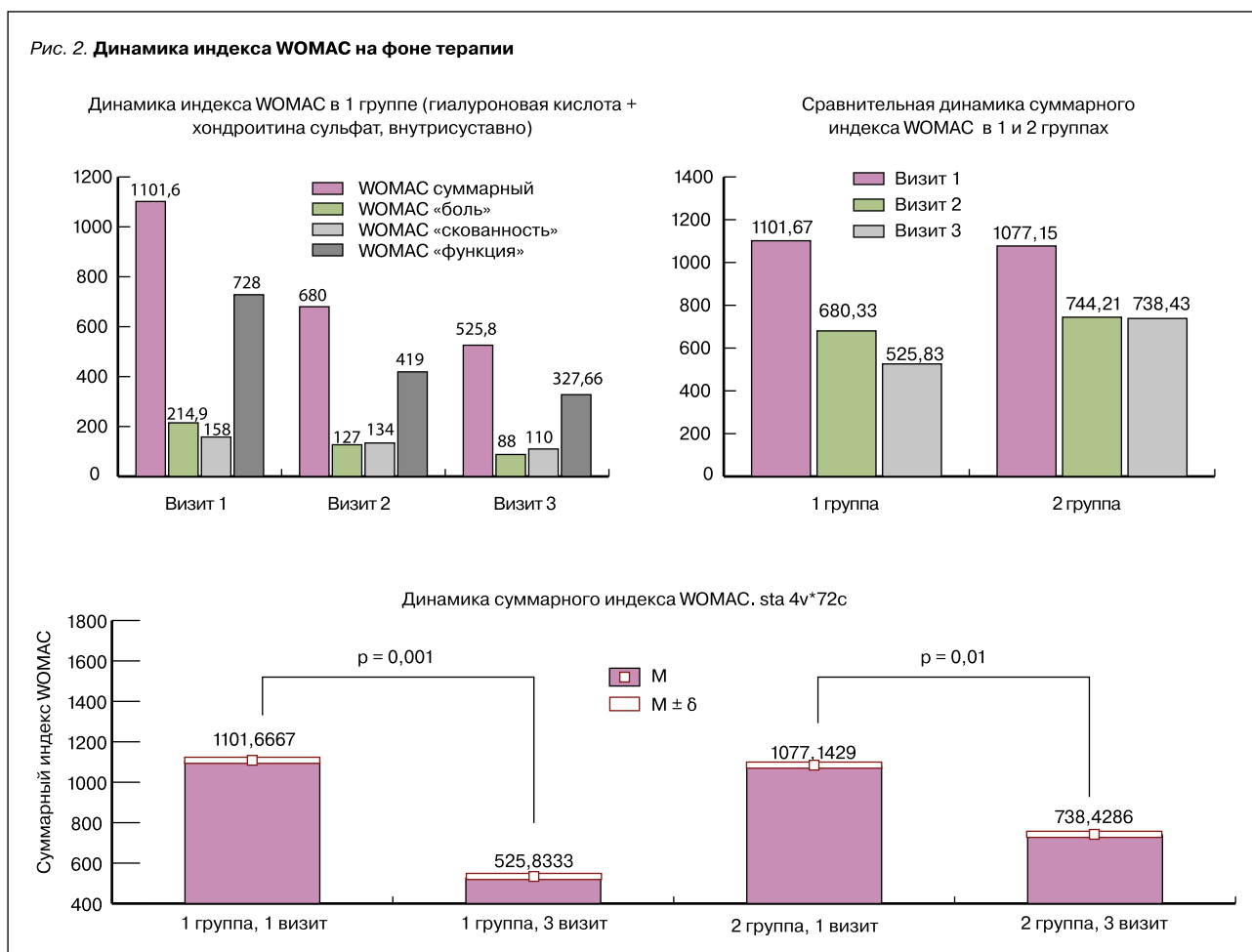
В обеих группах отмечена положительная динамика индекса WOMAC на фоне терапии. Более выраженное статистически значимое снижение суммарного балла WOMAC, а также по шкалам «боль» и «скованность» к концу исследования было

Таблица 2. Сравнительная динамика индекса WOMAC на фоне терапии в 1 и 2 группах. М ± SD (мм)

Визит №	Шкала WOMAC «Боль»			Шкала WOMAC «Скованность»			Шкала WOMAC «Функция»			Суммарный счет баллов WOMAC		
	1 группа	2 группа	p*	1 группа	2 группа	p*	1 группа	2 группа	p*	1 группа	2 группа	p*
1	214,91 ± 27,23	197,77 ± 26,29	0,69	158,21 ± 11,19	145,26 ± 12,31	0,52	728,54 ± 37,14	734,11 ± 39,21	0,7	1101,66 ± 95,65	1077,14 ± 96,88	0,7
2	127,12 ± 19,33	149,81 ± 21,24	0,04	134,17 ± 10,33	143,18 ± 12,29	>0,05	419,04 ± 25,18	451,22 ± 27,52	0,04	680,33 ± 34,21	744,21 ± 29,43	>0,05
3	88,09 ± 9,11	123,10 ± 11,45	0,001	110,08 ± 7,11	149,15 ± 8,12	0,01	327,66 ± 14,07	466,18 ± 12,81	0,001	525,83 ± 103,51	738,43 ± 90,77	0,01

p* – статистическая значимость различий между группами.

Рис. 2. Динамика индекса WOMAC на фоне терапии



отмечено у пациентов основной группы: снижение суммарного счета баллов WOMAC с $1101,66 \pm 95,65$ до $525,83 \pm 103,51$ мм ($p=0,001$). В группе контроля динамика суммарного счета баллов WOMAC к 6 мес наблюдения составила с $1077,14 \pm 96,88$ до $738,43 \pm 90,77$ мм ($p=0,01$) (табл. 2; рис. 2).

Никто из участников не выбыл из исследования до его окончания. Оценка эффективности терапии препарата ГК + ХС пациентом и врачом была высокой. На втором визите ответы «значительное улучшение» и «улучшение» в 1-й группе дали 52 пациента (72%), в контрольной группе улуч-

шение было отмечено у 35 пациентов (50%). При анализе суммарной эффективности в течение 6 мес после однократного в/с введения ГК+ХС улучшение или значительное улучшение было отмечено у 64 пациентов (89%) в 1 группе. Во 2-й группе оценка терапии пероральным ХС в течение 6 мес была представлена следующим образом: «значительное улучшение» состояния у 15 пациентов (21%), «улучшение» у 34 пациентов (48%), «без существенной динамики» у 21 пациентов (30%).

Снижение выраженности основных симптомов ОА позволило постепенно уменьшить потребность

в НПВП у больных в 1-й группе. Через 3 мес наблюдения суточная потребность в НПВП сократилась более чем у 75% больных, а к концу исследования — у 80%; 20% больных смогли полностью отказаться от приема НПВП. НЯ терапии, связанных с введением ГК+ХС в коленные суставы, не наблюдалось; пациенты отмечали лишь кратковременное ощущение распирания в момент в/с введения препарата.

ХС, входящий в состав комбинированного препарата для в/с введения (гиалуронат натрия 60 мг + ХС 90 мг в преднаполненном шприце по 3 мл), способствует натуральному «сшиванию» нитей ГК, что увеличивает молекулярную массу молекулы до 3 000 000 Дальтон и повышает вязкость раствора для достижения более длительного лечебного эффекта, сокращает сроки реабилитации после травмы и дает возможность отсрочить эндопротезирование у пациентов с первичным и посттравматическим ОА КС [9].

ВЫВОДЫ

1. При анализе суммарной эффективности в течение 6 мес после однократного внутрисуставного введения ГК (гиалуроната натрия) в комбинации с ХС улучше-

ние или значительное улучшение было отмечено у 87% больных в 1-й (основной) группе исследования.

2. НЯ, связанных с внутрисуставным введением ГК в комбинации с ХС в коленные суставы, не наблюдалось.

3. ГК в комбинации с ХС для в/с введения (гиалуронат натрия 60 мг + хондроитина сульфат 90 мг в преднаполненном шприце по 3 мл) является эффективным и безопасным препаратом для лечения ОА коленных суставов. Препарат обладает отличной переносимостью. Однократное в/с введение препарата достоверно уменьшает боль, утреннюю скованность и улучшает функциональную активность суставов на протяжении 6 мес.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Зайцева Е.М., Кашеварова Н.Г., Цветкова Е.С., Меньшикова И.В., Шмидт Е.И., Денисов Л.Н. Результаты многоцентрового годового исследования препарата Дьюралан. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия, 2011, № 1. С. 50–57.
2. Jennifer M., Abbey Thomas and Craig R. Denegar. Knee osteoarthritis: Should your patient opt for hyaluronic acid injection? A meta-analysis of hyaluronic acid's effects on pain, stiffness, and disability. The Journal of family practice. Vol. 55. № 8. 2006. P. 669–75.
3. Васькова Н.В., Лесняк О.М. Сравнительная эффективность локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы (результаты двойного слепого рандомизированного исследования). Остеопороз и остеопатии, 2014, № 2. С. 16–21.
4. Шмидт Е.И., Белозерова И.В. Сравнительная эффективность и переносимость неомыляемых соединений авокадо/соевых бобов и их сочетания с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Клиницист, 2014, № 1. С. 82–86.
5. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task Force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (escisit). Ann Rheum dis. 2003; 62: 1145–55.
6. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis cartilage. 2008 Feb; 16(2): 137–62.
7. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. American college of Rheumatology 2012. Recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis care & Research. April 2012; vol. 64. no. 4: 465–74.
8. McGrory B.J., Harris W.H. Can the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index be used to evaluate different hip joints in the same patient? Journal of Arthroplasty. 1996. № 11. P. 841–44.
9. Rivera F. et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2016 Mar; 17(1): 27–33.
10. Долгова Е.А., Заигрова Н.К., Ракица Д.Р. Сравнительная оценка эффективности препаратов хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2012, №1. С. 97–101.

Поступила/Received: 01.10.2018

Принята в печать/Accepted: 10.10.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Мая Ивановна Удовика, врач-ревматолог высшей категории, член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), член Ассоциации ревматологов России (АРР), член Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП), ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Ульяновской области» г. Ульяновск. E-mail: mayaud@rambler.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Maya I. Udovika, a high level certified rheumatologist, a member of the Russian scientific medical society of physicians (RNMOT), a member of the Association of rheumatology of Russia (ARR), a member of the Russian association for osteoporosis (RAOP), FGHI «Primary healthcare unit of the Ministry of Internal affairs of Russia in Ulyanovsk region». Ulyanovsk. E-mail: mayaud@rambler.ru

© В.В. Евдокимов, Е.В. Коваленко, А.Г. Евдокимова, Н.Ю. Клевцова, Е.Ю. Ющук, К.И. Теблов, 2018

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.В. ЕВДОКИМОВ¹, Е.В. КОВАЛЕНКО¹, А.Г. ЕВДОКИМОВА¹, Н.Ю. КЛЕВЦОВА², Е.Ю. ЮЩУК¹, К.И. ТЕБЛОВ¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России²Московский областной перинатальный центр, г. Балашиха

По мнению ряда авторов, сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводит к синдрому взаимногоотягощения и требует особого подхода к лечению этой кардиопульмональной патологии, конечным этапом которой является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Цель исследования** – оценка клинического статуса, качества жизни, изменений тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови при ХСН II–III функционального класса (ФК) у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ II–III степени и возможности их коррекции. **Материал и методы.** Были обследованы 158 больных: 128 (78,8%) мужчин и 30 (21,2%) женщин. Больные 1-й группы в дополнение к базовой терапии получали эналаприл и небиволол, пациенты 2-й группы – небиволол и лозартан, пациенты 3-й группы – стандартную терапию ХСН без добавления небиволола. **Результаты.** У больных всех групп на фоне проводимой комплексной терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени одышки, увеличении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни. При этом в 1-й и 2-й группах отмечалось достоверно более выраженное уменьшение частоты (-47,1 и -46,9 против -29,9%) и общей длительности (-45,2 и -47,1 против -34,8%) эпизодов ишемии по сравнению с контрольной группой. Также к концу наблюдения во всех группах произошло достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов, которое было более выраженным в 1-й и 2-й группах. **Заключение.** У больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ II–III стадий прием небиволола в сочетании с эналаприлом или лозартаном в равной степени улучшает качество жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает частоту и продолжительность безболевого ишемии, приводит к нормализации суточного профиля артериального давления, способствует улучшению агрегационной активности тромбоцитов, реологических свойств крови и липидного обмена.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, агрегация тромбоцитов, вязкость крови, небиволол, эналаприл, лозартан.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Евдокимов, Е.В. Коваленко, А.Г. Евдокимова, Н.Ю. Клевцова, Е.Ю. Ющук, К.И. Теблов. Функциональное состояние тромбоцитов и реологических свойств крови у больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:96-105](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:96-105)

FUNCTIONAL CONDITION OF PLATELETS AND BLOOD RHEOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH CARDIOPULMONARY PATHOLOGY

V.V. EVDOKIMOV¹, E.V. KOVALENKO¹, A.G. EVDOKIMOV¹, N.YU. KLEVTSOVA², E.YU. YUSHCHUK³, K.I. TEBLOEV¹

¹Department of hospital therapy No. 2 of the General Medicine Faculty of «A.I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry» FSAEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia

²Moscow regional perinatal center (Moscow region, Balashikha)

³Department of clinical functional diagnostics of the general medicine faculty of «A.I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry» FSAEI HE of the Ministry of Healthcare of Russia

According to the opinion of some authors, the combination of ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) leads to the syndrome of mutual complication and requires a special approach to the treatment of this cardiopulmonary pathology, the final stage of which is the development of chronic heart failure (CHF). The purpose of the study is to estimate the clinical status, quality of life, changes in platelet chain of hemostasis and blood rheological properties in case of CHF II-III functional class (FC) in ischemic heart disease patients in combination with COPD II-III degree and the possibility of their correction. **Material and methods.** 158 patients were examined – 128 (78,8%) men and 30 (21,2%) women. Patients of the 1st group received enalapril and nebivolol in addition to the baseline therapy, patients of the 2nd group received nebivolol and losartan, patients of the 3rd group received standard CHF therapy without nebivolol addition. **Results.** In patients of all groups, on the phone of the combined therapy, one could see an improvement in the clinical course of the disease, quality of life, which was expressed in decrease of FC CHF, degree of dyspnea, increase of exercise tolerance and life quality improvement. At the same time, in the 1st and 2nd groups there was a significantly more expressed decrease in the frequency [-47.1% and -46.9% against -29.9%] and the total duration [-45.2% and -47.1 % vs. -34.8%] of ischemia episodes compared with the control group. Also, by the end of the observation, there was a significant decrease in platelet aggregation activity in all groups, which was more expressed in the first and second groups. **Conclusion.** In patients with CHF of ischemic genesis in combination with COPD stage II-III, the intake of nebivolol in combination with enalapril or losartan in equally doses improves the quality of life, increases exercise tolerance, reduces the frequency and duration of painless ischemia, leads to normalization of the daily blood pressure profile, improves platelet aggregation activity, blood rheological properties and lipid metabolism.

Key words: chronic heart failure, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, platelet aggregation, blood viscosity, nebivolol, enalapril, losartan.

97

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: V.V. Evdokimov, E.V. Kovalenko, A.G. Evdokimov, N.Yu. Klevtsova, E.Yu. Yushchuk, K.I. Tebloev. Functional condition of platelets and blood rheology in patients with chronic heart failure with cardiopulmonary pathology. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:96-105](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:96-105)

В последние годы клинические наблюдения показали, что чаще всего врачам на практике приходится сталкиваться не с отдельными нозологиями, а с их сочетанием. Согласно эпидемиологическим исследованиям, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в структуре заболеваний старших возрастных групп составляют 60%, причем число больных неуклонно возрастает [1–3].

В развитии ИБС и ХОБЛ важную роль играют общие факторы риска, такие как курение, отсутствие здорового образа жизни, возраст, повышенный уровень холестерина, артериальная гипертензия, ожирение, плохая экологическая обстановка, а также системное воспаление, оксидативный стресс и коагулопатия. Хорошо изучена роль воспаления в развитии атеросклероза. Повышение уровня высокочувствительной фракции С-реактивного белка (СРБ), основного маркера воспаления, способствует повышению риска развития атеросклероза, ИБС и возрастанию бронхиального сопротивления

[4, 5]. Кроме того, активация иммунных клеток в атеросклеротической бляшке коронарных сосудов способствует усилению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α , интерферон γ), повышению числа лейкоцитов, уровней фибриногена и СРБ, что также может приводить к воспалению в бронхах при ХОБЛ [6].

По мнению ряда авторов, сочетание ИБС и ХОБЛ приводит к синдрому взаимногоотягощения и требует особого подхода при лечении этой кардиопульмональной патологии, чьим конечным этапом становится развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), при которой смертность составляет более 50% [7–9]. Кроме того, прогрессирование гипоксемии повышает активность симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), способствует развитию эндотелиальной дисфункции, нарастанию легочной гипертензии, что, наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов, приводит к

тромбообразованию и нарушению реологических свойств крови, которые, в свою очередь, влияют на неблагоприятный прогноз больных ХСН с кардиопульмональной патологией [10–13].

Лечение ХСН, ИБС и ХОБЛ по отдельности рассматривалось во многих крупных международных исследованиях (CONSENSUS, SOLVD, CIBIS-2, 3, MERIFT-HF, SENIORS, ISSIS-4, CEISSIS-3 и др.). Современная терапия ХОБЛ основывается на рекомендациях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и предполагает использование ингаляционных бронходилататоров длительного действия, ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинации с целью стабилизации и предупреждения декомпенсации заболевания.

При ведении больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в соответствии с принципами доказательной медицины применяется базисная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартанами, β -адреноблокаторами, блокаторами минералокортикоидных рецепторов, а также по потребности диуретиками и сердечными гликозидами. Особых рекомендаций по ведению больных ХСН и кардиореспираторной патологией в настоящее время нет.

К сожалению, в современной литературе нет убедительных данных о влиянии β -адреноблокаторов и блокаторов РААС на состояние тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. Поэтому изучение этого вопроса представляется актуальным.

Цель настоящего исследования – оценка клинического статуса, качества жизни, изменений тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови при ХСН II–III функциональных классов (ФК) у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ II–III степеней и возможности их коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были включены мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет, имеющие ХСН II–III ФК на фоне ИБС и постинфарктного кардиосклероза, страдающие ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (в соответствии с GOLD-2013) с дыхательной недостаточностью I–II степеней. Легочный процесс был вне обострения. ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у всех больных составляла менее 45%.

Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов NYHA (New York Heart Association) и национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (2013).

Диагноз ХОБЛ ставился на основании рекомендаций международной программы GOLD (2013) и

отечественных стандартов по диагностике и лечению больных ХОБЛ (2013) [14, 15].

Количественную оценку выраженности дыхательной недостаточности определяли с помощью шкалы диспноэ MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модификации шкалы Флетчера.

В исследование не включались пациенты с ХСН IV ФК по NYHA, дыхательной недостаточностью III ст., острым инфарктом миокарда в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование, с врожденными или приобретенными пороками сердца, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.), артериальной гипертензией (АГ) 3-й степени, обострением ХОБЛ, бронхиальной астмой без формирования ХОБЛ, стенозом почечных артерий, выраженными нарушениями функции печени и почек.

Всего были обследованы 158 больных, из них 128 (78,8%) мужчин и 30 (21,2%) женщин. Средний возраст составил $63,5 \pm 4,8$ года, средний балл одышки по шкале MRS – $1,9 \pm 0,4$, средний функциональный класс ХСН – $2,6 \pm 0,8$. Курильщиками были 125 (79%) больных, стенокардию II–III ФК определили у 43 (27,2%) пациентов. Сердечные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии получали 52 (33%) больных, ИГКС в стабильно низких дозах применяли 36 (23%) пациентов.

На первом этапе исследования, проходившем в условиях стационара, проводили терапию, направленную на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение отеков и одышки, достижение положительного диуреза и появление возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии. Затем после подписания информированного согласия пациентов случайным образом распределяли в 3 группы.

Больные всех групп наблюдения получали базисную терапию ХСН с использованием диуретиков, пролонгированных нитратов, дезагрегантов (по показаниям), сердечных гликозидов (при наличии тахисистолической формы мерцательной аритмии) и базисную терапию ХОБЛ с применением тиотропиума бромида 18 мкг/сут однократно через ингалятор Handihaler и ИГКС в стабильно низкой дозе, по меньшей мере в течение 3 мес, предшествовавших исследованию.

В 1-ю группу вошли 60 пациентов (48 мужчин, 12 женщин), средний возраст составил $64,4 \pm 3,3$ года, из них 81% были курильщиками. Больные этой группы в дополнение к указанной терапии получали ИАПФ эналаприл (Берлиприл) и β -адреноблокатор небиволол (Небилет). Средняя доза эналаприла составила $8,1 \pm 1,8$ мг/сут, небиволола – $4,4 \pm 1,3$ мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 22 (36,7%) больным с тахисисто-

лической формой мерцательной аритмии в дозе 250 мкг/сут 5 дней в неделю. Стенокардия II–III ФК была определена у 21 (35%) больного, АГ I–II степени – у 42 (70%) больных. ИГКС в низких дозах получали 13 (22%) пациентов.

2-я группа состояла из 40 больных (30 мужчин, 10 женщин), средний возраст пациентов составил $63,7 \pm 4,2$ года, из них 79,7% были курильщиками. Все пациенты этой группы получали небиволол в средней дозе $4,5 \pm 1,1$ мг/сут и антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан (Козаар) в средней дозе $44,5 \pm 3,5$ мг/сут. Дигоксин в дозе 250 мкг/сут 5 дней в неделю назначался 13 (32,5%) пациентам с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 13 (32,5%) человек, АГ I–II степени была у 30 (75%) больных. ИГКС применяли 10 (25%) пациентов.

В 3-ю группу были включены 58 человек (50 мужчин, 8 женщин) в среднем возрасте $62,9 \pm 4,2$ года, из которых курильщиками были 45 (77,6%) человек. Они получали стандартную терапию ХСН без добавления небиволола, средняя доза эналаприла составила $12,4 \pm 2,4$ мг/сут. Необходимость в применении дигоксина была у 17 (29,3%) больных. Стенокардия II–III ФК была установлена у 20 (34,5%) пациентов, АГ I–II степени – у 43 (74%) человек. ИГКС получали 13 (22,4%) больных.

Таким образом, группы наблюдения исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

Подбор дозы изучаемых препаратов проводился методом титрования. Так, небиволол назначали в условиях стационара в начальной дозе 1,25 мг/сут под тщательным контролем клинического состояния больного, показателей функции внешнего дыхания. Этапы титрования составляли 2 нед. Целевой была доза 5 мг/сут. Эналаприл назначали по 2,5 мг/сут 2 раза в сутки (в случае исходной артериальной гипотонии начальная доза была снижена до 1,25 мг/сут). При этом оценивалась динамика клинического состояния больных с учетом уровня артериального давления (АД) и суточного диуреза. В процессе титрования достигалась наибольшая переносимая доза; при этом целевой была доза 20 мг/сут. Подбор дозы лозартана также проводился в стационарных условиях методом титрования: начальная доза составила 12,5 мг/сут, целевая – 50 мг/сут.

В ходе титрования дозы препаратов удваивались каждые 2 нед после клинического осмотра больных. При этом учитывалась динамика самочувствия пациентов за истекший период, выраженность одышки, слабости, утомляемости, суточный диурез, кратность приема диуретиков, появление или нарастание отеков, масса тела больного, динамика уровня АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и т.д. Во время подбора дозы препаратов контрольные явки больных после выписки из ста-

ционара назначались каждые 2 нед, в дальнейшем 1 раз в месяц.

Больные наблюдались в течение 6 мес. После окончания исследования пациенты, нуждавшиеся в госпитализации, проходили обследование в стационаре, остальные – в амбулаторных условиях.

Всем больным было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии проводили по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругам кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния были определение ФК ХСН (по NYHA), степени выраженности одышки (по MRS) и ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника Миннесотского университета MLHFQ (Minnesota Livingwith Heart Failure Questionnaire) для больных ХСН, шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю.) и анкеты госпиталя святого Георгия SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire). Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда, степени легочной гипертензии оценивали посредством ЭхоКГ на аппарате Voluson 730 Expert (США) с применением доплерографии по стандартной методике.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялось число и продолжительность эпизодов ББИМ до включения больных в исследование и через 6 мес терапии. В качестве признаков ББИМ рассматривалась депрессия или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин (Лупанов В.П., 2002).

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на спирометре открытого типа SPIROUSB, работающем с компьютерной программой Spida5 по стандартной методике.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза проводили на фотоэлектроколориметре РФК-2МП по методу Born в модификации В.Г. Лычева с вычислением суммирующего индекса по Ховарду (Howard M.A., 1973). В процессе исследования определяли спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали аденозинфосфат (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ.

Вязкость крови (Вкр.) определяли с помощью вискозиметра ротационного типа – анализатора

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения (n=158)

Параметры	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Возраст, лет	64,4±3,3	63,7±4,2	62,9±4,2
Мужчины/Женщины	48/12	30/10	50/8
Курильщики, n (%)	48 (80)	31 (77,5)	45 (75,9)
Индекс курящего человека, пачко-лет	17,5±4,5	18,3±4,9	16,7±6,3
ХСН II ФК, n (%)	38 (63)	24 (60)	37 (63,7)
ХСН III ФК, n (%)	22 (37)	16 (40)	21 (36,3)
Средняя величина ФК	2,7±0,5	2,6±0,4	2,6±0,5
Одышка I степени, n (%)	21 (35)	14 (35)	21 (36,2)
Одышка II степени, n (%)	39 (65)	26 (65)	37 (63,8)
Средняя величина одышки	1,9±0,5	1,8±0,4	1,9±0,3
Мерцательная аритмия, n (%)	22 (36,7)	14 (35)	20 (34,5)
Стенокардия II ФК, n (%)	14 (23,3)	9 (22,5)	13 (22,4)
Стенокардия III ФК, n (%)	7 (11,7)	4 (10)	7(12,1)
Прием ИГКС, n (%)	13 (21,7)	10 (25)	13 (22,4)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	314±35	322±38	318±47
Средний балл по MLHFQ	57,6±6,2	58,3±5,1	57,7±5,3
Средний балл по SGRQ	68,6±5,4	70,2±6,4	71,1±5,2
ХОБЛ II стадии, n (%)	35 (58)	24 (60)	36 (62)
ХОБЛ III стадии, n (%)	25 (42)	16 (40)	22 (38)
Длительность ХСН, лет	28,3±6,8	30,5±5,7	29,1±4,6
ФВ ЛЖ, %	36,2±4,2	37,2±1,9	37,1±4,1
ШОКС	6,6±1,1	6,8±1,2	6,7±1,4

крови реологического АКР-2 (МП «Комад», Россия) путем центрифугирования при различных скоростях сдвига (20, 100, 200 об./с) Измерение вязкости плазмы (Впл.) проводилось аналогично измерению Вкр.

Липидный спектр крови исследовался ферментативным методом с использованием реактивов фирмы Boehinger-Mannheim.

Статистическая обработка данных делалась с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Применялся модуль описательной статистики: средние арифметические показатели, стандартные отклонения и др.; модуль непараметрического статистического анализа с использованием критериев Манна–Уитни, Вилкоксона. За величину значимости различий было принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 158 больных ХСН II–III ФК с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, имевших снижение ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, в сочетании с ХОБЛ II–III стадии (GOLD, 2013).

Клиническая характеристика групп наблюдения представлена в *табл. 1*.

У больных всех групп на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени выраженности одышки, увеличении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни больных.

При сравнении динамики средней величины ФК ХСН как интегрального показателя улучшения клинического состояния больных ХСН с кардиопульмональной патологией, а также среднего балла одышки по шкале MRS, качества жизни, согласно опроснику MLHFQ, по шкале ШОКС и результатам ТШХ, статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах наблюдения получено не было ($p > 0,05$), кроме оценки качества жизни по SGRQ, где $p_{1-2} < 0,05$. Различия между изменениями во 2-й и 3-й группах (контрольной и не получавшей небиволола) по большинству исследуемых клинических показателей носили достоверный характер, что указывает на повышение эффектив-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных ХСН II–III на фоне различных схем комплексной терапии (Δ, %)

Параметры	1-я группа (n=60) эналаприл+небиволол	2-я группа (n=40) небиволол+лозартан	3-я группа (n=58) эналаприл	P ₁₋₂	P ₂₋₃
	1	2	3		
Средняя величина ФК ХСН	-25,9**	-26,5**	-20,4**	>0,05	<0,05
Средний балл по шкале одышки MRS	-21,3*	-23,5*	-15,3*	>0,05	<0,05
ТШХ, м	+38,9**	+37,8**	+276*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-39,8**	-44,2**	-31,6*	>0,05	<0,05
Средний балл по шкале ШОКС	-46,0**	-48,1**	-35,4*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-8,8*	-12,2*	-11,8*	<0,05	>0,05

Примечание. * – p < 0,05, ** – p < 0,01 – достоверность различий относительно исходных показаний.

Таблица 3. Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных ХСН

Параметры	1-я группа (n=60) эналаприл + небиволол	2-я группа (n=40) небиволол + лозартан	3-я группа (n=58) эналаприл
Среднесуточные САД/ДАД, мм рт.ст.	142,5/81,7±15,1/12,4	138,3/82,5±14,3/10,8	139,7/82,2±14,9/11,4
Временной гипертонический индекс САД/ДАД, %	64,6/53,3±17,3/8,4	63,2/48,5±21,2/12,4	59,7/47,8±19,3/12,5
Вариабельность САД/ДАД, мм рт.ст.	14,1/12,2±2,5/2,3	13,7/9,1±2,8/2,6	11,8/8,6±2,6/2,7
Суточный индекс САД/ДАД, %	3,9/3,2±2,3/0,8	4,4/3,8±2,9/3,2	3,9/3,3±3,4/3,1
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	87,4±8,6	84,9±4,1	86,0±3,2
Пациенты с ББИМ, n (%)	38 (63)	22 (55)	33 (57)
Число эпизодов ББИМ, %	14,7±7,5	15,8±6,2	16,9±5,4
Длительность ББИМ, мин	37,1±11,2	36,7±15,2	38,4±16,3

Примечание. СМАД – суточное мониторирование АД.

ности лечения при включении в схему терапии небиволола с эналаприлом или лозартаном. Что касается сравнения динамики показателей среднего балла качества жизни по SGRQ, то в данном случае существенных различий не наблюдалось (p₂₋₃ > 0,05). Динамика изучаемых клинических показателей представлена в *табл. 2*.

Максимально позитивные изменения в клиническом статусе пациентов 1-й и 2-й групп, по-видимому, получены не только благодаря базисной терапии ХСН и ХОБЛ, но и за счет присутствия в схеме лечения комбинаций эналаприла и небиволола (1-я группа) или небиволола и лозартана (2-я группа) вследствие вазопротективного и органопротективного действия этих препаратов. Такое действие приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции, благоприятной реакции сердечно-сосудистой системы, уменьшению холинергического тонуса дыхательных путей. Конечным результатом является улучшение клинического статуса пациента с кардиопульмональной патологией, что проявляется в уменьшении одышки, повышении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни больных.

Снижение уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) при изучаемых схемах лечения требует определенной осторожности в подборе оптимальных доз препаратов. Путем постепенного увеличения дозы исследуемых препаратов и медленного титрования доз небиволола, эналаприла и лозартана во всех случаях удалось избежать клинически значимой гипотонии, а средние цифры АД не снизились ниже нормальных значений. Это было подтверждено при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) с одновременной регистрацией ЭКГ с целью выявления эпизодов ишемии миокарда, характерных при сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ (*табл. 3*) [6, 8, 10].

По результатам СМАД, на фоне терапии улучшился исходно нарушенный профиль АД во всех трех группах, произошло уменьшение среднесуточного АД, ЧСС, индекса времени гипертензии (ВГИ), суточного индекса (СИ) и вариабельности АД (*табл. 4*). Во всех трех группах наблюдения на фоне различных схем лечения отмечалось достоверное уменьшение частоты (на 47,1, 46,9, 29,9% соответственно) и общей длительности эпизодов ишемии (на 45,2, 47,1, 34,8% соответственно),

Таблица 4. Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных ХСН II-III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ в конце 6-месячной терапии (n=158)

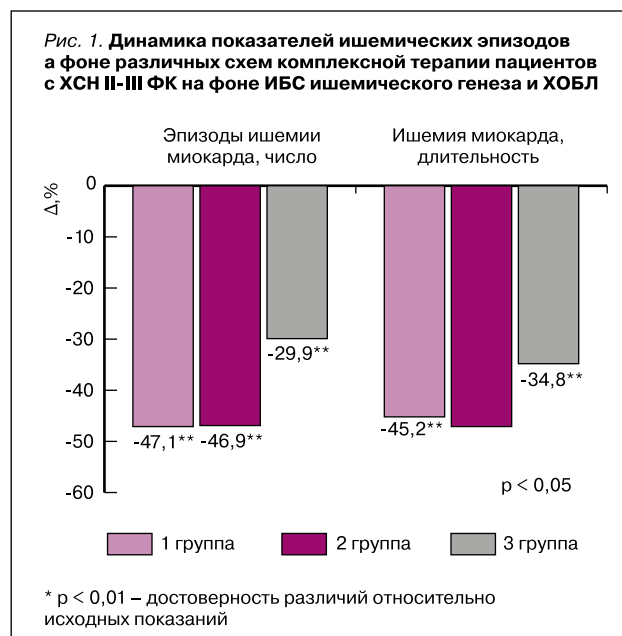
Параметры	1-я группа (n=60) эналаприл + небиволол	2-я группа (n=40) небиволол + лозартан	3-я группа (n=58) эналаприл	P ₁₋₂	P ₂₋₃
	1	2	3		
Среднесуточное АД САД/ДАД, мм рт.ст.	-16,5/-12,3	-16,4/-12,3	-7,8/-5,8	>0,05	<0,05
ВГИ САД/ДАД, %	-52,4/-53,5	-47,0/-51,5	-39,5/-48,1	>0,05	>0,05
ВАД САД/ДАД, мм рт.ст.	-19,8/-12,5	-20,5/-9,9	-12,1/-8,9	>0,05	<0,05>0,05
СИ САД/ДАД, %	-15,8/-12,1	-9,3/-10,8	-7,7/-3,8	<0,05	>0,05<0,05
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	-23,9	-18,0	-12,4	<0,05	>0,05
Пациенты с ББИМ, %	-63,5	-58	-38	>0,05	<0,05
Эпизоды ББИМ, %	-47,1	-46,9	-29,9	>0,05	<0,05
Длительность ББИМ, мин	-45,2	-47,1	-34,8	>0,05	<0,05

что можно расценивать как более выраженное проявление антиишемического действия небиволола в сочетании с эналаприлом или лозартаном. Достоверных различий между 1-й и 2-й группами наблюдения не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, по сравнению с контрольной группой (3-я группа) комбинированная терапия с суперселективным β -адреноблокатором небивололом достоверно лучше ($p < 0,05$) контролирует эпизоды ишемии как по числу эпизодов, так и по их длительности. Динамика частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на фоне различных схем комплексной терапии, выявленная в исследовании, отражена на рис. 1.

ДИНАМИКА АГРЕГАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХСН II-III ФК НА ФОНЕ ИБС И ХОБЛ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ТЕРАПИИ

При оценке исходных показателей 158 больных отмечались повышенные уровни спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В среднем уровень спонтанной агрегации составил $28,2 \pm 2,1\%$ в 1-й группе, $27,9 \pm 1,2\%$ – во 2-й, $27,1 \pm 3,4\%$ – в 3-й. Уровень АДФ-индуцированной агрегации составил $93,4 \pm 6,4\%$ в 1-й группе, $92,1 \pm 7,4\%$ – во 2-й, $91,5 \pm 7,6\%$ – в 3-й. К завершению наблюдения во всех группах произошло досто-



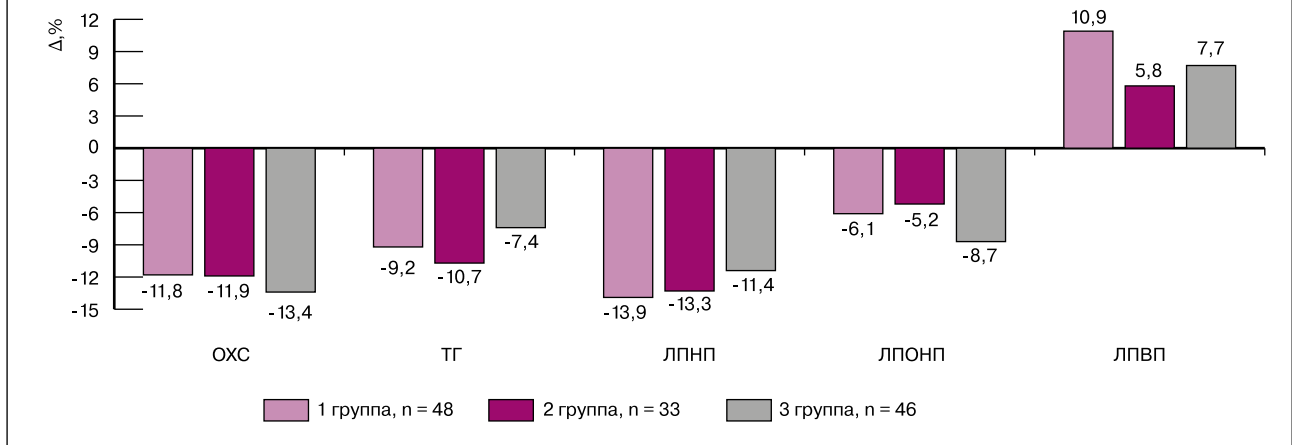
верное снижение агрегационной активности тромбоцитов, более выраженное в 1-й и 2-й группах.

Уменьшение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составило $44,5$ ($p < 0,05$) и $26,2\%$ ($p < 0,05$) в 1-й группе, $46,5$ ($p < 0,01$) и $28,5\%$ ($p < 0,01$) во 2-й группе, $31,6$ ($p < 0,01$) и $20,5\%$ ($p < 0,01$) в 3-й группе соответственно. Результаты изменений агрегационной активности тромбоцитов представлены в табл. 5.

Таблица 5. Изменение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХСН с ИБС и ХОБЛ ($\Delta\%$)

Параметры	1-я группа (n=60) эналаприл + небиволол	2-я групп (n=40) небиволол + лозартан	3-я группа (n=58) эналаприл	P ₁₋₂	P ₂₋₃
	1	2	3		
Спонтанная агрегация, %	-32,5	-47,6	-41,6	<0,05	>0,05
Индуцированная АДФ агрегация, мкм, %	-20,2	-35,5	-35,5	<0,05	>0,05

Рис. 2. Изменение показателей липидного спектра крови у больных ХСН II-III ФК и ХОБЛ на фоне различных схем терапии



Отметим, что различия в динамике вышеуказанных показателей между контрольной (1-я группа) и основными группами наблюдения были достоверными ($p < 0,05$). Различия в динамике агрегационных свойств тромбоцитов между 1-й и 2-й группами были не достоверны ($p \geq 0,05$).

Выявленные изменения, по-видимому, связаны как с улучшением гемодинамических показателей, так и с антиагрегационным действием изучаемых препаратов. Более выраженный положительный эффект в 1-й и 2-й группах обусловлен сочетанным применением небиволола с эналаприлом и лозартаном, которые оказывают взаимоусиливающее влияние на агрегационные свойства тромбоцитов с улучшением тромбоцитарного звена гемостаза и, по-видимому, положительно влияют на плазменный и сосудистый гемостаз за счет оказания вазопротективного действия с нормализацией функции эндотелия. Особое влияние на положительную динамику агрегации тромбоцитов оказывает небиволол, высокоселективный β -адреноблокатор с дополнительным сосудорасширяющим действием, обусловленным воздействием на систему L-аргинин/NO, особенно на активность эндотелиальной формы NO-синтазы (eNOS). Предполагается, что NO играет важную роль в нормализации функции эндотелия, так как способствует снижению адгезии и агрегации тромбоцитов, ингибирует образование тромбина, адгезию моноцитов к сосудистой стенке и пролиферацию гладкомышечных клеток [16].

Кроме того, образующийся эндотелиальный NO противодействует вазоконстрикторному действию тромбоксана A₂ и серотонина, которые продуцируются тромбоцитами. Дополнительная модуляция синтеза NO, антиоксидантный эффект наряду с блокадой β -адренергических рецепторов при приеме небиволола у больных ИБС на фоне двойной антиагрегантной терапии

способствуют улучшению функции эндотелия и обуславливают более выраженный антиагрегантный эффект препарата по сравнению с бисопрололом, метопрололом и карведилолом [16].

В нашем исследовании через 6 мес лечения в обеих группах наблюдения отмечалась благоприятная динамика исходно нарушенных реологических свойств крови. У всех больных уменьшилась вязкость крови при 200, 100 и 20 об./с на 11,5% ($p < 0,05$), 12,3 ($p < 0,05$) и 24,1% ($p < 0,01$) в 1-й группе и на 21,7% ($p < 0,05$), 22,3 ($p < 0,05$) и 25,2% ($p < 0,05$) во 2-й соответственно, однако не достигнув нормальных значений во всех случаях.

Индекс деформируемости эритроцитов увеличился на 5,7% ($p > 0,05$), 5,6% ($p > 0,05$) и 6,5% ($p > 0,05$), индекс агрегации эритроцитов – на 9,7% ($p < 0,05$), 10,1 ($p < 0,05$), 11,4% ($p < 0,05$) в 1-й, 2-й, 3-й группах соответственно. Различия между группами наблюдения по данным параметрам не носили достоверного характера ($p > 0,05$). Изменения реологических свойств крови в группах наблюдения, на наш взгляд, можно связать как с улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики и увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегации эритроцитов. Кроме того, у больных 2-й группы, получавших небиволол и лозартан, полученный результат можно объяснить улучшением вязкостно-эластических свойств мембран эритроцитов, что увеличивает их деформируемость и способствует нормализации кровообращения в микроциркуляторном русле.

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХСН И ХОБЛ

Известно, что β -адреноблокаторы и диуретики снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию. Это особенно актуально для

больных ХСН, которые вынуждены регулярно применять мочегонные средства. Однако исследования последних лет показали, что ИАПФ и β -адреноблокаторы 3-го поколения с вазодилатирующим эффектом не ухудшают липидный профиль [10, 14]. Поэтому для нас было особенно интересно отследить изменения липидного спектра крови на фоне проводимой терапии.

У 127 (80%) больных были исходно нарушены липидные показатели крови в виде повышения уровня холестерина плазмы (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), значительного повышения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). При этом отмечалось значительное повышение индекса атерогенности (ИА).

Через 6 мес комбинированной терапии во всех группах наблюдения отмечалась положительная динамика, не носившая, однако, достоверного характера. Так, было показано, что снижение уровня общего холестерина, его атерогенных фракций (ЛПОНП, ЛПНП), ТГ и прирост ЛПВП в сумме

привело к снижению ИА на 21,1, 18,4 и 16,0% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рис. 2).

Таким образом, небиволол при ХСН у больных кардиопульмональной патологией оказывает метаболически нейтральное действие и способствует улучшению профиля липидного обмена благодаря вазопротективному, антиоксидантному действиям, обусловленным дополнительной модуляцией синтеза NO и синергизмом с блокаторами РААС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ II–III стадии прием небиволола в сочетании с эналаприлом или лозартаном в равной степени улучшает качество жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает частоту и продолжительность безболевого ишемии, приводит к нормализации суточного профиля АД, способствует улучшению агрегационной активности тромбоцитов, реологических свойств крови и липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце – легкие. Томск, 2004. 605 с.
2. Чучалин А.Г., Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010; 1: 100–105.
3. Итоги проекта GARD. Справочник поликлинического врача. 2014. 40 с.
4. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003; 107(11): 1514–9.
5. Huang B., Yang Y., Zhu J. et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014; 15(8): 576–81.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии. Под ред. Г.П. Арутюнова. М., 2017. С. 6–15.
7. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Применение суперселективного β -адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2006; 2: 78–82.
8. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмональные взаимоотношения. Сердце. 2007; 6: 308–309.
9. Huiart L., Emst P., Sussa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005; 128(4): 2640–6.
10. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Теблов К.И., Ложкина М.В., Золотова О.В. Оптимизация лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией. Трудный пациент. 2014; 4: 12–19.
11. Григорьев Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. Сердце. 2012; 11(2): 120–122.
12. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur. Respir. J. 2003; 22(5): 809–14.
13. Campo G., Pavasini R., Malagu M., Mascetti S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovascular. Drugs Ther. 2015; 29(2): 147–57.
14. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) М., 2013. 312 с.
15. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2016. 69 с.
16. Ignjatovic V., Miloradovic V., Davidovic G. et al. Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. J. Cardiovascular. Pharmacol. Ther. 2016; 21(1): 44–52.

Поступила/Received: 09.11.2018

Принята в печать/Accepted: 24.11.2018





СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Владимир Вячеславович Евдокимов, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 609-67-00.

Елена Викторовна Коваленко, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 609-67-00.

Анна Григорьевна Евдокимова, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (903) 961-44-19. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru.

Елена Николаевна Ющук, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 609-67-00.

Константин Иналович Теблов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 609-67-00.

Наталья Юрьевна Клевцова, к.м.н., кардиолог консультативно-диагностического отделения Московского областного перинатального центра, Адрес: 143900, Московская область, Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12. Тел.: 8 (495) 529-50-13.

ABOUT THE AUTHORS:

Vladimir V. Evdokimov, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2, faculty of general medicine, «A.I. Evdokimov Moscow State Medical University». Address: 127473, Moscow, 20, bld.1, Delegatskaya St. Tel. +7 (495) 609-67-00.

Elena V. Kovalenko, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2, faculty of general medicine, «A.I. Evdokimov Moscow State Medical University». Address: 127473, Moscow, 20, bld.1, Delegatskaya St. Tel. +7 (495) 609-67-00.

Anna G. Evdokimova, MD, professor of the Department of hospital therapy No. 2, faculty of general medicine, «A.I. Evdokimov Moscow State Medical University». Address: 127473, Moscow, 20, bld.1, Delegatskaya St. Tel.: +79039614419. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru.

Elena N. Yushchuk, MD, professor of the Department of clinical functional diagnostics of faculty of general medicine, «A.I. Evdokimov Moscow State Medical University». Address: 127473, Moscow, 20, bld.1, Delegatskaya St. Tel. +7 (495) 609-67-00.

Konstantin I. Tebloev, MD, professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the faculty of general medicine, «A.I. Evdokimov Moscow State Medical University». Address: 127473, Moscow, 20, bld.1, Delegatskaya St. Tel. +7 (495) 609-67-00.

Natalya Yu. Klevtsova, PhD, cardiologist of consultative and diagnostical Department of the Moscow regional perinatal center. Address: 143900, Moscow Region, Balashikha, 12 Shosse Enthuziastov St. Tel.+7 (495) 529-50-13.

© Д.Ф. Хусаинова, И.В. Холкин, Л.А. Соколова, 2018

МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КРОНАРНОМ СИНДРОМЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Д.Ф. ХУСАИНОВА¹, И.В. ХОЛКИН², Л.А. СОКОЛОВА¹¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург²Муниципальное бюджетное учреждение «Станция скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса», г. Екатеринбург

Цель исследования – оценить качество проведения тромболитической терапии (ТЛТ) при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСспST) на догоспитальном этапе в динамике за 5 лет. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование пациентов с ОКСспST, обратившихся за скорой медицинской помощью (СМП) на МБУ ССМП г. Екатеринбурга и получивших ТЛТ препаратом тенектеплаза на догоспитальном этапе за 2013-2017 гг. В исследуемую группу вошли 753 человека, средний возраст больных составил 57,3±11,8 года. Все пациенты с ОКСспST были госпитализированы в специализированные стационары с круглосуточной возможностью инвазивных методов лечения, каждому оказывалась помощь по существующим стандартам СМП, клиническим протоколам и профессиональному стандарту «Врач СМП». Качество догоспитальной ТЛТ определялось по патентованному методу, включающему комплексную оценку таких показателей, как рациональность, результативность, безопасность, своевременность терапии, юридическая правильность заполнения документации, доступность, квалификация медицинского персонала и удовлетворенность пациента. **Результаты.** Все показатели ТЛТ при ОКС на догоспитальном этапе улучшались с годами наблюдения благодаря нарабатанному опыту врачей СМП и образовательным мероприятиям, а также появлению стандартов и клинических протоколов (рекомендаций) по оказанию СМП населению. **Заключение.** Предложенные авторами индикаторы качества догоспитальной ТЛТ при ОКСспST могут быть приняты за основу при оценке качества догоспитального тромболитического лечения экспертом любого уровня.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, скорая медицинская помощь, экспертиза качества.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.Ф. Хусаинова, И.В. Холкин, Л.А. Соколова. Мониторинг качества тромболитической терапии при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:106-110](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:106-110)

MONITORING OF THE QUALITY OF THROMBOLYTIC THERAPY IN CASE OF ACUTE CORONARY SYNDROME AT PRE-HOSPITAL STAGE

D.F. KHUSAINOVA¹, I.V. KHOLKIN², L.A. SOKOLOVA¹¹Ural state medical university, Ekaterinburg²Municipal budgetary institution V.F. Kapinos ambulance station, Ekaterinburg

The purpose of the study is to assess the quality of thrombolytic therapy (TLT) in acute coronary syndrome with ST-segment elevation (OCCPST) at prehospital stage over 5 years dynamics.

Material and methods. A retrospective study of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation who applied for emergency medical care (SMP) at the ambulance station municipal budgetary institution of Yekaterinburg and received TLT with tenecteplase medicine at

pre-hospital stage during 2013–2017 was made. Study group included 753 persons, the average age of patients was 57.3 ± 11.8 years. All acute coronary syndrome patients with ST-segment elevation were hospitalized in specialized hospitals with round-clock possibility of invasive treatment methods, each patient got medical aid according to the existing standards of the emergency medical system, clinical protocols and the professional standard "Ambulance physician". The quality of prehospital TLT was determined by a patented method that includes a complex estimation of such indexes as rationality, effectiveness, safety, timeliness of therapy, legal correctness of filling in documentation, accessibility, qualifications of medical personnel and patient satisfaction.

Results. All indicators of TLT in case of acute coronary syndrome at pre-hospital stage have improved over the years of observation, due to the accumulated experience of the ambulance doctors and educational activities, as well as due to the appearance of emergence standards and clinical protocols (recommendations) for providing the emergency medical care to the population.

Conclusion. The proposed by the authors indicators of prehospital TLT quality in case of acute coronary syndrome with ST-segment elevation can be taken as a basis for estimation the prehospital thrombolysis quality by an expert of any level.

Key words: acute coronary syndrome with ST-segment elevation, thrombolytic therapy, emergency medical care, quality evaluation.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: D.F. Khusainova, I.V. Kholkin, L.A. Sokolova. Monitoring of the quality of thrombolytic therapy in case of acute coronary syndrome at pre-hospital stage. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:106-110](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:106-110)

Несмотря на достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, включая появление большого числа эффективных лекарственных препаратов, внедрение в широкую клиническую практику ангиопластики и хирургических методов лечения, они продолжают оставаться главной причиной смертности в мире, унося ежегодно 17 млн жизней [1–3]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется 166 тыс. случаев острого коронарного синдрома (ОКС) [1, 4].

Скорая медицинская помощь (СМП) является первой медицинской инстанцией, куда обращаются больные ОКС. Ежегодно в России СМП выполняет около 50 млн выездов, в том числе ежедневно более 25 тыс. по поводу ОКС [5]. Бригада СМП, вне зависимости от профиля, должна в полном объеме провести весь комплекс лечебных мероприятий, а у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST) при невозможности быстрой госпитализации в специализированный сосудистый центр провести реперфузионную терапию с помощью тромболитиков. Тромболитическая терапия (ТЛТ) в настоящее время остается наиболее доступной реперфузионной стратегией для пациентов, проживающих на обширных территориях, при отдаленности специализированных центров, оказывающих высокотехнологичную помощь [5–9].

Целью нашей работы явилась оценка качества проведения ТЛТ при ОКСспST на догоспитальном этапе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование пациентов с ОКСспST, обратившихся за скорой меди-

цинской помощью на МБУ ССМП Екатеринбурга и получивших ТЛТ препаратом тенектеплаза на догоспитальном этапе в 2013–2017 гг. Исследование проводилось по электронным картам вызовов СМП больных ОКС (система АДИС, версия 8) и по данным отрывных талонов сопроводительных листов СМП. Всем пациентам оказывалась помощь согласно существующим стандартам СМП, клиническим протоколам и профессиональному стандарту «Врач СМП».

Критерии включения пациентов в исследование:

- ангинозные боли или дискомфорт в грудной клетке;
- стойкий (не менее 20 мин) подъем сегмента ST либо новая блокада левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST ЭКГ. Общество специалистов по неотложной кардиологии. М., 2015);

- пациенты, получившие на догоспитальном этапе ТЛТ препаратом тенектеплаза (Метализе), дозированному в зависимости от массы тела.

Исследуемую группу составили 753 человека, из них 557 (74%) мужчин и 196 (26%) женщин. Средний возраст больных составил $57,3 \pm 11,8$ года. Все пациенты с ОКСспST были госпитализированы в специализированные стационары с круглосуточной возможностью инвазивных методов лечения.

Для определения качества догоспитальной ТЛТ проведена оценка следующих показателей (Патент на промышленный образец № 90385. Схема «Индикаторы качества догоспитальной тромболитической терапии при остром коронарном синдро-

ме с подъемом сегмента ST». Заявка №2013503210 от 19.08.2013, дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов РФ 16.10.2014, авторы Д.Ф. Хусаинова, И.В. Холкин, Л.А. Соколова, Н.С. Давыдова.):

- рациональность (соблюдение критериев отбора пациентов с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, изменений на ЭКГ, правильность дозирования компонентов тромболитика в зависимости от возраста и массы тела больного);
- результативность (прекращение ангинозного приступа, эффективность процедуры с учетом электрокардиографических и коронарографических критериев, появление реперфузионных аритмий, рецидив инфаркта миокарда в стационаре, летальность);
- безопасность (наличие осложнений, побочные эффекты при проведении процедуры);
- своевременность (время «симптом—игла» первые 6 ч);
- юридически правильное заполнение медицинской документации (включая информированное согласие пациента на проведение процедуры);
- доступность (доля пациентов с ОКСспST, которым проведена ТЛТ на догоспитальном этапе от всех госпитализированных с этим диагнозом);
- достаточная квалификация медицинского персонала (все сотрудники прошли обучение по вопросам проведения ТЛТ на догоспитальном этапе);
- удовлетворенность пациента (о которой бригада может узнать непосредственно при обслуживании вызова, эксперт — от пациента или родственников посредством телефонного звонка в отдел 03, старшему врачу смены или руководству скорой помощи, а также по информации из стационара).

Статистический анализ материала проведен с помощью программ Statistica 9,0 и Microsoft Office Excel 2007. Дискретные данные представлены в виде общего числа и процентного соотношения. Количественные величины представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Для сравнения полученных в разных группах результатов, выраженных в качественной шкале (процентные соотношения), использовался χ^2 -критерий. Различия принимались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ТЛТ на догоспитальном этапе получили 241 пациент в 2013 г., 259 — в 2014 г., 132 — в 2015 г., 95 — в 2016 г., 26 человек — в 2017 г. Снижение частоты применения ТЛТ связано с доступностью интервенционных центров в Екатеринбурге для пациентов с ОКС.

При мониторинге рациональности применения ТЛТ в течение 5 последних лет выявлено,

что в 2013 г. не были соблюдены критерии отбора пациентов на процедуру в 2 (0,8%) случаях (подъем сегмента ST фиксировался в отведениях Dm и SKL); в 2014 г. одному пациенту (0,75%) ТЛТ была проведена при исходном артериальном давлении 240/120 мм рт.ст.; в 2015 г. одному пациенту (0,75%) ТЛТ проведена при остром нарушении мозгового кровообращения в анамнезе; в 2016 и 2017 г. нарушений в соблюдении критериев применения ТЛТ не зарегистрировано. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

В рациональном использовании ТЛТ важная роль принадлежит соблюдению дозировки препаратов. Неверная доза Метализе (не соответствующая массе тела) была применена в 2013 г. у 6 больных из 241 (2,5%) — она была занижена на 1000 ЕД (при массе тела 80 кг введено 8000 ЕД вместо 9000, при массе тела 70 кг — 7000 ЕД вместо 8000 ЕД и т.д.), в 2014 г. — у 5 (1,9%) из 259. С 2015 по 2017 г. таких нарушений не фиксировалось. Ситуацию можно объяснить шаблонным переносом схемы расчета дозы эноксапарина натрия на другой препарат (1 мг/кг массы — для эноксапарина натрия, 100 ЕД/кг массы — для Метализе). Положение исправилось после дополнительных индивидуальных занятий с врачами. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

Несоблюдение дозировок препаратов, являющихся компонентами тромболитика (необоснованное занижение дозы эноксапарина натрия для подкожного введения), в 2013 г. было отмечено в 7 (2,9%) случаях из 241, в 2014 г. — в 7 (2,7%) из 259, в 2015 г. — в 3 (2,2%) из 132, в 2016 г. — в 1 (1%) из 95. В 2017 г. такая погрешность лечения зафиксирована не была. Объяснением выявленному обстоятельству могут быть затруднения с определением массы тела пациента на догоспитальном этапе. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

При оценке результативности ТЛТ прекращение ангинозной боли в результате лечения зафиксировано у 100% пациентов с 2013 по 2017 г. Электрокардиографические (ЭКГ) критерии эффективности отмечены у 141 (58,8%) из 241 пациента в 2013 г., у 155 (59,8%) из 259 в 2014 г., у 77 (58,2%) из 132 в 2015 г., у 56 (59,7%) из 95 в 2016 г. и у 15 (58,2%) из 26 человек в 2017 г. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

В 2013 г. эффективность ТЛТ была подтверждена результатами коронарографии (КАГ) у 141 (58,6%) из 241 больного, в 2014 г. — у 165 (63,7%) из 259, в 2015 г. — у 87 (65,8%) из 132, в 2016 г. — у 62 (65,0%) из 95, в 2017 г. — у 17 (65,1%) из 26 человек. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

Отсутствие положительной динамики на ЭКГ обусловлено, во-первых, наличием остаточного стеноза инфарктзависимой артерии (что подтвержда-

лось при КАГ) и, во-вторых, тем, что ЭКГ-картина не всегда соответствовала морфологической (при отсутствии динамики на ЭКГ во время КАГ выявлялись проходимые коронарные артерии).

Возникновение реперфузионных аритмий зафиксировано у 17 (7,1%) больных в 2013 г., у 17 (6,5%) – в 2014 г., у 8 (6,4%) – в 2015 г., у 6 (6,5%) – в 2016 г., у 2 (5,8%) – в 2017 г. Рецидив инфаркта миокарда в стационаре произошел у 7 (2,9%) пациентов из 241 в 2013 г., у 5 (1,8%) из 259 в 2014 г., у 1 (0,7%) из 132 чел. в 2015 г. В 2016 и в 2017 г. таких случаев зафиксировано не было. Госпитальная летальность в 2013 г. составила 11,4% (27 пациентов из 241), 10,7% – в 2014 г. (28 из 259), 10,9% – в 2015 г. (14 из 132), 10,1% – в 2016 г. (10 из 95) и 10,2% (3 человека из 26) – в 2017 г. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

Безопасность ТЛТ оценивалась по наличию осложнений и побочных эффектов. К осложнениям можно отнести наружные и внутренние кровотечения, кровоизлияния в местах инъекций, реперфузионные аритмии (которые одновременно являются показателями эффективного тромболитика). Число осложнений у пациентов существенно не менялось: 27 (11,4%) из 241 пациента в 2013 г., 29 (11,2%) из 259 в 2014 г., 14 (10,9%) из 132 в 2015 г., 11 (11,5%) из 95 чел. в 2016 г. и 3 (11,1%) из 26 чел. в 2017 г. Побочных явлений за годы исследования отмечено не было. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

Согласно протоколу, ТЛТ препаратом Метализе должна проводиться в первые 6 ч от начала клинических проявлений. В 2013 г. несвоевременный тромболитик (на 8–10 часах) был проведен 2 (0,8%) пациентам из 241, с 2014 по 2017 г. таких случаев зафиксировано не было, своевременность процедуры соблюдена. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

Согласно ст. 20 Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» врач должен предоставить пациенту полную информацию о предстоящих манипуляциях в доступной форме. Пациент подписывает информированное добровольное согласие на оказание медицинской помощи. В противном случае оформляется отказ от медицинского вмешательства с личной подписью больного или его законного представителя в карте вызова. На территории России оформление информированного добровольного согласия стало обязательным с 27 мая 2012 г. В МБУ «ССМП» по инициативе врача-методиста к.м.н. В.А. Фиалко юридическая часть внесена в карту вызова в 2007 г. (т.е. на 5 лет раньше, чем по всей стране).

Среди пациентов, включенных в наше исследование, информированное согласие было у 196 (81,4%) из 241 чел. в 2013 г., у 227 (87,6%) из 259 в 2014 г., у 120 (91,4%) из 132 в 2015 г., у 92 (96,4%)

из 95 в 2016 г. и у всех 26 (100%) больных в 2017 г. Отсутствие информированного согласия в ряде случаев объясняется тяжестью состояния пациента, в остальных – нарушением существующих требований к заполнению медицинской документации со стороны сотрудников. Достоверных различий между группами по годам не выявлено ($p > 0,05$).

При оценке доступности ТЛТ выявлено, что в 2013 г. такую терапию на догоспитальном этапе получили 241 (11%) больных из 2127 госпитализированных с диагнозом ОКСспСТ ($p < 0,05$ г по сравнению с показателями в 2016 г. и 2017 г.), в 2014 г. – 259 (13,4%) из 1929 чел. ($p < 0,05$ г по сравнению с показателями в 2016 г. и 2017 г.), в 2015 г. – 132 (6%) из 2172, в 2016 г. – 95 (4,4%) из 2138, в 2017 г. – 26 (1,2%) из 2136. «Провал» с 2015 г. произошел из-за резкого сокращения финансирования программы тромболитика и увеличения доступности чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в г. Екатеринбург.

Препарат Метализе, применяющийся при ТЛТ, имеется на оснащении специализированных кардиореанимационных бригад (ОАР-1) МБУ «ССМП». При оценке квалификации медицинского персонала установлено, что все врачи отделения имеют сертификаты врача СМП, кардиолога и анестезиолога-реаниматолога, достаточный опыт работы с больными коронарного профиля. Все врачи и средний медперсонал прошли обучение по вопросам проведения тромболитика на догоспитальном этапе. В настоящее время проходит распространение опыта кардиологических бригад по отбору пациентов на процедуру среди общеврачебных и фельдшерских кадров. Разработан алгоритм действий врача (фельдшера) СМП при установлении у больного диагноза ОКСспСТ. Данная тактика позволит повысить доступность догоспитальной ТЛТ в отдаленных районах от центров с интервенционными технологиями.

Жалоб от пациентов, получивших ТЛТ при ОКС на этапе СМП, не поступало за 2013–2017 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав критерии качества ТЛТ при ОКСспСТ на догоспитальном этапе в динамике, мы установили, что все ее показатели улучшались с годами наблюдения благодаря нарабатанному опыту врачей СМП и образовательным мероприятиям, а также появлению стандартов и клинических протоколов (рекомендаций) по оказанию СМП населению. Нами предложены индикаторы качества догоспитальной ТЛТ при ОКСспСТ: это эффективность, своевременность, рациональность, результативность, безопасность, которые могут быть приняты за основу при оценке качества догоспитального тромболитика экспертом любого уровня.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии, рекомендовано Минздрава России. Под ред. М.Я. Руда. М., 2014. 102 с.
2. Глезер М.Г., Лопотовский П.Ю. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом. Методические рекомендации для врачей скорой медицинской помощи, врачей кардиологов, терапевтов. Минздрава Московской области. – М., 2016. 28 с.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2012; 33; 2569–619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Европейское общество кардиологов, Фонд Американского колледжа кардиологов, Американская ассоциация сердца, Всемирная федерация сердца, 2012. Российский кардиологический журнал. 2013; 2(100): приложение 1.
5. Антипина Л.Г., Горбачева С.М. Тромболитическая терапия вне стационара при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. Учебное пособие. ИГМАПО. Иркутск, 2015. 32 с.
6. Прожога М.Г. Эффективность и безопасность тромболитической терапии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе. Аспирантский вестник Поволжья. 2014; 5–6; 15–8.
7. Затеищikov Д.А. Тромболитическая терапия тенектеплазой при остром коронарном синдроме в условиях реализации сосудистой программы. Трудный пациент. 2014; 10(12): 2–7. .
8. Эфрос Л.А., Вялова Т.А., Гончаров М.В. Критерии эффективности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2015; 1: 43–44.
9. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Преимущества фармакоинвазивного подхода с использованием тенектеплазы в лечении больных с острым коронарным синдромом. Трудный пациент. 2015; 4(13): 12–16.

Поступила/Received: 08.11.2018

Принята в печать/Accepted: 25.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дилара Феатовна Хусаинова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Тел.: 8 (904) 543-34-74. E-mail: husainovad@mail.ru

Игорь Владимирович Холкин, зав. отделением анестезиологии и реаниматологии № 1 МБУ «Станция скорой медицинской помощи им. В.Ф. Капиноса» г. Екатеринбург. Адрес: 620144, г. Екатеринбург, пер. Саперов, д. 2. Тел.: 8 (343) 376-16-33. E-mail: Igor-kholkin@mail.ru

Людмила Александровна Соколова, д.м.н., зав. кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Тел.: 8 (912) 204-24-40. E-mail: lasokolova48@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Dilyara F. Khusainova, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy and emergency medical aid of «Ural State Medical University» FSBI of HE of Ministry of Healthcare of Russia. Address: 620028, Ekaterinburg, 3 Repina St. Tel.: +79045433474. E-mail: husainovad@mail.ru

Igor V. Kholkin, head of the Department of anaesthesiology and rheanimatology No. 1 of «V.F. Kapinos Ambulance Station» MBI, Ekaterinburg. Address: 620144, Ekaterinburg, 2 per. Saperov St. Tel.: +73433761633. E-mail: Igor-kholkin@mail.ru

Lyudmila A. Sokolova, MD, head of the Department of hospital therapy and emergency medical aid of «Ural State Medical University» FSBI of HE of Ministry of Healthcare of Russia. Address: 620028, Ekaterinburg, 3 Repina St. Tel.: +79122042440. E-mail: lasokolova48@mail.ru

© М.С. Петрова, М.М. Мусийчук, О.В. Инамова, В.И. Мазуров

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОДАГРОЙ

М.С. ПЕТРОВА^{1,3}, М.М. МУСИЙЧУК², О.В. ИНАМОВА², В.И. МАЗУРОВ¹

¹ Кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт Петербург, Россия

² ГБУЗ СПб «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт Петербург, Россия

³ Городской клинический центр подагры, Санкт Петербург, Россия



Фебуксостат – недавно появившееся на российском фармацевтическом рынке противоподагрическое средство; оно представляет собой непуриновый, селективный ингибитор изоформ ксантиноксидоредуктазы (КОР), действие которого направлено на снижение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Фармакокинетические свойства фебуксостата не зависят от почечного клиренса, что отличает его от аллопуринола и может служить преимуществом при лечении пациентов с хроническими заболеваниями почек. В целом ряде исследований проводится дальнейшая оценка безопасности фебуксостата в отношении сердечно-сосудистой системы, а также позитивного воздействия на сохранение функции почек. Фебуксостат более значимо подавляет КОР, чем аллопуринол, что подтверждается более частым достижением целевого уровня МК, особенно у пациентов с высокой концентрацией уратов в сыворотке крови. Немаловажно и то, что у пожилых пациентов не требуется коррекции дозы фебуксостата.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.С. Петрова, М.М. Мусийчук, О.В. Инамова, В.И. Мазуров. Новые возможности уратснижающей терапии у пациентов, страдающих подагрой. Терапия. 2018; 4 [22]:111–118

111

NEW POSSIBILITIES OF URATE-DECREASING THERAPY IN PATIENTS WITH ARTHROLITHIASIS

M.S. PETROVA, M.M. MUSIICHUK, O.V. INAMOVA, V.I. MAZUROV

¹The Department of therapy and rheumatology named after Ae.Ae. Aekhvald of Federal state budgetary institution of higher education I.I. Mechnikov North-Western state medical university, St.Peterburg,

²Federal state budgetary institution Clinical hospital of rheumatology №25, St.Peterburg

³State clinical centre of arthrolithiasis, St.Petersburg

Febuxostat is a newly appeared on the Russian pharmaceutical market arthrifuge remedy; it is non-purine, selective inhibitor of isoforms of xanthineoxidoreductase (XOR), its action is aimed at the reduction of uric acid (UA) level in blood serum. The pharmacokinetic properties of febuxostat do not depend on renal clearance, which differs it from allopurinol and could be considered to be an advantage in the treatment of chronic renal disease patients. In a row of research studies, a further evaluation of the safety of febuxostat relatively to the cardiovascular system is performed, as well as its positive impact on the preservation of kidney function. Febuxostat more significantly suppresses XOR than allopurinol, which is confirmed by more frequent achievement of the target UA level, especially in patients with a high concentration of urates in blood serum. It is also important that elderly patients do not require the correction of febuxostat dose.

Key words: arthrolithiasis, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, chronic renal diseases, cardiovascular diseases.

Authors claim about the lack of possible conflicts of interests.

For citation: M.S. Petrova, M.M.Musiichuk, O.V.Inamova, V.I. Mazurov. New possibilities of urate-decreasing therapy in patients with arthrolithiasis. Therapy 2018; 4 [22]:111–118

Подагра — заболевание, которое развивается вследствие отложения кристаллов мочевой кислоты (МК) в суставах и околосуставных тканях. Вариантами клинических проявлений подагры являются приступы острого артрита, рецидивирующие артриты, упорное хроническое воспаление, а также формирование тофусов и отложение кристаллов солей МК в интерстициальной ткани почек. Подагра — одна из наиболее частых причин воспалительных артритов у мужчин [1, 2], но может встречаться и у женщин в постменопаузальном периоде [3].

Распространенность заболевания в мире составляет 0,08% [4], по сравнению с предыдущими десятилетиями ее частота растет [5, 8]. В США распространенность подагры в популяции достигает 3,9% [6], в Великобритании — 2,49% [7,9]. В возрасте 75 лет и старше подагра выявляется у 7% мужчин [10], среди населения Новой Зеландии в той же возрастной группе этот показатель достигает 30% [11]. К причинам увеличения частоты гиперурикемии и подагры среди населения разных стран мира относят увеличение потребления продуктов, богатых пуринами, безалкогольных напитков с фруктозой и, как следствие, ожирение [6, 7, 9], а также увеличение потребления алкоголя [12].

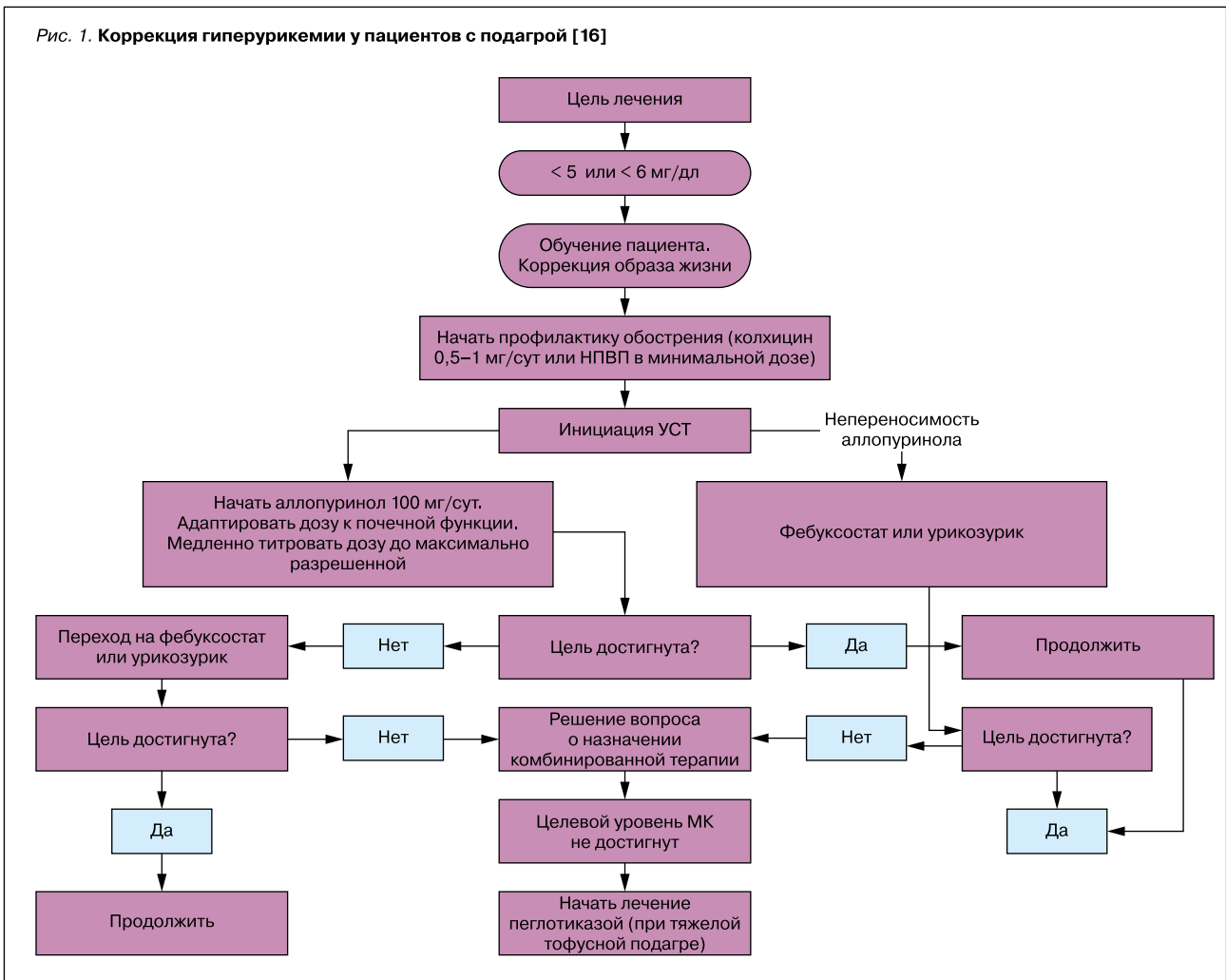
Подагра связана со значительными экономическими затратами [13, 14]. Длительность временной нетрудоспособности для пациентов с подагрой моложе 65 лет составляет 25,1 дня в год, а эпизоды острой подагры приводят к потере в среднем 17,1 дня трудоспособности в год [15].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ

Главный принцип опубликованных в 2016 г. рекомендаций EULAR по лечению подагры — снижение уровня МК на фоне длительной противовоспалительной терапии с учетом сопутствующих заболеваний [16]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры, основанные на стратегии T2T (treat to target — лечение до достижения цели). Важная роль отводится обучению пациентов, организации доступных консультаций врачей для наиболее эффективного достижения целевых уровней МК. Подчеркивается важность совместного принятия решений врачом и пациентом для оптимизации лечения подагры.

Отдельно обсуждается наиболее серьезное осложнение заболевания — поражение почек. Рекомендовано оценивать их функцию каждые

Рис. 1. Коррекция гиперурикемии у пациентов с подагрой [16]



3–6 мес, особенно при наличии отягощающих факторов (сахарного диабета или артериальной гипертензии).

Согласно рекомендациям европейских экспертов, образование пациентов является неотъемлемой частью комплексного лечения подагры. При этом важное место отводится соблюдению рекомендованной диеты, снижению массы тела и ведению здорового образа жизни.

Стратегия лечения пациента с подагрой включает купирование острой подагрической атаки, а в дальнейшем – коррекцию гиперурикемии (рис. 1).

Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и(или) колхицин, а также глюкокортикостероиды. Основополагающим принципом терапии является как можно более раннее ее начало – концепция *pill in the pocket* (препарат в кармане).

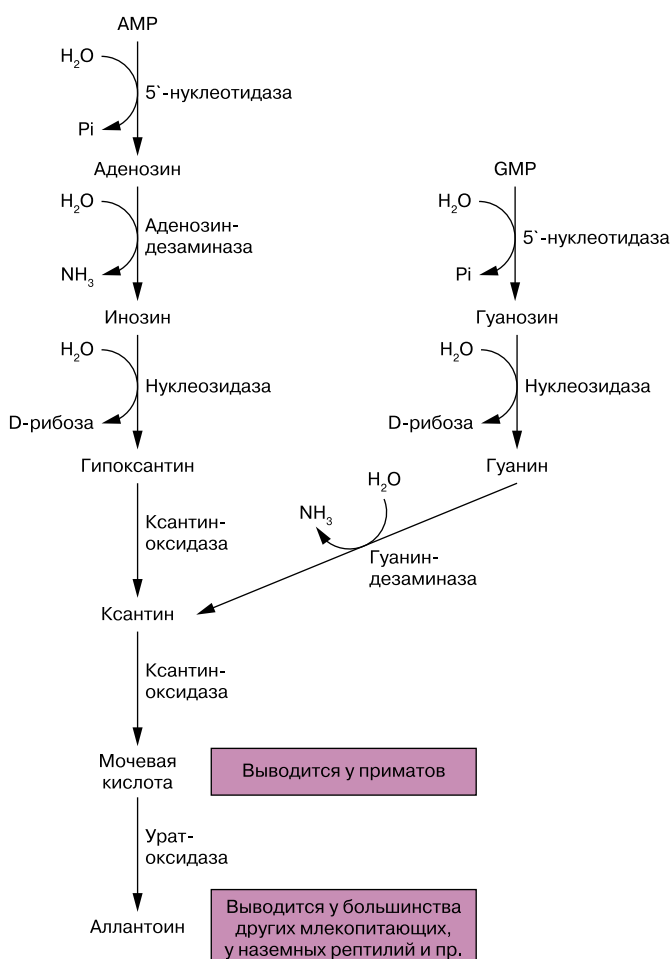
Коррекция гиперурикемии до достижения целевого уровня МК во многом определяет эффективность лечения подагры. В настоящее время рекомендовано начинать уратснижающую терапию (УСТ) уже после первого приступа подагрического

артрита. Терапия должна проводиться уратснижающими препаратами в эффективной дозе для достижения целевого уровня МК в крови, составляющего менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Уровень МК ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендован для пациентов с тяжелым течением подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения). Следует отметить, что показатели содержания в крови МК у пациентов с подагрой ниже 3 мг/дл (180 мкмоль/л) не рекомендованы для длительного поддержания [17, 18].

В настоящее время в лечении гиперурикемии используются урикодепрессоры, урикозуретики, а также препараты, включающие фермент уриказу [19–21].

Урикодепрессоры тормозят продукцию МК посредством воздействия на ксантиноксидазу (КО) – фермент, участвующий в расщеплении пуринов (окисление гипоксантина до ксантина, с последующим метаболизмом ксантина до МК) (рис. 2). В свою очередь, ингибирование КО способствует уменьшению количества свободных радикалов, образующихся на всех этапах формирования МК [17].

Рис. 2. Общая схема метаболизма пуриновых нуклеотидов



У большинства пациентов с подагрой препаратом выбора при инициации УСТ служит аллопуринол, который назначается в дозе 50–100 мг/сут, а затем доза препарата постепенно увеличивается на 100 мг через каждые 2–4 нед до достижения целевых значений уровня МК в крови. У 30–50% пациентов с нормальной функцией почек целевых значений МК достигнуть не удается. У ряда пациентов аллопуринол не эффективен даже в максимальной дозе 900 мг/сут [23]. Следует отметить, что при наличии у больных подагрой значимых нарушений функции печени и почек, гемохроматоза и беременности применение препарата противопоказано [22].

МЕСТО ФЕБУКССТАТА В ТЕРАПИИ ПОДАГРЫ

В случаях, когда целевое значение МК не может быть достигнуто при приеме максимально переносимой дозы аллопуринола, а также при наличии противопоказаний к аллопуринолу или его непереносимости, препаратом выбора является фебуксостат-2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота, являющийся непуринным селективным ингибитором КО, разрешенным для лечения подагры в 2008 г. [30]. Он проявляет мощное ингибирование окисленных и восстановленных форм КО [27–29] в отличие от активного метаболита — аллопуринола (оксипуринол), который ингибирует лишь восстановленную форму КО [31–33]. Кроме того, препарат не оказывает негативных воздействий на другие ферментные пути, которые являются частью пуринового и пиримидинового метаболизма, в том числе при высоких концентрациях [30].

ЕМА рекомендует фебуксостат «для лечения хронической гиперурикемии, когда имеют место отложения кристаллов, выявленные методами визуализации на доклинической стадии подагрического артрита» [34, 35]. В Австралии показанием к назначению фебуксостата является подагра [36], в то время как в Японии фебуксостат показан для лечения не только подагры, но и для коррекции бессимптомной гиперурикемии, которая является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также одной из причин хронической почечной недостаточности [37, 38].

При подавлении КО фебуксостат формирует комплекс с обеими формами — редуцированной и окисленной (D-форма и O-форма) [39, 40]. Аллопуринол связывается только с D-формой энзима, при этом две формы фермента могут обмениваться ионами молибдена (пинг-понг-механизм), превращаясь из одной формы в другую и снижая эффективность аллопуринола. Фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации

препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом [39–44]. В отличие от аллопуринола фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором КО [42]. КО, ингибированная аллопуринолом, может быстро реактивироваться под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат же не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов, вследствие чего формируются стабильные связи и реактивации энзима не происходит [39]. Аллопуринол является ингибитором действия энзима, лишь временно снижая его активность. В то время как фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности фермента [41].

После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч. Период полувыведения является дозозависимым и составляет 4–18 ч при дозах 10–120 мг [42–44]. При повторных приемах этот период может удлиняться [45]. Доказано, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [42].

Метаболизм препарата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой [47], 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде и только 1–6% выводится в неизменном виде [39, 42, 43, 45]. Именно поэтому на фармакокинетические свойства фебуксостата нарушение функции почек оказывает минимальное влияние [46, 48]. У большинства пациентов наличие умеренной и даже тяжелой почечной недостаточности не отразилось на свойствах фебуксостата по снижению уровня уратов [50]. У пациентов с патологией печени также не требуется коррекции дозы фебуксостата [51].

ФЕБУКССТАТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Гиперурикемия и подагра ассоциированы с развитием хронической болезни почек (ХБП). В Великобритании популяционное исследование показало, что распространенность ХБП (>2 ст.) среди пациентов с уровнем МК >10 мг/дл (584,9 мкмоль/л) и страдающих подагрой составляла соответственно 86 и 53%. ХБП представляется одним из главных факторов риска развития подагры, тогда как подагра может вызывать ХБП. Повышение сывороточного уровня МК ассоциировано с нарушением функции почек и развитием артериальной гипертензии, что является независимыми факторами риска заболеваний сердечно-

сосудистой системы. О значении повышенного уровня МК свидетельствуют данные, полученные на животных моделях с индуцированной гиперурикемией [71], о снижении системного артериального давления и гломерулярной гипертензии после лечения фебуксостатом. Исследование FOCUS [72] показало, что стабилизация или увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) находится в обратно пропорциональной зависимости от сывороточного уровня МК. Уменьшение уровня МК на 1 мг/дл вызывало увеличение расчетной СКФ на 1 мл/мин. У пациентов с наиболее выраженным снижением уровня МК возможно ожидать уменьшения проявлений почечной недостаточности или даже стабилизации функции почек. Также было подтверждено, что фебуксостат эффективен и хорошо переносится у пациентов с подагрой и умеренным или выраженным снижением функции почек [74].

Эффективность и безопасность фебуксостата у реципиентов трансплантации почки и посттрансплантационной гиперурикемией были оценены у 51 пациента, показывая, что лечение фебуксостатом ведет к понижению уровня МК без серьезных побочных эффектов, что является одним из факторов длительного функционирования трансплантата [73, 75].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ФЕБУКСОСТАТА

По результатам проведенных клинических исследований, фебуксостат в целом хорошо переносился [56, 57] и проявил себя как более эффективный, чем аллопуринол, препарат для снижения уровня МК в крови до целевого показателя [66, 67]. Наиболее частыми негативными последствиями являются инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (в исследованиях APEx, CONFIRMS, FOCYS и EXCEL), по результатам исследования FACT наиболее распространенными побочными эффектами были нарушения функции печени, являвшиеся наиболее частыми причинами отмены препарата [62, 63]. Примерно у 1% пациентов, получавших фебуксостат в представленных исследованиях, отмечалась тошнота, артралгии и кожная аллергическая реакция [63, 64].

При длительном применении фебуксостата у 5,5% пациентов отмечалось повышение концентрации тиреотропного гормона (>5,5 мкМЕ/мл), что явилось основанием для осторожного подхода к назначению препарата лицам, имеющим нарушения функции щитовидной железы [68].

Фебуксостат не рекомендуется применять у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время проводится оценка сердечно-сосудистой безопасности препарата в рамках ускоренного исследования, которое началось в 2011 г. [69, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фебуксостат – недавно вошедший в клиническую практику в России уратснижающий препарат. Механизм его действия, особенности его фармакокинетики и фармакодинамики позволяют ожидать значимых результатов в достижении целевых значений уровня МК крови у пациентов с подагрой. Особое место препарат может занять у пациентов с ХБП [52–55].

В настоящее время продолжают клинические исследования, направленные на оценку эффективности терапии фебуксостатом в сочетании с ингибиторами реабсорбции уратов в почках у пациентов с тяжелой подагрой, которые не достигают целевых уровней МК при использовании монотерапии.

В качестве УСТ возможно применение урикозурических препаратов (бензбромарон, пробеницид) в варианте монотерапии при непереносимости ингибиторов КО, а также в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом. Однако использование урикозуретиков ограничено в условиях развившейся подагрической нефропатии, а также из-за риска гепатотоксичности [24, 25].

Следует отметить, что в клиническую практику вошли новые урикозуретики – лезинурад и веринурад, блокирующие почечный URAT1-транспортер [26, 19].

Лезинурад является селективным ингибитором реабсорбции МК. Препарат блокирует URAT1 – транспортер органических анионов, тем самым способствуя выведению МК из организма. Безопасность и эффективность применения оценивалась в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при участии 1537 пациентов. Это ингибитор обратного захвата МК, подавляющий активность транспортной системы URAT1, отвечающей за основной объем реабсорбции МК в почках. Ингибируя URAT1, лезинурад усиливает выведение МК из организма, тем самым снижая ее концентрацию в сыворотке крови. Также лезинурад ингибирует систему транспорта органических анионов-4 (OAT-4). OAT-4 отвечает за транспорт МК и является причиной развития гиперурикемии при применении диуретиков. Кроме того, у человека лезинурад не ингибирует OAT1 и OAT3 – транспортные системы, расположенные в почках и отвечающие за межлекарственное взаимодействие.

Веринурад – самый новый из селективных ингибиторов реабсорбции МК (группа урадов), созданных как для лечения подагры, так и для контроля бессимптомной гиперурикемии [65].

Пациентам с тяжелым течением подагрического артрита, у которых общепринятые методы лечения остаются неэффективными, показана терапия пеглотиказой, являющейся рекомбинантной ури-

казой, способной метаболизировать МК в растворимый аллантоин. В 2011 г. в издании *Journal of the American Medical Association* опубликованы результаты американского исследования, целью которого было оценить эффективность и переносимость пеглотиказы при хронической подагре, не поддающейся обычной терапии.

Авторы делают вывод, что лечение больных тяжелой подагрой с высоким уровнем уратов, не

переносимых или невосприимчивых к действию аллопуринола, пеглотиказой в дозе 8 мг 1 или 2 раза в месяц в течение полугода приводит к значимому снижению концентрации кислоты.

Комплексная терапия пациентов, страдающих подагрой, с применением как традиционных, так и новейших препаратов до достижения целевого уровня МК — путь к достижению ремиссии заболевания и улучшению качества жизни больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Smith E.U.R., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F. et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010;24:811–27.
- Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W. et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015 Jul 7. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. [Epub ahead of print].
- Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F. et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:1305–9.
- Smith E., Hoy D., Cross M. et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(8):1470–6.
- Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Jun 7. pii: S0140-6736(15)60692-4.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41.
- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. National Arthritis Data Wo. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06:48 07 March 2016.
- Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(4):661–7.
- Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(2):267–72.
- Fravel M.A., Ernst M.E. Management of gout in the older adult. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2011;9(5):271–85.
- Winnard D., Wright C., Taylor W.J. et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology.* 2012;51:901–9.
- Doherty M., Jansen T.L., Nuki G. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(11):1765–70.
- Singh J.A., Hodges J.S., Toscano J.P. et al. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthr. Rheum.* 2007;57: 822–9.
- Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv. Ther.* 2015;32(1):31–41.
- Edwards N.L., Sundy J.S., Forsythe A. et al. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J. Med. Econ.* 2011;14(1):10–5.
- Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:29–42.
- Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(11):654–61.
- Rees F., Hui M., Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(5):271–83.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(10):1312–24.
- Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2012;64(10):1447–61.
- Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet.* 2010;375(9711):318–28.
- Beara-Lasic L., Pillinger M.H., Goldfarb D.S. Advances in the management of gout: critical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2010;3:1–10.
- Seth R., Kydd A.S., Buchbinder R. et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Oct 14;10:CD006077.
- Kydd A.S., Seth R., Buchbinder R. et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Nov 14;11:CD010457.
- Castrejon I., Toledano E., Rosario M.P. et al. Safety of allopurinol compared with other uratelowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 2015;35(7):1127–37.
- Diaz-Tor.né C, Perez-Herrero N., Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015;27(2):164–9. hyperuricemia of gout. *Future Rheumatol.* 10/2008; 3(5):421–427.
- Okamoto K., Eger B.T., Nishino T. et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J. Biol. Chem.* 2003;278:1848–55.
- The vision of Febuxostat. Teijin Pharma Limited. Project stories. Japan. 2013;01. Available at: <http://www.teijin-pharma.com/project/story01.html> [Last accessed 23 August 2015].

29. Adenuric. European Medicines Agency. Human medicines. Authorisation details. United Kingdom, 2015. [Last accessed 19 August 2015].
30. Uloric U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package. United States, 2009. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm [Last accessed 19 August 2015].
31. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2010. Japan. 2011;147.
32. Uloric. Full prescribing information. U.S. Food and Drug Administration. U.S. 2012;2.
33. Adenuric. Summary of product characteristics. European Medicines Agency. United Kingdom, 2015. P. 2.
34. Perez-Ruiz F., Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19 (9):1549–52.
35. Adenuric. Public Summary Document. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia, 2015. P. 1.
36. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Digest of Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: second edition. *Gout Nucl Acid Met.* 2010;34 (1):109–44.
37. Zylprim. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. U.S. 2015. [Last accessed 19 August 2015].
38. Takano Y., Hase-Aoki K., Horiuchi H. et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci.* 2005;76(16):1835–47.
39. Okamoto K., Eger B.T., Nishino T. et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J. Biol. Chem.* 2003;278(3):1848–55.
40. Osada Y., Tsuchimoto M., Fukushima H. et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur. J. Pharmacol.* 1993;241(2–3):183–8.
41. Khosravan R., Grabowski B.A., Wu J.T. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2006;45(8):821–41.
42. Khosravan R., Grabowski B., Wu J.T. et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008;65(3):355–63.
43. Zhang M., Di X., Xu L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Exp. Ther. Med.* 2014;7(2):393–6.
44. Komoriya K., Hoshida S., Takeda K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine Downloaded by [University of California, San Diego] at 06:48 07 March 2016 dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct;23(8–9):1119–22.
45. Khosravan R., Wu J.T., Joseph-Ridge N. et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J. Clin. Pharmacol.* 2006;46(8):855–66.
46. Mukoyoshi M., Nishimura S., Hoshida S. et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica.* 2008;38(5):496–510
47. Grabowski B., Khosravan R., Wu J.T. et al. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;70(1):57–64.
48. Hoshida S., Takahashi Y., Ishikawa T. et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004;23(8–9):1117–8.
49. Mayer M.D., Khosravan R., Vernillet L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am. J. Ther.* 2005;12(1):22–34.
50. Khosravan R., Grabowski B.A., Mayer M.D. et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J. Clin. Pharmacol.* 2006;46(1):88–102.
51. Khosravan R., Kukulka M.J., Wu J.T. et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J. Clin. Pharmacol.* 2008;48(9):1014–24. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06:48 07 March 2016.
52. Doré M., Frenette A.J., Mansour A.M. et al. Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *Ann. Pharmacother.* 2014;48(5):648–51.
53. Febuxostat. *ClinicalTrials.gov*. United States, 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=febuxostat&pg=1> [Last accessed 23 August 2015].
54. Febuxostat. International Clinical Trials Registry Platform. World Health organization, 2015. Available at: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> [Last accessed 25 August 2015].
55. Tayar J.H., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Nov 14;11:CD008653.
56. Gray C.L., Walters-Smith N.E. Febuxostat for treatment of chronic gout. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2011;68(5):389–98.
57. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2450–61.
58. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthr. Rheum.* 2005;52:916–23.
59. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthr. Rheum.* 2008;59:1540–8. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06:48 07 March 2016.
60. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthr. Res.* 2010;12:R63.

61. Schumacher H.R., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy study. *Rheumatology*. 2009;48:188–94.
62. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A. et al. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J. Rheumatol*. 2009;36:1273–82.
63. Kamatani N., Fujimori S., Hada T. et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in Japan: late phase 2 clinical study. *J. Clin. Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl. 2):35–43.
64. Sung Oh Ahn, Shuichi Ohtomo, Jumpei Kiyokawa, Toshito Nakagawa, Mizuki Yamane, Kyoung June Lee, Ki Hwan Kim, Byung Ho Kim, Jo Tanaka, Yoshiki Kawabe, and Naoshi Horiba Stronger Uricosuric Effects of the Novel Selective URAT1 Inhibitor UR-1102 Lowered Plasma Urate in Tufted Capuchin Monkeys to a Greater Extent than Benzbromarones. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2016;357:157–66. Copyright © 2016. Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.
65. Kamatani N., Fujimori S., Hada T. et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a nonpurine- selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J. Clin. Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl. 2):13–8.
66. Kamatani N., Fujimori S., Hada T. et al. Placebo-controlled, double-blind study of the nonpurine- selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with Downloaded by [University of California, San Diego] at 06:48 07 March 2016 hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J. Clin. Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl. 2):19–26.
67. Perez-Ruiz F., Chinchilla S., Atxotegi J. et al. *Rheumatol. Intern*. 2015;35(11):1857–61.
68. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ. Open*. 2014;4(7):e005354.
69. White W.B., Chohan S., Dabholkar A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am. Heart J*. 2012;164(1):14–20.
70. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V. et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008;23(4):1179–85.
71. Whelton A., Macdonald P.A., Zhao L. et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J. Clin. Rheumatol*. 2011;17(1):7–13.
72. Hosoya T., Kimura K., Itoh S. et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014 ;15:26.
73. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2015. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06:48 07 March 2016.
74. Sofue T., Inui M., Hara T, et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des.Deliv. Ther*. 2014;8:245– 53.

Поступила/Received: 22.05.2018

Принята в печать/Accepted: 13.06.2018

118



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Марианна Семеновна Петрова, к.м.н., руководитель Городского клинического центра подагры, доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Адрес: 190068, Санкт Петербург, Большая Подъяческая, д. 30.

Мария Меджидовна Мусийчук, врач-ревматолог ГБУЗ СПб «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 190068, Санкт Петербург, Большая Подъяческая, д. 30.

Оксана Владимировна Инамова, к.м.н., главный врач ГБУЗ СПб «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 190068, Санкт Петербург, Большая Подъяческая, д. 30.

Вадим Иванович Мазуров, д.м.н., профессор, академик РАН, завкафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», заслуженный деятель науки. Адрес: 191015, Санкт Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

ABOUT THE AUTHORS:

Marianna S. Petrova, PhD, head of the State clinical centre of arthrolithiasis, associate professor of the Department of therapy and Rheumatology named after Ae.Ae. AeiKhvald of Federal state budgetary institution of higher education I.I. Mechnikov North-Western state medical university. Address: 190068, St.Petersburg, 30 Bolshaya Podjyacheskaya Str.

Mariya M. Musiichuk, rheumatologist of Federal state budgetary institution Clinical hospital of rheumatology №25. Address: 190068, St.Petersburg, 30 Bolshaya Podjyacheskaya Str.

Oksana V. Inamova, PhD, chief doctor of Federal state budgetary institution Clinical hospital of rheumatology №25. Address: 190068, St.Petersburg, 30 Bolshaya Podjyacheskaya Str.

Vadim I. Mazurov, MD, professor, academician of RAS, head of the Department of therapy and Rheumatology named after Ae.Ae. AeiKhvald of Federal state budgetary institution of higher education I.I. Mechnikov North-Western state medical university, honoured worker of science. Address: 191015, St.Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

© Е.А. Латышева, 2018

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ВЗРОСЛЫХ. ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА АНТИТЕЛ

Е.А. ЛАТЫШЕВА

ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва



Проблема первичных иммунодефицитов (ПИД) у взрослых становится все более актуальной в последние годы, так как количество соответствующих пациентов старше 18 лет неуклонно возрастает, составляя от 30–40% регистров ПИД в разных странах. В связи со слабой осведомленностью врачей об этой группе заболеваний для них характерна низкая выявляемость и поздняя диагностика. В статье обсуждаются наиболее частые формы ПИД, характерные для лиц старше 18 лет, освещаются актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты у взрослых, общая переменная иммунная недостаточность, селективный дефицит IgA, дефицит подклассов IgG, X-сцепленная иммуноглобулинемия, иммуноглобулины.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.А. Латышева. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:119-124](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:119-124)

119

PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY DISEASE IN ADULTS. PREFERENTIAL DISTURBANCE OF ANTIBODY SYNTHESIS

E.A. LATYSHEVA

«Institute of Immunology» FSBI State Scientific Center of FMBA of Russia

The problem of primary immunodeficiency (PID) in adults becomes more and more important in recent years, as the number of such kind of patients over 18 years of age has been steadily increasing; the number of them amounts to 30–40% of PID registers in different countries. Due to low awareness of this group of diseases, they are characterized by low detectability and late diagnosis. The article discusses the most common forms of PID which are character for persons over 18 years old, also the actual aspects of clinic, diagnosis and treatment are represented.

Key words: primary immunodeficiency in adults, general variable immune deficiency, selective IgA deficiency, deficiency of IgG subclasses, X-lined immunoglobulinemia, immunoglobulins.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: E.A. Latysheva. Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis. Therapy. 2018; 7 [25]:119–124

Первичные иммунодефициты (ПИД) — редкая врожденная патология, которая до недавнего времени была областью интересов преимущественно педиатров в связи с короткой продолжительностью жизни больных. Однако современные методы терапии и более высокая выявляемость привели к тому, что пациенты с ПИД попадают в поле зрения врачей любых специальностей в повседневной практике.

Первое упоминание о пациенте с ПИД датируется 1952 г., когда Огден Брутон впервые описал отсутствие γ -фракции у мальчика, страдавшего рецидивирующими гнойными заболеваниями ЛОР-органов и бронхолегочной системы [1]. С тех пор представления об иммунной системе и болезнях иммунитета получили необыкновенную скорость развития. Несмотря на это, период отсрочки постановки диагноза остается крайне длительным, даже в странах с высоким уровнем медицинской помощи. При этом большинство форм ПИД, дебютирующих в детском возрасте, характеризуется яркой клинической картиной и имеет неблагоприятный прогноз [2]. Поэтому в случае тяжелых форм ПИД время от появления симптомов до постановки диагноза (если он был поставлен при жизни) измеряется месяцами. В случае ПИД относительно благоприятного течения, особенно дебютирующих во взрослом возрасте, отсрочка постановки диагноза составляет годы и даже десятки лет [3].

Причина гиподиагностики ПИД кроется как в низкой осведомленности о них среди врачей, так и в многообразии клинических проявлений. Функции организма включают не только борьбу с внешними агентами, но и защиту от собственных измененных (например, опухолевых) и аутоагрессивных клеток. Поэтому в клинике ПИД присутствуют не только инфекционные, но и аутоиммунные проявления, наличие опухолей и многие другие симптомы.

Основными формами ПИД у взрослых являются ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител и наследственный ангиоотек. Пациенты с этими формами составляют более 90% больных взрослого регистра ПИД Института иммунологии, в котором в настоящее время зарегистрированы свыше 500 человек с ПИД старше 18 лет. В этой статье мы остановимся на ПИД с нарушением синтеза антител как самой распространенной формы ПИД у взрослых.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетической основой для развития ПИД с нарушением синтеза антител служит снижение числа и/или нарушение дифференцировки В-лимфоцитов (В-л) и их взаимодействия с Т-лимфоцитами [4]. Дифференцировка В-л проходит 2 основных этапа: антигеннезависимый (в костном мозге) и антигензависимый (в В-зонах периферических лимфоидных органов). На первом этапе клетка-предшественник приобретает на поверхности В-клеточный рецептор,

на этом же этапе происходит выбраковка аутореактивных клонов. На втором этапе В-л взаимодействуют с дендритной клеткой и Т-хелперами, в результате чего формируется разнообразие пулов антител в процессе точечных мутаций в переменных областях генов иммуноглобулинов (Ig), которые увеличивают аффинность к антигенам [5].

Далее происходит отбор клонов с максимальной аффинностью к антигену. При взаимодействии Т-хелпера и рецептора В-л происходит переключение с синтеза IgM антител на IgE, IgG, IgA той же специфичности [6]. Конечная стадия дифференцировки В-клеток — образование плазматической клетки. На мембране плазматической клетки не экспрессируются иммуноглобулиновые рецепторы, молекулы HLA II класса и другие молекулы, характерные для В-л. Основной функцией плазмочита является синтез и секреция антител. Помимо дифференцировки в плазмочиты, В-клетки формируют долгоживущий пул В-клеток памяти. Таким образом, нарушение на любом этапе дифференцировки В-л может привести к развитию ПИД с нарушением синтеза антител, поэтому основным симптомом для большинства больных становятся рецидивирующие инфекции тяжелого течения, не поддающиеся стандартным схемам терапии. А нарушения процессов селекции клонов выступают предпосылкой для развития сопутствующей аутоиммунной патологии и онкологических процессов.

К наиболее частым формам ПИД с нарушением синтеза антител относятся селективный дефицит IgA, дефицит подклассов IgG, X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) и общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) [7].

ДЕФИЦИТ IgA

Селективный дефицит IgA и дефицит подклассов IgG сами по себе чаще имеют бессимптомное течение, однако данные формы ПИД часто сочетаются между собой, что и приводит к клинике иммунодефицита [8].

IgA впервые был выделен в 1952 г. Graber и Willams, в свою очередь дефицит этого класса антител был впервые описан 10 лет спустя [9]. Несмотря на то что с момента выявления IgA прошло более 60 лет, все его функции в человеческом организме до конца не ясны [10]. Предполагается, что IgA играет главную роль в осуществлении защитной функции от патогенов слизистых оболочек. Однако, учитывая бессимптомное течение болезни у многих пациентов с дефицитом IgA, очевидно, что при его отсутствии эту функцию с успехом берут на себя другие компенсаторные иммунные механизмы. Данная форма ПИД — одна из самых частых среди взрослого населения кавказской расы, встречаемость ее варьируется в широких пределах, в среднем составляя 1:600 [8]. При этом истинную распространенность селективного дефицита IgA установить невозможно в связи с отсутствием клинических

проявлений у большинства больных [8], часто он становится случайной находкой.

У пациентов с этой формой ПИД плазмоциты теряют способность избирательно синтезировать IgA, при этом синтез других классов антител сохраняется в пределах нормы. За диагностический критерий селективного дефицита IgA принято снижение уровня IgA <0,07 г/л при нормальных уровнях IgM и IgG [12].

В клинической картине случаев селективного дефицита IgA, которые имеют инфекционные проявления, преобладают заболевания ЛОР-органов, бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Характерно учащенное, но нетяжелое течение инфекций. Однако, по мнению ряда авторов, селективный IgA может впоследствии переходить в ОВИН, являясь первой ступенью более тяжелого заболевания [12].

Для лиц с селективным дефицитом IgA характерна сопутствующая аутоиммунная алергопатология [8], которая часто и выступает основным его клиническим проявлением. Интересно, что гаплотип 8.1, характерный для селективного IgA, также служит predisposing фактором к формированию Базедовой болезни, сахарного диабета I типа, системной красной волчанки, целиакии, миастении гравис, ревматоидного артрита [13].

При постановке данного диагноза нельзя забывать и о том, что ряд лекарственных средств (сульфасалазин, D-пеницилламин, каптоприл, карбамазепин, ибупрофен) и ряд инфекций (краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз) могут вызывать обратимый дефицит IgA [9], а в возрасте до 4 лет дефицит IgA может быть транзиторным.

Большинство пациентов с селективным дефицитом IgA имеют хороший прогноз и не нуждаются в специфической терапии. В тех случаях, когда эта форма ПИД проявляется инфекциями верхних дыхательных путей, хороший эффект имеет коррекция сопутствующей алергопатологии и вакцинация. Необходимо помнить, что пациентам с селективным дефицитом IgA не рекомендовано вводить препараты крови из-за высокого риска анафилаксии, обусловленного наличием антител к IgA у некоторых больных.

ДЕФИЦИТ ПОДКЛАССОВ IGG

Иммуноглобулины класса G включают 4 фракции (подкласса): IgG1 (60–70%), IgG2 (20–30%), IgG3 (5–8%), IgG4 (1–3%). Титры IgG1 и IgG3 достигают нормальных величин к возрасту 5–7 лет, в то время как IgG2 и IgG4 – только к 10 годам. Структурные особенности строения подклассов IgG определяют и различные их функциональные возможности. Известно, что IgG1 и IgG3 принимают активное участие в защите от токсинов (дифтерийного, столбнячного и др.) и в противовирусной защите, тогда как IgG2 преимущественно являются антиполисахаридными антителами. IgG3 также служит уникальным фактором активации системы комплемента. Кроме

того, связываясь с высокоафинным рецептором на поверхности макрофагов, IgG3 играют важную роль в осуществлении фагоцитоза.

Распространенность дефицита подклассов IgG составляет 4,8–8,0% от всех форм ПИД [14]. Основное клиническое значение имеет дефицит подкласса IgG2. Дефицит IgG1 выносится за рамки данной группы ПИД, так как, составляя основную часть общего IgG, приводит к гипогаммаглобулинемии и рассматривается отдельно. Дефицит IgG3, как правило, сочетается с дефицитом других подклассов антител или дефицитом IgA, а IgG4 бывает случайной находкой и протекает бессимптомно.

В клинической картине пациентов с дефицитом подклассов IgG преобладают рецидивирующие отиты (способные привести к потере слуха), бронхолегочные инфекции и синуситы [14]. Поэтому при обследовании пациентов с хроническими инфекциями, трудно поддающимися терапии при нормальных уровнях сывороточных иммуноглобулинов, целесообразно проведение исследования подклассов IgG.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

Около 85% всех наследственных агаммаглобулинемий представлены болезнью Брутона (X-сцепленной агаммаглобулинемией – XLA). Это заболевание было описано в 1952 г. Огденом Брутоном, позже было установлено, что в основе его лежит нарушение синтеза тирозинкиназы (названной по автору Брутоновской), принимающей участие в созревании В-л в костном мозге. Это приводит к практически полному отсутствию В-л в периферической крови и лимфоидных органах, в результате развиваются тяжелые нарушения антителопродукции всех изотипов иммуноглобулинов. Ген *Btk* находится в X-хромосоме (Xq21.3), поэтому XLA болеют только мужчины, в то время как женщины являются носителями, но симптоматики не имеют.

Распространенность болезни Брутона составляет 1:250 000 населения. Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 мес до 1 года, когда происходит истощение антител, полученных трансплацентарно. Первыми симптомами становятся рецидивирующие отиты, синуситы, пневмонии, вызванные в первую очередь *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*. В клинической картине нередко присутствуют кожные инфекции, диарейный синдром, инфекционные артриты и другие инфекционные процессы. В меньшей степени, чем для других форм ПИД, для XLA характерны сопутствующие аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования [15]. Тем не менее по сравнению со здоровой популяцией риск указанных осложнений значительно выше.

Вопрос о постановке диагноза XLA возникает в момент развития тяжелой жизнеугрожающей

инфекции: менингита, пневмонии, эмпиемы плевры и др. При осмотре обращает на себя внимание недоразвитие периферических лимфоидных органов (миндалин и лимфоузлов). При лабораторном обследовании выявляется снижение всех классов иммуноглобулинов, значительное уменьшение числа В-л. Окончательный диагноз устанавливается после проведения генетического обследования и выявления Vtk мутации. При невозможности проведения генетического обследования в пользу диагноза говорит наличие двоюродного брата или дяди по материнской линии, имеющего аналогичные симптомы и снижение числа В-л. Vtk мутацию находят в 90% случаев, у оставшихся 10% – мутации в других генах, ответственных за созревание В-л.

Взрослые пациенты с ХЛА попадают на прием к терапевту с обструктивными и рестриктивными изменениями в легких и бронхоэктатической болезнью, развившимися вследствие тяжелых инфекций, перенесенных в детстве.

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Понятие «вариабельная иммунная недостаточность» было сформулировано в 1973 г. для того, чтобы описать группу случаев неклассифицированной гипогаммаглобулинемии с дебютом в позднем возрасте и отделить это понятие от наследуемых форм агаммаглобулинемии. ОВИН представляет собой основную клинически значимую форму ПИД у взрослых, объединяет гетерогенных по клиническим фенотипам пациентов, основными проявлениями болезни у которых служат тяжелые торпидные к стандартным схемам терапии инфекции, а также аутоиммунная патология, лимфопролиферация и повышенная предрасположенность к злокачественным новообразованиям [16].

Особенность ОВИН – возможность дебюта в любом возрасте. Несмотря на генетическую основу, для большинства пациентов ОВИН характерен дебют во взрослом возрасте (30–40 лет), когда настороженность в отношении генетических заболеваний снижается. ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность составляет 1:25 000–30 000 населения, уступая по частоте встречаемости только селективному дефициту IgA [7].

Учитывая разнообразие клинической картины ОВИН, а также возможность позднего дебюта, типичного именно для этой формы ПИД, распознать ОВИН в рутинной практике достаточно трудно. Именно для ОВИН характерно опоздание постановки диагноза на период от нескольких лет до нескольких десятков лет [16].

Пациенты с ОВИН десятилетиями наблюдаются у отоларингологов, пульмонологов и терапевтов с клиникой рецидивирующих синопульмональных инфекций затяжного течения, плохо поддающихся стандартной терапии. Основную угрозу для боль-

ных ОВИН, как и для больных ХЛА, представляют *H. influenza*, *S. pneumonia*, *N. meningitides*. Диарейный синдром, наблюдаемый у этой категории больных, часто связан с наличием лямблиозной инфекции [16].

Несмотря на то что для большинства больных ОВИН характерны инфекционные проявления, в ряде случаев на первый план по клинической значимости выходят осложнения иммунной дисрегуляции. Они могут быть первым симптомом ОВИН или развиваться с течением времени. К проявлениям иммунной дисрегуляции относят патологическую лимфопролиферацию с поражением лимфоузлов, селезенки, легких и других органов, образование гранулем, энтеропатию (вплоть до развития синдрома мальабсорбции), аутоиммунные проявления (в первую очередь цитопении), малигнизацию.

Неинфекционные осложнения ОВИН были описаны еще в 90-х гг. прошлого века, однако патогенез их развития до сих пор до конца не выяснен. Наиболее частое неинфекционное проявление ОВИН – патологическая лимфопролиферация, которая выявляется почти у трети больных. Характерна стойкая лимфаденопатия и/или спленомегалия. Поэтому обнаружение лимфаденопатии и/или спленомегалии у пациента с тяжелыми рецидивирующими синопульмональными инфекциями служит поводом исключения ОВИН, первым этапом диагностики которой является обнаружение сниженного уровня общего белка/гамма фракции и уровня IgG.

Учитывая, что, по мнению ряда авторов, лимфоидная гиперплазия становится первой ступенью развития злокачественных опухолей лимфоидной ткани у пациентов с ОВИН, такой больной требует обязательного обследования у онколога/гематолога. При малигнизации у пациентов с ОВИН в большинстве случаев выявляются В-лимфоцитарные, ЭБВ-негативные опухоли, часто высоко дифференцированные. Как правило, речь идет об экстранодулярных лимфомах, излюбленной локализацией которых являются слизистые оболочки. Патогенез развития лимфом при ОВИН также до конца не ясен, однако терапевтические подходы к их лечению соответствуют тем, которые используются при спонтанных случаях лимфом.

Аутоиммунные осложнения наиболее часто представлены цитопениями (иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия, нейтропения), характерными для 10–12% пациентов с ОВИН. Цитопении могут стать первым и на долгое время единственным клиническим симптомом заболевания. Органоспецифические аутоиммунные заболевания при этой форме ПИД встречаются существенно реже.

Другое проявление иммунной дисрегуляции – образование гранулем в различных органах. Как одна из гипотез их появления рассматривается неполноценная реализация клеточно-опосредованного воспаления в ответ на недиагностированную персистенцию вирусного или другого агента. Инфекция становится триггером извращенного воспалительного ответа,

который продолжает поддерживаться после элиминации возбудителя. Второй гипотезой развития гранулем является аутоиммунный патогенез, что подтверждается хорошим ответом на использование иммуносупрессивной терапии. Наиболее частой гранулемы локализуются в легких, в этом случае, по данным компьютерной томографии, выявляются саркоидоподобные изменения. Несмотря на наличие серьезных отличий между ОВИН и саркоидозом (размеры и расположение гранулем, лимфаденопатия/спленомегалия при ОВИН, наличие признаков тяжелых инфекций в легких, не характерных для саркоидоза, а главное, низкие уровни IgG при ОВИН и нормальные/повышенные при саркоидозе), в абсолютном большинстве случаев пациентам выставляется диагноз «саркоидоз», и назначается иммуносупрессивная терапия. При этом проведение такой терапии без введения иммуноглобулинов может иметь серьезные последствия для пациента с ОВИН, в том числе в виде развития фатальных инфекций.

Частым симптомом ОВИН является транзиторная или стойкая диарея, которая может быть следствием как синдрома избыточного бактериального роста, так и иммунной дисрегуляции. При развитии целиакиоподобных проявлений диарея может приводить к развитию синдрома мальабсорбции и тяжелой гипопроteinемии. И хотя механизм нарушения работы кишечника в обоих случаях имеет сходные черты, энтеропатия при ОВИН не поддается лечению безглютеновой диетой. Данные биопсии при целиакии и ОВИН очень сходны, отличительной чертой ОВИН служит отсутствие плазматических клеток в собственной пластине. Часто у больных энтеропатией отмечается сопутствующая сплено- и/или гепатомегалия и лимфаденопатия. При стойкой диарее у пациентов с ОВИН выявляют выраженный дефицит железа, тяжелый дефицит жирорастворимых витаминов.

Первый этап диагностики ОВИН после оценки данных анамнеза – выявление снижения уровня общего белка, гамма-фракции и определение уровня иммуноглобулинов, что доступно в рутинной практике в большинстве ЛПУ. Лабораторные критерии постановки диагноза ОВИН – снижение двух и более изотипов иммуноглобулинов и нарушение синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или перенесенную инфекцию. Для оценки способности синтеза антител оценивают нарастание их титров после вакцинации противостолбнячной, дифтерийной и пневмококковой вакцинами. Отсутствие адекватных титров специфических антител к 2 инфекционным агентам является достаточным, чтобы считать функцию антителообразования несостоятельной. Нормой считается 4-кратное увеличение титра после вакцинации или перенесенной инфекции.

Альтернативным методом является фенотипирование В-л, выявляющее снижение переключенных В-л памяти [17] (этот вид исследования доступен в профильных иммунологических лабораториях). Уровень

В-л учитывается при постановке диагноза, но не может использоваться как четкий диагностический критерий, поскольку подвержен большим вариациям.

При постановке диагноза ОВИН необходимо исключить все возможные причины гипогаммаглобулинемии, включая прием лекарственных препаратов и заболевания, способные привести к снижению уровня иммуноглобулинов крови (в том числе злокачественные новообразования). Причинами вторичной гипогаммаглобулинемии могут быть ожоги, энтеропатии с потерей белка, протеинурия при нефротическом синдроме, злокачественные опухоли и др. К препаратам, следствием приема которых может быть транзиторная гипогаммаглобулинемия, относятся некоторые антигипертензивные средства (каптоприл), противомалярийные препараты (хлорохин, примахин), противосудорожные средства (карбамазепин, фентоин), НПВП (фенклофенак), сульфасалазин, соли золота, пеницилламин.

Возможности генетического тестирования при ОВИН ограничены, так как мутации удается выявить лишь у 5–10% больных. Окончательный диагноз выставляется иммунологом.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

«Золотым» стандартом лечения лиц с нарушением синтеза антител уже более 30 лет являются донорские иммуноглобулины. Цель терапии иммуноглобулинами – снижение частоты и тяжести инфекций и предотвращение развития необратимых осложнений. Было доказано, что реализация этих целей становится возможной при достижении близких к нормальным претрансфузионных уровней IgG [18]. При этом необходимо помнить, что доза иммуноглобулина должна быть индивидуализирована для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии, метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и других обстоятельств.

Неинфекционные осложнения ОВИН, как правило, требуют комбинации заместительной терапии иммуноглобулинами с иммуносупрессивной терапией. Учитывая отсутствие единых стандартов лечения, именно коррекция неинфекционных осложнений в настоящее время вызывает основные сложности и базируется на данных небольших когортных исследований и индивидуальном опыте экспертов.

Терапия злокачественных новообразований проводится по тем же принципам, что и в остальной популяции, однако у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител необходимо тщательно следить за претрансфузионным уровнем IgG, а также регулярностью и адекватностью заместительной терапии. В ряде случаев требуется увеличение дозы иммуноглобулинов.

Подводя итог, хочется отметить, что пациенты с ПИД встречаются существенно чаще, чем предполагалось ранее. Первыми и определяющими судьбу

пациента специалистами становится терапевт, отоларинголог, пульмонолог, гастроэнтеролог. При своевременной постановке диагноза и адекватной терапии пациенты с ПИД с нарушением синтеза антител имеют продолжительность и качество жизни, близкое к общепопуляционным значениям, они способны иметь здоровое потомство. Поэтому понимание проблемы и осторожность относительно ПИД необходима на всех этапах оказания медицинской помощи. В связи с возможностью их позднего дебюта пациенты с атипичным течением инфекций, аутоиммунной патологии, лимфопролиферацией, не имеющей очевидного объяснения, а также пациенты со стойким диарейным синдромом должны быть скринированы на наличие ПИД. Элементарных, используемых рутинно исследований, таких как общий анализ крови, определение уровня общего белка и белковых фракций, исследование иммуноглобулинов, в большинстве случаев достаточно для выявления больного с наиболее частой формой ПИД – нарушением синтеза антител.

пичным течением инфекций, аутоиммунной патологии, лимфопролиферацией, не имеющей очевидного объяснения, а также пациенты со стойким диарейным синдромом должны быть скринированы на наличие ПИД. Элементарных, используемых рутинно исследований, таких как общий анализ крови, определение уровня общего белка и белковых фракций, исследование иммуноглобулинов, в большинстве случаев достаточно для выявления больного с наиболее частой формой ПИД – нарушением синтеза антител.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9(6): 722–27.
2. Verma N., Thaventhiran A., Gathmann B. ESID Registry Working Party, Thaventhiran J., Grimbacher B. Therapeutic Management of Primary Immunodeficiency in Older Patients. *Drugs Aging*. 2013; 30(7): 503–12.
3. Gathmann B. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(1): 116–26.
4. Driessen G.M., van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170(6): 693–702.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М., 2005.
6. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001. 224 с.
7. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Crow Y.J., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Tang M.L.K., Tangye S.G., Torgerson T.R., Sullivan K.E. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38(1): 96–128.
8. Yazdani R., Azizi G.H. Abolhassani, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Sc. J. Immunol.* 2017; 85: 3–12.
9. Moise A., Nedelcu F.D., Toader M.A., Sora S.M., Tica A., Ferastraoar D.E., Constantinescu I. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. *J. Med. Life.* 2010; 3(1): 60–3.
10. Yel L. Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30(1): 10–6.
11. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J.M., Sullivan K.E., Tang M.L., Franco J.L., Gaspar H.B. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35(8): 696–726.
12. Singh K., Chang C., Gershwin M.E. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(2): 163–77.
13. Jorgensen G.H., Ornlöfsson A.E., Johannesson A., Gudmundsson S., Janzi M., Wang N., Hammarström L., Ludviksson B.R. Association of immunoglobulin A deficiency and elevated thyrotropin-receptor autoantibodies in two Nordic countries. *Hum. Immunol.* 2011; 72: 166–72.
14. Rawat A., Suri D., Gupta A., Saikia B., Minz R.W., Singh S. Isolated Immunoglobulin G4 Subclass Deficiency in a Child with Bronchiectasis *Indian J. Pediatr.* 2014; 81(9): 932–33.
15. Staines Boone A.T., Torres Martínez M.G., López Herrera G., de Leija Portilla J.O., Espinosa Padilla S.E., Espinosa Rosales F.J., Lugo Reyes S.O. Gastric adenocarcinoma in the context of X-linked agammaglobulinemia: case report and review of the literature. *J. Clin. Immunol.* 2014; 34(2): 134–37.
16. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1(6): 545–56.
17. Ameratunga R., Brewerton M., Slade C., Jordan A., Gillis D., Steele R., Koopmans W., Woon S.T. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front. Immunol.* 2014; 15(5): 415.
18. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J., Chinn I.K., Dorsey M., El-Gamal Y., Harville T.O., Hossny E., Mazer B., Nelson R., Secord E., Jordan S.C., Stiehm E.R., Vo A.A., Ballou M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(3S): 1–46.

Поступила/Received: 23.10.2018

Принята в печать/Accepted: 10.11.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Елена Александровна Латышева, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ст.н.с. отделения иммунопатологии клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел: 8 (499) 612-77-73. E-mail: ea.latyшева@nrcii.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Elena A. Latysheva, PhD, associate professor of the Department of clinical immunology of «N.I. Pirogov RNRMU» FSBEI of HE, Senior research scientist of the Department of immunopathology of the Institute Of Immunology clinic Federal state budgetary institution MRI of FMBA of Russia. Address: 115478, Moscow, 24 Kashirskoye shosse St. Tel: +74996127773. E-mail: ea.latyшева@nrcii.ru

© Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, А.С. Суюндукова, 2018

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

Б.М. БЛОХИН, А.Д. ПРОХОРОВА, А.С. СУЮНДУКОВА

Кафедра поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России



Одну из ключевых ролей в иммунорегуляции играет система интерферона (ИФН). Она включает механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа, является первой линией защиты от вирусных и других внутриклеточных инфекций, участвует в поддержании гомеостаза организма. Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. Данные различных исследований, приведенных в статье, подтверждают необходимость формирования четких показаний для назначения этой группы препаратов. Клиницистам важно строго оценивать клинические риски и преимущества при назначении интерферонотерапии.

Ключевые слова: интерфероны, индукторы интерферонов, иммунитет, инфекции, терапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, А.С. Суюндукова. Актуальные вопросы интерферонотерапии. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7\[25\]:125-132](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;7[25]:125-132)

ACTUAL ISSUES OF INTERFERONOTHERAPY

B.M. BLOKHIN, A.D. PROKHOROVA, A.S. SUYUNDUKOVA

Department of polyclinic and emergency pediatrics of «N.I. Pirogov Russian national research medical university» FSBEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia

125

One of the main links in immunoregulation is the interferon system (IFN). It includes the mechanisms of innate and adaptive immune response, is the first line of defense against viral and other intracellular infections, and it's involved in maintaining the homeostasis of the body. The therapeutic potential of interferon preparations is currently under special attention. The data of various studies cited in this article confirm the need to form clear indications for prescribing this group of drugs. It is important for clinicians to evaluate the clinical risks and benefits of administering interferon therapy.

Key words: interferons, interferon inducers, immunity, infections, therapy.

The authors claim about the lack of the possible conflicts of interests.

For citation: B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, A.S. Suyundukova. Actual issues of interferonotherapy. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7\[25\]:125-132](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.2018;7[25]:125-132)

Открытие интерферона (ИФН) было признано одним из крупнейших событий в медицине и биологии нынешнего столетия. Это произошло в 1957 г., когда А. Isaacs и J. Lindenmann при проведении опытов на мышцах сообщили, что клетки цыплят, инфицированные вирусом гриппа, вырабатывали секретлируемый фактор, который опосредовал передачу вирусоустойчивого состояния, активного как против гомологичных, так и гетерологичных вирусов. Оказалось, что ИФН вырабатываются не только у мышей, но и у всех мле-

копитающих, в том числе у человека. Это основополагающее наблюдение, наряду с аналогичными выводами, сделанными Y. Nagano и Y. Kojima в 1958 г., заложило основу для последующих исследований, которые привели к подробному описанию системы ИФН [1]. ИФН – белковая молекула, обладающая неспецифической активностью и обеспечивающая противовирусный иммунитет. Клетки вырабатывают этот защитный белок в ответ на действие вирусов, бактерий, опухолевых клеток или продуктов их метаболизма.

В настоящее время ИФН представлены тремя типами: ИФН I типа (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω , ИФН- τ , ИФН- δ , ИФН- κ , ИФН- ϵ , ИФН- ξ /limitin, ИФН- ν) [2], II типа (только ИФН- γ) и ИФН III типа, семейство лямбда-интерферонов (ИФН- λ 1/ интерлейкин-29 (ИЛ-29), ИФН- λ 2/ ИЛ-28A, ИФН- λ 3/ ИЛ-28B) [3]. ИФН разных типов отличаются по структуре, строению, утилизации клеточных поверхностных рецепторов и внутриклеточным сигнальным путям, которые обеспечивают экспрессию ИФН-стимулированных генов (ИСГ) [3, 4, 5].

В зависимости от условий, ИФН обладают способностью или подавлять выработку цитокинов, или способствовать увеличению их продукции при таких заболеваниях, как системная красная волчанка (СКВ), усиливать воспаление при бактериальных инфекциях, осложняющих предшествующее вирусное заболевание [4].

Функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию клеток организма (индукция – продукция – действие – эффекты) в ответ на внедрение чужеродной информации или использование индукторов ИФН [3].

Известно, что в процессе онтогенеза происходит поэтапное созревание системы ИФН с изменением их биологических свойств и характеристик. Очевидно, что во многом благодаря несовершенству функционирования интерфероновой системы в раннем возрасте, новорожденные и дети первых лет жизни проявляют повышенную чувствительность к инфекционным болезням со склонностью к их более тяжелому и генерализованному течению с высоким риском осложнений и летальных исходов [6].

У человека появление так называемого раннего ИФН (р-ИФН) зафиксировано с 10-й недели внутриутробного развития, а к моменту рождения концентрация раннего ИФН в несколько раз превышает таковую у взрослых, с наиболее высоким уровнем у недоношенных. При этом р-ИФН характеризуется сниженной противовирусной и иммуномодулирующей активностью: в основном его действие направлено не на защиту, а на участие в развитии и дифференциации клеток плода и новорожденного [6].

В дальнейшем в становлении противoinфекционной защиты новорожденных принимает участие только α -звено интерфероновой системы. Однако синтез ИФН- α у новорожденных, особенно у недоношенных детей, в сравнении со взрослыми, резко снижен, что способствует смещению иммунорегуляторного индекса в сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижения киллерной активности клеток, усугубляя иммунологическую несостоятельность детей данной возрастной категории [6]. Одновременно с этим существуют убедительные доказательства более высокой продукции некоторых цитокинов (в том числе ИЛ-6, ИЛ-8) у новорожденных, особенно с дефицитом

веса, в ответ на определенные микроорганизмы [7]. Наличие сильного цитокинового ответа, который формируется при участии TLR (TLR2) у новорожденных, во многом объясняет склонность к тяжелому генерализованному течению инфекций с развитием сходной клинической картины неонатального сепсиса вне зависимости от вида возбудителя.

Экзогенные интерфероны и индукторы интерферонов: особенности, преимущества, недостатки

Инфекции, особенно вирусной этиологии, индуцируют выработку огромного количества ИФН, в буквальном смысле наводняющего организм и длительно циркулирующего в крови с последующим метаболизмом в печени и почках. Возможность применения препаратов ИФН в ранний период жизни вызывала сомнения у многих исследователей. Причина: высокий уровень эндогенного ИФН, как и введение экзогенного ИФН новорожденным животным, приводили к подавлению их роста, некрозу клеток печени, развитию гломерулонефрита и даже гибели, что является доказательством цитопатического действия ИФН в этой возрастной группе [6]. В литературе описан новый тип интерферопатий, связанных с генетически обусловленным переизбытком продукции ИФН I типа, ассоциированных с высоким уровнем детской заболеваемости и смертности от аутовоспалительного синдрома с развитием системного воспаления, лихорадки, васкулопатий, интерстициального поражения легких, дыхательной недостаточности [8].

Всего к настоящему времени описано более 300 различных эффектов ИФН, которые и определяют медицинскую значимость препаратов этого типа. Существующие медицинские препараты ИФН делятся по типу активного компонента на α , β и γ [3]. По способу производства существует 4 основных разновидности этого препарата: лейкоцитарный, лимфобластоидный, рекомбинантный и пегилированный (*табл.*).

Считается доказанным, что в организм человека необязательно вводить препараты ИФН – стимулировать их выработку могут лекарственные препараты, называемые индукторами интерферона (ИИ) [11]. Заметим, что такой способностью обладают тысячи различных соединений, в первую очередь практически все известные вирусы, многие микроорганизмы (бактерии, риккетсии, микоплазмы, хламидии и др.), продукты из них, природные полифенолы и широкий круг синтетических веществ. В результате многолетнего целенаправленного скрининга отечественным исследователям удалось выявить несколько весьма перспективных для медицины ИИ, имеющих высокий химиотерапевтический индекс и пригодных для профилактики и лечения вирусных инфекций и ряда других заболеваний [3]. Основными требованиями при создании клинически пригодных ИИ были специфическая активность, низкая токсичность, отсутствие мутагенности, канцерогенности,

Таблица. Классификация препаратов экзогенного интерферона по способу производства

Группа препаратов интерферона (ИФН)	Способ производства	Особенности действия
Лейкоцитарный ИФН	Комплекс белков, которые синтезируются лейкоцитами донорской крови под влиянием вируса-индуктора ИФН. Чтобы усилить выработку нужных веществ, клетки предварительно стимулируют, чаще всего с помощью непатогенных вирусов. После получения такой препарат проходит очищение ультра- и микрофльтрационным методом, затем его концентрируют	В состав таких препаратов могут входить все виды ИФН и другие биологически активные вещества. Преимущество – высокий потенциал биологического действия. Недостаток – высокая вероятность побочных эффектов при внутримышечном введении
Лимфобластоидный ИФН	Получают из культуры лимфобластных клеток, которые также обрабатывают веществами, стимулирующими иммунный ответ	Такие препараты содержат определенное соотношение различных видов ИФН и не так часто вызывают побочные эффекты
Рекомбинантные ИФН	Получают из культуры клеток бактерий или грибов, в которые специально внедрили участок человеческого гена	ИФН, полученный таким образом, может немного отличаться по своему строению от «природного» человеческого ИФН. Такие препараты сохраняют противовирусную активность, но стимуляции иммунитета с их помощью добиться сложно
Пегилированные (ПЭГ) ИФН	Получают путем соединения рекомбинантных белковых молекул с полиэтиленгликолем	Соединение с полиэтиленгликолем увеличило срок действия ИФН в организме [9]. Полиэтиленгликоль растворим в воде, не вступает в биологические реакции в организме и не вызывает иммунного ответа [10]

эмбриотоксичности. Для эффективного использования ИИ необходимо знать, какие клетки продуцируют ИФН в ответ на введение индуктора и какой тип ИФН индуцируется в органах-мишенях [3].

Широкое системное использование ИИ различной природы показало, что их активность совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных интерферонов. Клиническое применение ИИ касается гриппа и других ОРВИ, герпеса, вирусных гепатитов, энцефалитов, бешенства, медленных и смешанных инфекций. Обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и собственно ИФН, ИИ стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [3].

Известно, что одно из свойств ИИ – формирование в организме длительной антивирусной резистентности. Сформировавшаяся на длительный период резистентность, по-видимому, является следствием непосредственного влияния ИИ на клеточный и гуморальный иммунитет [3].

ИИ в некоторых случаях имеют ряд преимуществ перед собственно ИФН:

1) в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФН не обладают антигенностью;

2) синтез ИФН при введении ИИ сбалансирован и контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке препаратов ИФН;

3) однократное введение ИИ приводит к длительной продукции и поддержанию уровня ИФН в терапевтической концентрации;

4) некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов, что в подчас дает им определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерфероном [3].

В то же время из-за того, что ИИ заметно различаются по способности «включать» синтез ИФН в различных органах (мозг, легкие, печень, селезенка и др.), это создает определенные проблемы в использовании этой группы препаратов при различных вариантах органной патологии. При этом ИИ не только «включают» систему ИФН, но и вызывают образование ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, являясь биорегуляторами цитокиновой сети. Это определяет непредсказуемость эффектов применения некоторых разновидностей ИИ *in vivo*.

Эффекты и сфера применения интерферонов
Основные биологические эффекты ИФН включают:

- подавление роста внутриклеточных и внеклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, простейшие, бактерии);
- антипролиферативную активность;
- противоопухолевый эффект;
- антимутагенный эффект;
- антитоксическое действие;
- радиопротективный эффект;
- подавление или усиление продукции антител;
- стимуляцию макрофагов, усиление фагоцитоза;
- активацию цитотоксического действия sensibilizированных лимфоцитов на клетки-мишени;

- активацию естественных киллерных клеток (NK-клеток);
- стимуляцию освобождения гистамина базофилами;
- индукцию синтеза простагландина E;
- усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости;
- усиление или ингибирование активности ряда клеточных ферментов;
- усиление цитотоксического действия дцРНК;
- подавление гиперчувствительности замедленного типа;
- многочисленные изменения клеточных мембран; стимуляцию выработки факторов и молекул адгезии [1].

Антипролиферативный эффект ИФН заключается в способности подавлять рост клеток за счет угнетения синтеза РНК и протеинов, а также ингибирования ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток [12, 13]. Это свойство ИФН активно изучают, препараты ИФН уже применяются в терапии рака [14, 15, 16]: они подавляют опухолевый рост как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, потенцируя их противоопухолевые эффекты [13]. Более того, большинство исследователей склоняется к мнению, что именно бесперебойное функционирование системы ИФН I типа играет ключевую роль в способности макроорганизма подавлять спонтанный опухолевый рост [17].

Противоопухолевые эффекты ИФН делятся на прямые и непрямые [18]. Первые связаны со способностью ИФН оказывать непосредственное действие на опухолевые клетки, их рост и дифференцировку [18, 19], вторые – со способностью ИФН активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы: стимуляцию активности клеток иммунной системы (макрофагов, NK-клеток, T-цитотоксических лимфоцитов) [20], усиление экспрессии на клетках молекул гистосовместимости I класса [18, 21]. Известно, что обработка клеток ИФН I типа усиливает интенсивность апоптоза при последующей вирусной инфекции [22] и опухолевом росте [19, 23]. Кроме того, ИФН-α нарушают митотический цикл клетки, преимущественно блокируя его в цикле G1 или удлиняя все фазы цикла (G1, G2 и S) [20, 23].

Антипролиферативное действие ИФН-α связано с их способностью опосредованно, через индукцию онкосупрессора p53 и подавление активности киназы клеточного цикла, замедлять переход клетки в S-фазу [20, 24].

Также ИФН обладают иммуномодулирующим действием, влияя практически на все звенья иммунного ответа. ИФН-α в эпителиальных клетках респираторного тракта индуцирует экспрессию рецепторов RIG-I и TLR3, влияя тем самым на процессы распознавания антигена [25]. ИФН увеличивают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимо-

сти (МНС) I-го класса на всех видах клеток, улучшая благодаря этому распознавание инфицированных клеток цитотоксическими T-лимфоцитами (ТСТЛ) [26]. Пролонгированная активация системы ИФН может способствовать активации аутоиммунного процесса в макроорганизме, что очень важно учитывать при назначении длительных курсов терапии как самими ИФН, так и их индукторами [26].

ИФН I типа регулируют пролиферацию В-лимфоцитов, способствуя их дифференциации в плазмобласты, которые не способны продуцировать большие количества иммуноглобулинов [27]. Доказано, что перечисленные и другие ИФН-зависимые пути активации В-клеток служат важными звеньями в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ [26].

ИФН-α активно задействованы в подготовке и регуляции механизмов специфического иммунного ответа, участвуя в развитии Th1-ответа [28]. Они регулируют баланс хелперов Th1 и Th2, способствуя дифференциации Th0 в хелперы Th1 [22].

Нарушения периферической толерантности миелоидных дендритных клеток, которые связаны с избытком продукции ИФН I типа, могут быть причиной развития аутоиммунных заболеваний: СКВ [29], синдрома Шегрена [30, 31], сахарного диабета I типа [32, 33], склеродермии [26, 34], неврологических расстройств в виде синдрома Айкарди–Гутьереса [22].

Для ИФН-α, опыт клинического использования препаратов которого насчитывает более 30 лет, анти-вирусная активность является основной и наиболее детально изученной [26]. Многолетнее клиническое применение этой группы препаратов позволяет говорить об их универсально широком диапазоне противовирусных эффектов и возможности использования их при самых различных вирусных инфекциях.

ИФН служат первой линией защиты от вирусной инфекции, поскольку начинают синтезироваться уже в первые часы после контакта организма с вирусами как немедленный ответ на инфицирование [26]; при этом выраженность противовирусного ответа прямо пропорциональна заражающей дозе вируса [35]. Среди вирусов наиболее сильными индукторами ИФН являются РНК-геномные [36]. ДНК-содержащие вирусы – слабые индукторы ИФН (за исключением поксвирусов).

В клинической практике наиболее широко ИФН используются при вирусных инфекциях. В первую очередь это грипп и другие ОРВИ [37], различные герпетические поражения [38], а также острые и хронические вирусные гепатиты [39, 40, 41].

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Известно, что любые попытки воздействия на вирус гриппа А с помощью блокаторов ионных каналов и ингибиторов нейраминидазы, благодаря высокой естественной мутационной его активности,

сразу вызывают появление лекарственно устойчивых штаммов [42]. В целях защиты населения от новых штаммов вируса, недопущения развития лекарственной устойчивости и повышения эффективности лечения ОРВИ и гриппа были предприняты попытки применения альтернативных схем лечения. Первой линией терапии стали препараты ИФН- α . Однако применение препаратов данной группы при гриппе в эксперименте приводило к неожиданному эффекту повышения тяжести инфекционного процесса и увеличения смертности экспериментальных животных. Системное провоспалительное воздействие ИФН на клетки иммунной системы *in vivo* приводило к гиперцитокинемии и гиперхемокинемии, которые пагубно влияли на течение острой респираторной инфекции и утяжеляли ее клинические симптомы. Это сопровождалось повышением числа плазмацитоидных дендритных клеток и воспалительных моноцитов в легочной ткани и усиленным апоптозом эпителиоцитов дыхательных путей [43, 44]. Уже не вызывает сомнений, что вирус гриппа А сам вызывает апоптоз клеток эпителия дыхательных путей ИФН-опосредованным механизмом [45]. Добавление экзогенного ИФН- α может чрезмерно активировать эти механизмы, приведя к цитокиновому «шторму», повышению миграции воспалительных клеток в легкие, массовой гибели клеток эпителия дыхательных путей и смерти хозяина [37].

Бактериальные суперинфекции выступают основной причиной смерти во время пандемий и эпидемий гриппа [37, 45, 46]. Часто они обусловлены грамположительными возбудителями, такими как метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA), большинство из которых проявляет высокую устойчивость к антибактериальной терапии [45]. Предшествующая инфекция вирусом гриппа А вызывает нарушение регуляции миграции и функций фагоцитов, ограничивая способность к защите организма от последующей бактериальной инфекции: это осуществляется через ИФН-опосредованный механизм [47]. Более того, последними исследованиями установлено, что экспрессия ИФН I типа может изменять восприимчивость макроорганизма к MRSA-инфекции: если ИФН- β снижает восприимчивость к MRSA, то ИФН- α повышает ее приблизительно к 7-му дню течения инфекционного процесса [45, 46, 48]. В связи с этим в эксперименте на мышах была продемонстрирована эффективность применения ингибиторов ИФН- α на 7-й день гриппозной инфекции в снижении риска развития смертельных постгриппозных осложнений [49].

Из всего вышесказанного следует, что безопасное и успешное лечение гриппа должно протекать без излишней иммуностимуляции, а использование ИФН- α провоцирует развитие иммунопатологии, особенно при применении в первые 48 ч острой гриппозной инфекции [42]. При этом профилактический прием ИФН при других ОРВИ, но

только не при гриппе (!), одобрен большинством исследователей.

В свете вышесказанного не стоит относиться к ИФН как к панацее от всех бед. Следует обратить внимание и на другие проблемные аспекты применения этой группы лекарственных средств.

Во-первых, некоторые вирусы могут блокировать противовирусное действие ИФН. Например, аденовирусы продуцируют специфическую РНК, которая предотвращает активацию протеинкиназы [50]. Гемагглютинин вируса гриппа А вызывает деградацию рецепторов к ИФН I и II типа – IFNAR и IFNGR, тем самым ослабляя клеточный ответ на соответствующие ИФН [52]. NS1, белок вируса гриппа А, подавляет экспрессию ИФН с помощью различных механизмов, включая снижение продукции ИФН- β [52]. Энтеровирус 71 и вирус Коксаки А16 способны вызывать деградацию эндосом эпителиальных клеток бронхов, что ведет к активации процессов их «самопереваривания», супрессии TLR9-опосредованного сигнального пути активации ИФН I типа и, как следствие, безудержной репликации вирусов [53]. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) I типа через усиление активности CD169 (белок клеточной адгезии на дендритных клетках и макрофагах, являющийся фактором адгезии ВИЧ-1) и последующее усиление экспрессии CD169 нейтрализует противовирусное действие ИФН I типа, что способствует продуктивной инфекции ВИЧ-1 в миелоидных дендритных клетках и CD4+ Т-клетках [54]. Белки вируса Т-клеточной лейкемии человека подавляют активацию факторов клеточной транскрипции и ИФН-регулирующего фактора 3, осуществляя негативную регуляцию раннего β -интерфероновой ответа на вирусную интервенцию [55].

Во-вторых, ИФН – это лишь первая «линия обороны», которая стимулирует другие звенья иммунитета и временно приостанавливает продвижение патогена по организму, давая время на активацию иммунных клеток, осуществляющих в том числе специфический иммунный ответ, и выработку антител.

В-третьих, основной механизм действия ИФН – подавление развития и деления. В физиологических дозах этот эффект контролирует размножение вирусов и опухолевых клеток. Но при введении значительных доз «чужеродного» вещества могут пострадать и собственные ткани организма, которые быстро обновляются. В первую очередь речь о клетках крови. Поэтому, прежде чем начинать лечение препаратами ИФН, нужно внимательно изучить пользу и возможный вред от их применения.

Многолетние исследования показали, что использование препаратов ИФН для профилактики и лечения вирусных инфекций не всегда приводит к однозначному эффекту. К настоящему времени накоплен огромный пласт данных о клиническом опыте применения препаратов ИФН и сопровождающих его многочисленных побочных действиях и осложнениях [56].

Зачастую выраженные нежелательные явления приводят к прекращению курса лечения ИФН или необходимости снижения дозы препаратов, что, безусловно, снижает эффективность проводимого лечения [57].

Прежде всего выраженность побочных эффектов и нежелательных явлений связана с необходимостью длительного введения высоких доз ИФН- α для лечения некоторых инфекций (гепатитов В и С) и опухолей [56]. Следствием системного провоспалительного действия ИФН в таких ситуациях становятся проявления гриппоподобного синдрома различной степени выраженности (лихорадка, ломота в теле, головная боль и др.) [58]. Угнетение костно-мозгового кровообращения как проявление антипролиферативных эффектов ИФН относится к распространенным нежелательным явлениям ИФН-терапии [58]. Часто применение ИФН может сопровождаться значительным снижением качества жизни пациентов с развитием тревожности и депрессии [59].

К общим осложнениям интерферонотерапии, независимо от ее продолжительности, относится индукция антитиреоидных аутоантител без нарушения функции щитовидной железы. Введение в практику длительных терапевтических режимов лечения ИФН- α увеличило риск развития деструктивного тиреоидита во много раз [60]. В литературе описаны случаи тиреотоксикоза, наблюдаемые у пациентов после лечения ИФН, без каких-либо признаков аутоиммунного процесса в щитовидной железе [61].

Повреждение дистальных регуляторных путей обмена глюкозы в организме пациентов, принимающих ИФН- α , может привести к гипергликемии, нарушению секреции инсулина, развитию синдрома инсулинорезистентности [62], сахарного диабета 1 и 2 типа [32, 33, 62].

Не вызывает сомнений непосредственное участие препаратов ИФН- α в развитии аутоиммунных заболеваний, в первую очередь СКВ [26, 34] и склеродермии [63].

Имеются сообщения о случаях обострения ранее существовавшего псориаза и дебюте этого заболевания у подростков с гепатитом С на фоне лечения ИФН- α [64]. Лихеноидные высыпания в полости рта также относятся к ИФН-индуцированным дерматологическим осложнениям, нарушающим качество жизни пациентов [65]. Применение топического интерферона α -2b при лечении плоскоклеточной неоплазии глаз может привести к развитию реактивной лимфоидной гиперплазии в тканях глаза [66]. Имеются сообщения о возникновении аритмий, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, миокардита, перикардита, перикардального выпота и диастолической дисфункции на фоне лечения препаратами ИФН [67].

Время приема ИФН для профилактики или лечения инфекций также может влиять на развитие побочных эффектов. Экспериментальные исследования показали, что если профилактический прием ИФН при некоторых вирусных заболеваниях у птиц обеспечивал защиту от последующего заражения вирусом, то добавление ИФН в инфицированные клеточные культуры в ранние сроки после инфицирования, способствовало массовой апоптотической гибели клеток макроорганизма с тяжелыми деструктивными явлениями в тканях [68].

Таким образом, многолетняя клиническая практика показывает, что «безопасных» препаратов ИФН не существует, и даже местное их применение чревато серьезными и подчас необратимыми последствиями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Oct; 14(4): 778–809, table of contents.
2. Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 May 6; 68: 428–40.
3. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году. В сборнике *Интерферон-2011*. Под ред. акад. РАМН, проф. Ф.И. Ершова и проф. А.Н. Наровлянского. Москва, 2012. С. 14–34.
4. Park S.H., Kang K., Giannopoulou E. et al. Type I interferons and the cytokine TNF cooperatively reprogram the macrophage epigenome to promote inflammatory activation. *Nat Immunol.* 2017 Oct; 18(10): 1104–16.
5. Lachová V., Škorvanová L., Svetlíková D. et al. Comparison of transcriptional profiles of interferons, CXCL10 and RIG-1 in influenza infected A549 cells stimulated with exogenous interferons. *Acta Virol.* 2017; 61(2): 183–90.
6. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде. В сборнике *Интерферон-2011*. Под ред. акад. РАМН, проф. Ф.И. Ершова и проф. А.Н. Наровлянского. Москва, 2012. С. 35–51.
7. Sheng Y.J., Xu S.S., Li X.J. et al. Low birth weight contributed to increased serum IL-6 levels in infantile respiratory syncytial virus infection. *BMC Pediatr.* 2017 Dec 16; 17(1): 205.
8. Frémond M.L., Uggenti C., Van Eyck L. et al. Brief Report: Blockade of TANK-Binding Kinase 1/IKK Inhibits Mutant Stimulator of Interferon Genes (STING)-Mediated Inflammatory Responses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul; 69(7): 1495–501.
9. Maughan A. Ogbuagu. Pegylated interferon alpha 2a for the treatment of hepatitis C virus infection. *O.Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Feb; 14(2): 219–27.
10. Herrington-Symes A., Choi J.W., Brocchini S. Interferon dimers: IFN-PEG-IFN. *J Drug Target.* 2017 Nov - Dec; 25(9–10): 881–90.
11. Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 10: 46–52.
12. Zhang K.J., Yin X.F., Yang Y.Q. et al. A Potent In Vivo Antitumor Efficacy of Novel Recombinant Type I Interferon. *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 15; 23(8): 2038–49.

13. Rizza P., Moretti F., Capone I., Belardelli F. Role of type I interferon in inducing a protective immune response: perspectives for clinical applications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Apr; 26(2): 195–201.
14. Мухачева М.В., Бейн Б.Н. Роль интерферонов в иммунитете у больных с церебральными опухолями. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1–7: 1486–1490.
15. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей. *Клиническая медицина.* 2014; 92(8): 5–14.
16. Глазкова Н.Н. Иммуномодуляторы в лечении рака. *Вестник Калужского университета.* 2016; 2: 18–28.
17. Tong R., Feng L., Zhang L. et al. Decreased Interferon Alpha/Beta Signature Associated with Human Lung Tumorigenesis. *J Interferon Cytokine Res.* 2015 Dec; 35(12): 963–68.
18. Buoncervello M., Romagnoli G., Buccarelli M. et al. IFN- α potentiates the direct and immune-mediated antitumor effects of epigenetic drugs on both metastatic and stem cells of colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016 May 3; 7(18): 26361–73. Doi: 10.18632/oncotarget.8379.
19. Liu X., Lu J., He M.L. et al. Antitumor effects of interferon-alpha on cell growth and metastasis in human nasopharyngeal carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012 Jun; 12(5): 561–70.
20. Yin H., Chen N., Guo R. et al. Antitumor potential of a synthetic interferon-alpha/PLGF-2 positive charge peptide hybrid molecule in pancreatic cancer cells. *Sci Rep.* 2015 Nov 20; 5: 16975.
21. Skov V., Riley C.H., Thomassen et al. The impact of interferon-alpha2 on HLA genes in patients with polycythemia vera and related neoplasms. *M, Leuk Lymphoma.* 2017 Aug; 58(8): 1914–21.
22. Šantak G., Šantak M., Forčić D. Comparison of antitumor effects of native and recombinant human interferon- α on non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res.* 2013 May; 33(5): 2043–46.
23. Абатуров А.Е., Юлиш Е.И. Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Часть 2. Механизмы действия интерферонов. *Здоровье ребенка.* 2007; 6: 136–144.
24. Ghodke-Puranik Y., Dorschner J.M., Vsetecka D.M. et al. Lupus-Associated Functional Polymorphism in PNP Causes Cell Cycle Abnormalities and Interferon Pathway Activation in Human Immune Cells. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Dec; 69(12): 2328–37.
25. Imran M., Waheed Y., Manzoor S. et al. Interaction of Hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Virology.* 2012 Jun 22; 9: 126.
26. Rönnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jul-Aug; 34(4 Suppl 98): 21–4.
27. Torigoe M., Iwata S., Nakayama S. et al. Metabolic Reprogramming Commits Differentiation of Human CD27+IgD+ B Cells to Plasmablasts or CD27-IgD- Cells. *J Immunol.* 2017 Jul 15; 199(2): 425–34.
28. Jin Z., Fan J., Zhang Y. et al. Comparison of morphology, phenotypes and function between cultured human IL-4-DC and IFN-DC. *Mol Med Rep.* 2017 Nov; 16(5): 7345–54.
29. Murayama G., Furusawa N., Chiba A. et al. Enhanced IFN- α production is associated with increased TLR7 retention in the lysosomes of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2017 Oct 19; 19(1): 234.
30. Imgenberg-Kreuz J., Sandling J.K., Björk A. et al. Transcription profiling of peripheral B cells in antibody-positive primary Sjögren's syndrome reveals upregulated expression of CX3CR1 and a type I and type II interferon signature. *Scand J Immunol.* 2018 May; 87(5): e12662.
31. Ghodke-Puranik Y., Dorschner J.M., Vsetecka D.M. et al. Lupus-Associated Functional Polymorphism in PNP Causes Cell Cycle Abnormalities and Interferon Pathway Activation in Human Immune Cells. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Dec; 69(12): 2328–37.
32. Sossau D., Kofler L., Eigentler T. Type 1 diabetes mellitus caused by treatment with low-dose interferon- α in a melanoma patient. *Melanoma Res.* 2017 Oct; 27(5): 516–18.
33. Lombardi A., Tsomos E., Hammerstad S.S., Tomer Y. Interferon alpha: The key trigger of type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2018 Aug 14. pii: S0896-8411(18)30323-8.
34. Khan W.A., Qureshi J.A. Increased binding of circulating systemic lupus erythematosus autoantibodies to recombinant interferon alpha 2b. *APMIS.* 2015 Dec; 123(12): 1016–24.
35. Heim M.H. Innate immunity and HCV. *J Hepatol.* 2013 Mar; 58(3): 564–74.
36. Haldipur B., Bhukya P.L., Arankalle V., Lole K. Positive Regulation of Hepatitis E Virus Replication by MicroRNA-122. *J Virol.* 2018 May 14; 92(11). pii: e01999-17.
37. Davidson S., McCabe T.M., Crotta S. et al. IFN λ is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN α treatment. *EMBO Mol Med.* 2016 Sep 1; 8(9): 1099–112.
38. Como C.N., Pearce C.M., Cohrs R.J., Baird N.L. Interleukin-6 and type 1 interferons inhibit varicella zoster virus replication in human neurons. *Virology.* 2018 Sep; 522: 13–8.
39. Tang L.S.Y., Covert E., Wilson E., Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA.* 2018 May 1; 319(17): 1802–13.
40. Friedman A., Siewe N. Chronic hepatitis B virus and liver fibrosis: A mathematical model. *PLoS One.* 2018 Apr 10; 13(4): e0195037.
41. Maughan A., Ogbuagu O. Pegylated interferon alpha 2a for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Feb; 14(2): 219–27.
42. Hayden F.G., de Jong M.D. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1; 203(1): 6–10.
43. Betakova T., Kostrabova A., Lachova V., Turianova L. Cytokines Induced During Influenza Virus Infection. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(18): 2616–22.
44. Lee S., Hirohama M., Noguchi M. et al. Influenza A Virus Infection Triggers Pyroptosis and Apoptosis of Respiratory Epithelial Cells through the Type I Interferon Signaling Pathway in a Mutually Exclusive Manner. *J Virol.* 2018 Jun 29; 92(14). pii: e00396–18.
45. Shepardson K.M., Larson K., Morton R.V. et al. Differential Type I Interferon Signaling Is a Master Regulator of Susceptibility to Postinfluenza Bacterial Superinfection. *MBio.* 2016 May 3; 7(3). pii: e00506–16.
46. Rynda-Applé A., Robinson K.M., Alcorn J.F. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun.* 2015 Oct; 83(10): 3764–70.

47. Robinson K.M., Kolls J.K., Alcorn J.F. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia. *Curr Opin Immunol.* 2015 Jun; 34: 59–67.
48. Rynda-Apple A., Harmsen A., Erickson A.S. et al. Regulation of IFN- γ by IL-13 dictates susceptibility to secondary postinfluenza MRSA pneumonia. *Eur J Immunol.* 2014 Nov; 44(11): 3263–72.
49. Carolan L.A., Rockman S., Borg K. et al. Characterization of the Localized Immune Response in the Respiratory Tract of Ferrets following Infection with Influenza A and B Viruses. *J Virol.* 2015 Dec 30; 90(6): 2838–48.
50. Sobrevilla-Navarro A.A., Sandoval-Rodríguez A., García-Bañuelos J.J. et al. Interferon- α Silencing by Small Interference RNA Increases Adenovirus Transduction and Transgene Expression in Huh7 Cells. *Mol Biotechnol.* 2018 Apr; 60(4): 251–58.
51. Xia C., Wolf J.J., Vijayan M. et al. Casein Kinase 1 α Mediates the Degradation of Receptors for Type I and Type II Interferons Caused by Hemagglutinin of Influenza A Virus. *J Virol.* 2018 Mar 14; 92(7). pii: e00006–18.
52. Jiang H., Shen S.M., Yin J. et al. Influenza virus non-structural protein 1 inhibits the production of interferon β of alveolar epithelial cells upon the infection of influenza A H1N1. *Mol Med Rep.* 2017 Oct; 16(4): 4553–60.
53. Song J., Hu Y., Li J. et al. Suppression of the toll-like receptor 7-dependent type I interferon production pathway by autophagy resulting from enterovirus 71 and coxsackievirus A16 infections facilitates their replication. *Arch Virol.* 2018 Jan; 163(1): 135–44.
54. Akiyama H., Ramirez N.P., Gibson G. et al. Interferon-Inducible CD169/Siglec1 Attenuates Anti-HIV-1 Effects of Alpha Interferon. *Gummuluru S4. J Virol.* 2017 Oct 13; 91(21). pii: e00972–17.
55. Narulla M.S., Alasiri A., Charmier L. et al. Positive and Negative Regulation of Type I Interferons by the Human T Cell Leukemia Virus Antisense Protein HBZ. *J Virol.* 2017 Sep 27; 91(20). pii: e00853–17.
56. Cánepa C., Imperiale J.C., Berini C.A. et al. Development of a Drug Delivery System Based on Chitosan Nanoparticles for Oral Administration of Interferon- α . *Biomacromolecules.* 2017 Oct 9; 18(10): 3302–09.
57. Elbaz T., Elserafy M., Elakel W. et al. Serious Adverse Events with Sofosbuvir Combined with Interferon and Ribavirin: Real-Life Egyptian Experience. *J Interferon Cytokine Res.* 2017 Aug; 37(8): 348–53.
58. Weber E., Reynaud Q., Fort R. et al. Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep; 96(37): e7534.
59. Ragusa R., Bertino G., Bruno A. et al. Evaluation of health status in patients with hepatitis c treated with and without interferon. *Health Qual Life Outcomes.* 2018 Jan 17; 16(1):17.
60. Botończyk Ł., Siekierska-Hellmann M., Wiśniewski P. et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of Interferon alpha induced thyroid disorders. A Prospective Clinical Study. *Postepy Hig Med Dosw [Online].* 2017 Sep 25; 71(0): 842–49.
61. Sayiner Z.A., Eraydin A., Metin T., Özkaya M. Interferon alpha-induced non-immune thyrotoxicosis treated by plasmapheresis./ *BMJ Case Rep.* 2017 Sep 25; 2017. pii: bcr-2017-221228.
62. Jain V., Patel R.K., Kapadia Z. et al. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas.* 2017 Oct; 104: 80–3.
63. Silva J.L., Faria D.S., Teixeira F., Afonso M.C., Peixoto D. Systemic sclerosis induced by interferon- α treatment of melanoma. *Acta Reumatol Port.* 2017 Jul–Sep; 42(3): 263–64.
64. Mendieta K.L., Irfan M., Fernandez Faith E. Interferon- α induced psoriasis in a teenager. *Pediatr Dermatol.* 2018 Mar; 35(2): e136–e137.
65. Fortuna G., Aria M., Schiavo J.H. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Dec; 73(12): 1523–37. Doi: 10.1007/s00228-017-2325-0.
66. Lee G.A., Hess L., Glasson W.J., Whitehead K. Topical Interferon Alpha-2b Induced Reactive Lymphoid Hyperplasia Masquerading as Orbital Extension of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Cornea.* 2018 Jun; 37(6): 796–98.
67. Khan Faisal A.W., Nisar S., Ali S.A., Ahmad F. Effects Of Interferon Therapy On Heart. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016 Apr–Jun; 28(2): 276–80.
68. Cubas-Gaona L.L., Diaz-Beneitez E., Ciscar M. et al. Exacerbated Apoptosis of Cells Infected with Infectious Bursal Disease Virus upon Exposure to Interferon Alpha. *J Virol.* 2018 May 14; 92(11). pii: e00364–18.

Поступила/Received: 24.11.2018

Принята в печать/Accepted: 11.12.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Борис Моисеевич Блохин, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 182-82-07. E-mail: blokhinb@gmail.com

Анастасия Дмитриевна Прохорова, ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 689-50-38. E-mail: prohorovaa525@gmail.com

Алия Сагитовна Суяндукова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (926) 317-10-26. E-mail: a.s.suyundukova@hotmail.com

ABOUT THE AUTHORS:

Boris M. Blokhin, MD, professor, head of the Department of polyclinic and emergency pediatrics of pediatric faculty of FSBEI of HE «N.I. Pirogov RNIMU» of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova St. Tel. +79161828207. E-mail: blokhinb@gmail.com

Anastasia D. Prokhorova, assistant of the Department of polyclinic and emergency pediatrics of pediatric faculty of «N.I. Pirogov RNIMU» FSBEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova St. Tel. +79166895038. E-mail: prohorovaa525@gmail.com

Aliya S. Suyundukova, PhD, associate professor of the Department of outpatient and emergency pediatrics of the pediatric faculty of «N.I. Pirogov RNIMU» FSBEI of HE of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova St. Tel. +79263171026. E-mail: a.s.suyundukova@hotmail.com

© А.Г. Варданян, В.Н. Соболева, Н.А. Волов, Ю.М. Машукова, Е.О. Бездольнова, В.П. Рымберг, Э.С. Рамазанова, А.Х. Назарян, И.Г. Гордеев, 2018

СИНДРОМ ШАРПА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

А.Г. ВАРДАНЯН, В.Н. СОБОЛЕВА, Н.А. ВОЛОВ, Ю.М. МАШУКОВА, Е.О. БЕЗДОЛЬНОВА, В.П. РЫМБЕРГ, Э.С. РАМАЗАНОВА, А.Х. НАЗАРЯН, И.Г. ГОРДЕЕВ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, г. Москва



В практике современного врача встречается огромное количество схожих и перекрестных симптомов и синдромов, составляющих клиническую картину заболевания, которые требуют тщательного дифференциально-диагностического подхода на пути верификации диагноза. В связи с этим особое место занимают диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ). Синдром Шарпа представляет собой смешанное заболевание соединительной ткани аутоиммунного генеза, характеризующееся наличием отдельных признаков системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД) и дерматомиозита/полиомиозита в сочетании с высоким титром антител к ядерному рибонуклеопротеину U1-RNP. Прогноз «синдром Шарпа», как правило, благоприятный, и возможна полная клиническая ремиссия. Но ухудшению прогноза заболевания способствует наличие легочной гипертензии, поражения почек и тяжелого синдрома Рейно, что описано в нижепредставленном клиническом случае.

Ключевые слова: синдром Шарпа, диффузные заболевания соединительной ткани, аутоиммунный генез, трудности диагностики.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.Г. Варданян, В.Н. Соболева, Н.А. Волов, Ю.М. Машукова, Е.О. Бездольнова, В.П. Рымберг, Э.С. Рамазанова, А.Х. Назарян, И.Г. Гордеев. Синдром Шарпа: трудности диагностики. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;6\[24\]:133-138](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;6[24]:133-138)

133

SHARPE'S SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

A.G. VARDANYAN, V.N. SOBOLEVA, N.A. VOLOV, YU. M. MASHUKOVA, E.O. BEZDOLNOVA, V.P. RYMBERG, E.S. RAMAZANOVA, A.H. NAZARYAN, I.G. GORDEEV

FSBEI of Higher Education « N.I. Pirogov Russian National Research University » Ministry of Health of Russia, Department of Hospital Therapy №1 of the Faculty of Medicine, Moscow

A modern doctor faces a huge number of similar or overlapping symptoms and syndromes that comprise a disease pattern and need a thorough differential-diagnostic approach while diagnosis verification. In this connection a mixed connective tissue disease (MCTD) takes pride of place. Sharp's syndrome is an autoimmune mixed connective tissue disease which is characterized by the presence of separate symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), polymyositis (PM) and rheumatoid arthritis (RA), in combination with a high titer of anti-U1 ribonucleoprotein (RNP) antibodies. As a rule the prognosis of Sharp's syndrome is favourable and a clinical remission is possible. However the presence of pulmonary hypertension, renal damage and severe Raynaud's syndrome causes worse prognosis, which is described in the below mentioned clinical event.

Keywords: Sharpe's syndrome, diffuse connective tissue diseases, autoimmune genesis, diagnostic difficulties.

The authors claim about the absence of possible conflicts of interests.

For citation: A.G. Vardanyan, V.N. Soboleva, N.A. Volov, Yu. M. Mashukova, E.O. Bezdolnova, V.P. Rymberg, E.S. Ramazanova, A.H. Nazaryan, I.G. Gordeev. Sharpe's syndrome: difficulties in diagnosis. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;6\[24\]:133-138](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2018;6[24]:133-138)

В практике современного врача встречается огромное количество схожих и перекрестных симптомов и синдромов, составляющих клиническую картину заболевания, которые требуют тщательного дифференциально-диагностического подхода на пути верификации диагноза. В связи с этим особое место занимают диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ). Но даже среди этой группы встречается заболевание, отличающееся разнообразием клинической картины, свойственной нескольким ревматологическим диагнозам. Синдром Шарпа [синонимы: смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), недифференцированное заболевание соединительной ткани] представляет собой смешанное заболевание соединительной ткани аутоиммунного генеза, характеризующееся наличием отдельных признаков системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД) и дерматомиозита/полимиозита в сочетании с высоким титром антител к ядерному рибонуклеопротеину U1-RNP. Как самостоятельная нозологическая форма выделен Г. Шарпом и соавт. в 1972 г. Частота встречаемости составляет всего 2 на 100 000 человек. Преимущественно болеют люди старше 30 лет; соотношение случаев заболевания у женщин и мужчин от 9:1 до 16:1 [1].

ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

Сегодня основными этиологическими факторами возникновения синдрома Шарпа являются генетические механизмы, так как описаны случаи заболевания у близких родственников с одним HLA-фенотипом. Так, у 66% пациентов повышенный титр АТ RNP ассоциируется с HLA-DR4-фенотипом. Существуют предположения, что имеется мимикрия между 33 полипептидом U1-RNP и аналогичным компонентом в ретровирусах животных организмов. В основе патогенеза заболевания лежат иммунные нарушения, которые проявляются высоким титром U1-RNP (антиядерных антител, относящихся к IgG, крапчатого вида свечения при непрямой иммунофлюоресценции), снижение супрессорной функции Т-лимфоцитов за счет пенетрации U1-RNP-антител Th II типа посредством Fc-рецепторов, образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и снижение уровня компонентов комплемента [2].

Для синдрома Шарпа характерна полиморфная клиническая картина, включающая синдром Рейно, поражение кожи, суставов, мышц, легких, ЖКТ и реже поражения сердца, почек и ЦНС (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность клинических проявлений у больных синдромом Шарпа

Клинические проявления	Частота, %	Манифестация, %
Артрит/Артралгии	100	68
Синдром Рейно	85	74
Гипотония пищевода	67	9
Снижение диффузионной способности легких	67	Редко
Отек кистей	66	45
Миалгии	63	2
Лимфаденопатия	39	Не описано
Сыпь	38	13
Акросклероз	33	11
Лихорадка	33	Не описано
Серозит	27	19
Гломерулонефрит	10	Не описано

Необходимо отметить, что суставной синдром встречается в 3/4 случаев и проявляется артритом (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов), сходным с ревматоидным, но без прогрессирующего поражения суставного хряща и эпифизов. Иногда наблюдаются аваскулярные некрозы головок бедренных костей вследствие поражения сосудистой стенки, остеолит ногтевых фаланг, а также синдром Тибержа–Вейсенбаха (отложение в мягких тканях конечностей глыбок кальция). У 2/3 больных определяется кожный синдром, характеризующийся отеком рук («сосискообразные пальцы») без индурации и атрофии в отличие от ССД. Очень редко наблюдаются изъязвления и в своем исходе гангрена кончиков пальцев. Высыпания в области скул имеют вид эритематозной сыпи, как при СКВ, но без дальнейшего рубцевания. Зачастую у больных с синдромом Шарпа можно наблюдать одни из основных симптомов дерматомиозита – «лиловые очки» (периорбитальный отек с фиолетовым оттенком) и эритематозные пятна над суставами рук. У 70% пациентов диагностируется поражение пищевода в виде дисфункций, редко вызывающих жалоб. В основном это снижение амплитуды перистальтики и давления сфинктера, что приводит к рефлюкс-эзофагиту со всеми своими отдаленными последствиями. Крайне редко в патологический процесс вовлекаются другие отделы ЖКТ. Одним из самых грозных, но редких осложнений СЗСТ является поражение легких в виде интерстициального пневмонита, экссудативного плеврита. Наблюдаемая инфильтрация пораженных тканей лимфоцитами и плазматиче-

скими клетками, осуществляемая в среднем и внутреннем слоях крупных сосудов, приводит к местным пролиферативным реакциям и развитию одного из самых тяжелых осложнений данного заболевания – легочной гипертензии [2, 3]. Данные осложнения приводят к значительному снижению показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и качества жизни. Поражение сердца – еще более редкое проявление синдрома Шарпа, чем поражение легких. Проявляется экссудативным перикардитом, миокардитом, пролапсом митрального клапана и аортальной недостаточностью. Клиническая картина поражения почек при синдроме Шарпа обусловлена тем, что депозиты комплемента и IgG и IgM обнаруживаются в дермоэпителиальном стыке, в стенках сосудов мышц и клубочков почек. В сравнении с волчаночным нефритом при СКВ мембранозная нефропатия в данном случае носит относительно доброкачественный характер, что отдельные авторы связывают с протективной функцией анти U1-RNP. Напротив, высокий титр антител к двухцепочечной ДНК (anti-dsDNA) обуславливает более тяжелое поражение почек при СКВ. Также описаны случаи неврологических осложнений (поражение тройничного нерва, полинейропатии, церебральный васкулит, менингит, эпилепсия) [1]. Необходимо упомянуть, что начало синдрома Шарпа может протекать в различных клинических вариантах:

- преимущественно с сосудистыми проявлениями (синдром Рейно, легочная гипертензия, антифосфолипидный синдром);
- по полимиозитоподобному варианту (миозиты, интерстициальное поражение легких, гипотония пищевода);
- с эрозивным полиартритом, склеродактилией, положительным АЦЦП.

СЗСТ выражаются целым комплексом клинико-иммунологических синдромов системного воспалительного поражения соединительной ткани, что не позволяет точно определить границы данной нозологии и существенно затрудняет диагностику. Однако систематическое выявление у пациентов (78,2%) с данной патологией U1-RNP-антител, направленных против белков рибонуклеопротеина, содержащего U1 малую ядерную рибонуклеиновую кислоту, позволяет говорить о том, что данные антитела являются маркерами синдрома Шарпа [1]. Что касается показателей общеклинических лабораторных исследований, то они довольно неспецифичны: у 1/3 пациентов наблюдается анемия, лейкопения, повышение СОЭ, наиболее редко тромбоцитопения [4]. Для постановки диагноза СЗСТ используются следующие серологические и клинические критерии (Alarcon-Segovia G.,

1995) (табл. 2): положительная реакция на анти-U1-РНП-антитела в титре 1:1600 и выше; отек кистей, синовит, миозит, синдром Рейно, акросклероз [1]. В соответствии с этими критериями диагноз «синдром Шарпа» наиболее достоверен при наличии серологического и по крайней мере 3 клинических критериев [2]. В случае преобладания у больного 3 «склеродермических маркеров», таких как отек кистей, синдром Рейно и акросклероз, необходимо учитывать четвертый признак (миозит или синовит). Критерием исключения диагноза является положительный тест на анти-Sm-антитела [1].

Таблица 2. Критерии постановки диагноза (Alarcon-Segovia G., 1995)

Клинические	Серологические
Синдром Рейно	Повышение титра анти-U1-RNP антител выше 1:1600
Синовит	
Отек кистей	
Миозит	
Акросклероз	

Прогноз «синдрома Шарпа», как правило, благоприятный. Возможна полная клиническая ремиссия. Ухудшению прогноза заболевания способствует наличие легочной гипертензии, поражения почек и тяжелого синдрома Рейно.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ШАРПА

Пациентка Ш., 46 лет, жительница г. Перми, была госпитализирована в 22 ревматологическое отделение ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в плановом порядке по программе «Москва – столица здоровья» в феврале 2018 г. При поступлении в стационар предъявляла жалобы на периодическое побеление, посинение кончиков пальцев кистей обеих рук, боли в икроножных мышцах, лучезапястных и коленных суставах, снижение массы тела на 17 кг за 4 мес.

Со слов пациентки, считает себя больной с июля 2017 г., когда на отдыхе в г. Сочи при подъеме на высокогорье появились первые симптомы в виде инспираторной одышки. Пациентка расценила данный приступ как проявление смены климата. Одышка купировалась через сутки после самостоятельного приема пациенткой таблетки фуросемида 40 мг. Через 2–3 дня на фоне незначительной физической нагрузки аналогичный приступ повторился, но купировался самостоятельно с последующим появлением боли в икроножных мышцах («как после перенапряжения»).

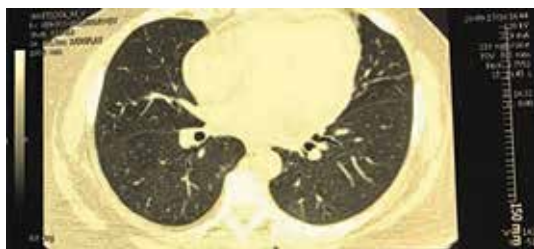
После возвращения домой в г. Пермь пациентка отметила симметричный отек кистей рук, а также появление умеренно болезненных уплотнений округлой формы на ладонной поверхности пальцев рук. Самостоятельно применяла глюкокортикостероидные мази без значимого эффекта. Спустя месяц пациенткой впервые было отмечено посинение кончиков пальцев рук, в связи с чем она обратилась к кардиологу по месту жительства.

Кардиологом был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь II ст., 3 ст., риск 3. ИБС? ХСН I/II ФК». Пациентке была выполнена ЭхоКГ, по результатам которой была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, митральная и трикуспидальная регургитация 1 ст.; фракция выброса левого желудочка удовлетворительная. На основании лабораторных исследований крови (Hb – 114,7 г/л, МСН – 26,96 пг, МСНС – 314 г/л, железо сыворотки – 6,4 мкмоль/л) также был выставлен диагноз «анемия железодефицитная легкой степени тяжести». Пациентке рекомендован триплексам по 10 мг 1 раз в день и консультация ангиохирурга.

При посещении ангиохирурга сосудистой патологии не было выявлено. Еще через месяц пациентку стали беспокоить скованность и болезненность при движениях в локтевых суставах, а также боли в икроножных мышцах, в связи с чем обратилась к ревматологу. На основании всех вышеперечисленных жалоб был выставлен диагноз «синдром Рейно». В течение месяца проводилось лечение препаратом метипред, рекомендованное ревматологом, без положительного эффекта. Эпизоды одышки не прекратились, в связи с чем была назначена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, которая выявила очаги диффузного пневмосклероза и наличие жидкости в перикарде (рис. 1). По данным спирометрии патологии не выявлено.

В октябре 2017 г. к вышеперечисленным жалобам присоединились зябкость кистей, сухость и зуд кожи, высыпания на коже груди, живота, гиперемия лица. Пациентка обратилась в ревматологическое отделение краевой клинической больницы г. Перми, была госпитализирована.

Рис. 1. КТ картина диффузного пневмосклероза



Проведено лечение: метипред – по 8 мг утром, плаквенил – по 400 мг на ночь, курантил – по 75 мг, пентоксифиллин 2% – 5,0 в/в кап., верошпирон – по 5 мг утром, амлодипин – по 5 мг на ночь, каптоприл – по 25 мг, метопролол – по 25 мг, омепразол – по 20 мг вечером, электрофорез никотиновой кислотой и эуфиллина на кисти. Выписана с незначительным улучшением.

Настоящее ухудшение произошло в феврале 2018 г., когда ко всем вышеперечисленным жалобам присоединилось онемение в области языка и носогубных складок. При общем осмотре состояние было удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение пациентки гиперстеническое: рост 166 см, вес 103 кг. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Видимые слизистые розового цвета, чистые. Подкожно-жировая клетчатка выражена, пастозность кистей, голеней и стоп. Мышцы голеней умеренно болезненны, тонус сохранен с обеих сторон. Суставы при пальпации безболезненны, при движении умеренная болезненность в локтевых и коленных суставах. В области ладоней и пальцев рук наблюдаются посинение и покраснение, дистальные участки конечностей холодные на ощупь (рис. 2). Тоны сердца ритмичные, АД 140/90 мм рт.ст., ЧСС 72 уд/мин. При аускультации легких было выявлено жесткое дыхание без хрипов, ЧДД 17 в мин.

По данным клинических исследований были установлены следующие отклонения: креатинин – 10³ мкмоль/л, АСТ – 34 Ед/л, КФК – 469 Ед/л, ЛДГ – 467 Ед/л, СРБ – 8,25 мг/л,

Рис. 2. Сравнение рук врача и пациентки: синдром Рейно



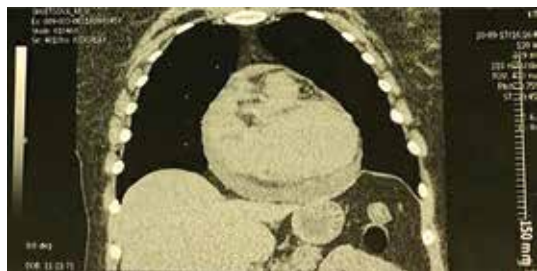
IgG – 17,9 г/л, RNP (68kD\A\C) обнаружено; Sm/RNP обнаружено; ANA-screen индекс позитивности 11,8.

На УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки гепатомегалии, диффузных неспецифических изменений печени и поджелудочной железы, неполное удвоение почек.

При проведении ЭхоКГ определены дилатация предсердий, утолщение межжелудочковой перегородки, ускорение потока на аортальном клапане, митральная и трикуспидальная регургитация, показатели локальной и глобальной систолической функции ЛЖ сердца в пределах нормы. Перикард без патологии. Уплотнение стенок аорты.

По результатам КТ органов грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено, при сравнении с предоставленным исследованием от 20.09.2017 не отмечено видимой динамики. Выявлены незначительное количество жидкости в полости перикарда (рис. 3), атеросклероз аорты и коронарных артерий, медиастинальная и аксиллярная лимфаденопатия.

Рис. 3. КТ картина гидроперикарда



В условиях 22 ревматологического отделения на основании жалоб, анамнеза и проведенных исследований был выставлен основной диагноз «смешанное заболевание соединительной ткани, хроническое течение, средняя активность: артралгии, артриты, миалгии, повышение КФК, перикардит, синдром Рейно, лимфаденопатия, иммунологические изменения (RNP(68kD\A\C; Sm/RNP), ANA «+»). Сопутствующий диагноз: «артериальная гипертензия II ст., 2 ст., риск ССО 3. Неалкогольная жировая болезнь печени. Ожирение 2 ст».

Пациентке проводилось и была рекомендована на постоянный прием следующая терапия:

- микофенолата мофетил – по схеме длительно;
- преднизолон (по 20 мг/сут) или метилпреднизолон (по 16 мг/сут) с последующим решением вопроса о снижении дозы по рекомендации ревматолога по месту жительства;
- препараты кальция – по 1000 мг/сут;
- ацетилсалициловая кислота – по 100 мг/сут;
- амлодипин – по 10 мг/сут под контролем уровня артериального давления.

Рис. 4. Пациентка при выписке на фотографии с Вардьяном А.Г.



На фоне проводимой терапии за время пребывания в стационаре ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы пациентка отмечает улучшение самочувствия, явления синдрома Рейно значительно уменьшились, боли в суставах и мышцах купировались, одышка не беспокоит. Выписана для продолжения наблюдения и лечения у ревматолога по месту жительства (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полярность мнений относительно необходимости и целесообразности выделения синдрома Шарпа как самостоятельной нозологии уже не одно десятилетие волнует ревматологические сообщества не только в России, но и за рубежом. Сочетание симптомов, в разной степени свойственных различным ДЗСТ, объясняет диагностические затруднения при распознавании данного синдрома. Особенностью и трудностью дифференциальной диагностики представленного клинического случая стали проявления дебюта заболевания, которой включил не кожно-суставные проявления синдрома Рейно, а симптомы дыхательной недостаточности и поражение листков перикарда. Течение заболевания подобного рода диктует необходимость глобального пересмотра концепции типичных клинических проявлений данного синдрома (синдром Рейно, полиартрит, миозит).

Кроме того, следует повторить, что необходим тщательный дифференциально-диагностический поиск для выявления истинного диагноза заболеваний соединительной ткани, для которых в различной степени выраженности характерны проявления синдрома Шарпа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
2. Eric L. Greidinger. Mixed Connective-Tissue Disease, 2017.
3. Ian R. Mackay, Noel R. Rose. The Autoimmune Diseases II, 1991. 464 p.
4. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Мазурова. 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. 520 с.
5. Amigues J.M., Cantagrel A., Abbal M., Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue diseases in patients with anti-RNP antibodies. J. Rheumatol., 1996.

Поступила/Received: 24.09.2018

Принята в печать/Accepted: 15.10.2018

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Аргшти Гагикович Варданыч, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: argisht@mail.ru

Валентина Николаевна Соболева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: vnsoboleva@yandex.ru

Николай Александрович Волов, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: drvolov@yandex.ru

Юлия Михайловна Машукова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: alfilenko@rambler.ru

Елена Олеговна Бездольнова, студентка кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: e.bezdolnova@yandex.ru

Варвара Павловна Рымберг, студентка кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Элла Сергеевна Рамазанова, студентка кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Арарат Хачикович Назарян, студент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Иван Геннадьевич Гордеев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: cardio-15@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Argishti Gagikovich Vardanyan, assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: argisht@mail.ru

Valentina Nikolaevna Soboleva, MD PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: vnsoboleva@yandex.ru

Nikolai Alexandrovich Volov, MD PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: drvolov@yandex.ru

Yulia Mikhailovna Mashukova, MD PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: alfilenko@rambler.ru

Elena Olegovna Bezdolnova, a student of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: e.bezdolnova@yandex.ru

Varvara Pavlovna Rymberg, a student of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st.

Ella Sergeevna Ramazanova, a student of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st.

Ararat Khachikovich Nazaryan, a student of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: araratnazaryan@yandex.ru

Ivan Gennadevich Gordeev, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health care of Russia. The address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova st. E-mail: cardio-15@yandex.ru



БИБЛИОТЕКА ВРАЧА

lib.medvestnik.ru



ПРОСТО. УДОБНО. ДОСТУПНО
**ЧИТАЙТЕ КОГДА
И ГДЕ ХОТИТЕ**

ПРОСТАЯ
И ПОНЯТНАЯ
СТРУКТУРА

УДОБНЫЙ
АРХИВ
ИЗДАНИЙ

ДОСТУП
В ЛЮБОЙ ТОЧКЕ
ЗЕМНОГО ШАРА

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора (-ов); название статьи; полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнена работа; город. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. На отдельном листе необходимо указывать сведения о каждом авторе:

- фамилию, имя и отчество;
- должность, ученую степень, ученое звание;
- полный почтовый служебный адрес (с шестизначным почтовым индексом) и e-mail;
- номер служебного телефона.

2. Размер статей, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, резюме и ключевые слова **не должен превышать 15 страниц**.

3. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: **краткое введение, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы**.

4. К статье должны быть приложены резюме и ключевые слова на русском и, желательно, английском языках.

5. Таблицы должны иметь название и соответствующую ссылку в тексте в круглых скобках. В графах таблиц не должно быть пустот или прочерков без комментариев. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

6. Рисунки должны иметь название и соответствующую ссылку на них в тексте в круглых скобках. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть **в отдельных файлах** с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фотографий – от 300 dpi.

7. Количество рисунков – не более 5, количество таблиц – не более 5.

8. Список литературы должен включать работы отечественных и зарубежных авторов **за последние 5–7 лет**. Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы, несет автор.

Пример оформления российских и зарубежных источников литературы (списки авторов приводятся полностью):

1. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10(3): 20–26.
2. Li C., Shan Z., Mao J., Wang W., Xie X., Zhou W., Li C., Xu B., Bi L., Meng T., Du J., Zhang S., Gao Z., Zhang X., Yang L., Fan C., Teng W. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(1): 73–9.
3. Bestwick J.P., John R., Maina A., Guaraldo V., Joomun M., Wald N.J., Lazarus J.H. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). Clin Chim Acta. 2014; 430: 33–7.
4. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A., Laurberg P., Lazarus J.H., Mandel S.J., Peeters R.P., Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. 2017; 27(3):315–89.

Статьи следует направлять почтой по адресу:

117485, г. Москва, ул. Обручева, д.30/1, стр. 2, редакция журнала «Терапия».

E-mail: abramova@bionika-media.ru Тел. +7 (495) 786-25-59 (доб. 411).