

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Фармакотерапия бокового
амиотрофического склероза**

**Европейское соглашение по применению
ферментной заместительной терапии
у взрослых пациентов с болезнью
Помпе: 10-летний опыт**

**Распространенность избыточной
дневной сонливости в популяции
Российской Федерации**

**Боль в поясничном отделе позвоночника:
этиология, дифференциальная
диагностика и лечение**

NEUROMUSCULAR

4
TOM 8 2 0 1 8

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

4 ^{ТОМ 8}
'18

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Выпускающий редактор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор В.В. Решетникова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2018. Том 8. № 4. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наумова Евгения Сергеевна, к.м.н., невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберера Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

4^{Vol. 8}
'18

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor **L.M. Boriskina**
Boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader **V.V. Reshetnikova**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264
dated 17 March 2011).*

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Nervno-Myshechnye Bolezni". The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

The editorial board is not responsible for advertising content.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2018. Volume 8. No 4. 1–72.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor LLC

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Naumova Evgenia S., MD, PhD, Neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Head of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous Sys, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD Student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

SCIENTIFIC EDITOR

Drujinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow Myasthenia Center (Moscow, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Т.М. Алексеева, Т.Р. Стучевская, В.С. Демешонок

**Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза
и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы) 12**

*A. T. van der Ploeg, M.E. Kruijsaar, A. Toscano, P. Laforet, C. Angelini, R.H. Lachmann,
S.I. Pascual Pascual, M. Roberts, K. Rosler, T. Stulnig, P. A. van Doorn,
P. Y. K. Van den Bergh, J. Vissing, B. Schoser, On behalf of the European Pompe Consortium*

**Европейское соглашение по применению ферментной заместительной терапии
у взрослых пациентов с болезнью Помпе: 10-летний опыт. 19**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Д.В. Осипова

**Депрессия — не единственная причина когнитивных нарушений
у пациентов с хронической мигренью 35**

А.Л. Калинин

Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации 43

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

В.В. Умнов, Н.В. Никитина, А.М. Ходоровская, О.В. Барлова

**Сердечно-кожно-лицевой синдром: обзор литературы
и описание клинического случая 49**

*А.Н. Торгашова, М.А. Барабанова, В.А. Порханов, Л.В. Тимченко,
О.Н. Жадан, А.Г. Барышев, Т.А. Петропавловская, О.В. Стоянова,
К.Г. Триандафилов, Е.А. Терман, К.Б. Алиев, К.А. Бондарович,
О.М. Невьянцев, Е.Н. Головки, И.С. Элизбарян*

**Панникулит Крисчена—Вебера у молодой пациентки с миастенией
(описание клинического случая) 54**

А.А. Каргальцев, М.А. Макаров

**Боль в поясничном отделе позвоночника: этиология, дифференциальная диагностика
и лечение (обзор литературы и клинический случай) 61**

Contents

LECTURES AND REVIEWS

T.M. Alekseeva, T.R. Stuchevskaya, V.S. Demeshonok

Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenetic mechanisms and new approaches to pharmacotherapy (literature review) 12

A. T. van der Ploeg, M.E. Kruijshaar, A. Toscano, P. Laforet, C. Angelini, R.H. Lachmann, S.I. Pascual Pascual, M. Roberts, K. Rosler, T. Stulnig, P. A. van Doorn, P.Y. K. Van den Bergh, J. Vissing, B. Schoser, On behalf of the European Pompe Consortium

Европейское соглашение по применению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе: 10-летний опыт. 19

ORIGINAL REPORTS

N.V. Latysheva, E.G. Filatova, D.V. Osipova

Depression is not the only cause of cognitive impairment in chronic migraine 35

A.L. Kalinkin

Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation 43

CLINICAL CASE

V.V. Umnov, N.V. Nikitina, A.M. Khodorovskaya, O.V. Barlova

Cardiofaciocutaneous syndrome: literature review and case report 49

A.N. Torgashova, M.A. Barabanova, V.A. Porkhanov, L.V. Timchenko, O.N. Zhadan, A.G. Baryshev, T.A. Petropavlovskaya, O.V. Stoyanova, K.G. Triandafilov, E.A. Terman, K.B. Aliev, K.A. Bondarovich, O.M. Nevyantsev, E.N. Golovko, I.S. Elizbaryan

Christianic–Weber panniculitis in a young patient with myasthenia (description of clinical case) 54

A.A. Kargaltsev, M.A. Makarov

Pain in the lumbar spine: etiology, differential diagnosis and treatment (literature review and clinical case) 61

Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы)

Т.М. Алексеева¹, Т.Р. Стучевская², В.С. Демешонок³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 195067 Санкт-Петербург, просп. Пискаревский, 47

Контакты: Вера Сергеевна Демешонок vera3009.85@mail.ru

Боковой амиотрофический склероз — тяжелое нейродегенеративное заболевание, обусловленное поражением двигательных нейронов головного и спинного мозга и приводящее к тяжелой инвалидизации и смерти через 3–5 лет с момента его дебюта. В последние 2 десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов развития данного заболевания. Рилузол и эдаравон, одобренные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) в 2003 и 2017 гг. для лечения бокового амиотрофического склероза, оказались недостаточно эффективны, поэтому продолжается поиск новых препаратов. В статье обсуждаются современные достижения и некоторые перспективные направления патогенетической терапии бокового амиотрофического склероза.

Ключевые слова: болезнь моторных нейронов, боковой амиотрофический склероз, патогенетическая терапия, клинические исследования, рилузол, эдаравон, нудекста, маситиниб

Для цитирования: Алексеева Т.М., Стучевская Т.Р., Демешонок В.С. Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):12–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-12-18

Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenetic mechanisms and new approaches to pharmacotherapy (literature review)

T.M. Alekseeva¹, T.R. Stuchevskaya², V.S. Demeshonok³

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²City Multi-Speciality Hospital No. 2; 5 Uchebny Lane, Saint Petersburg 194354, Russia;

³North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia;
47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg 195067, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease, resulting in the loss of self-service and death of the middle-aged and elderly people. In the last 2 decades, significant progress has been made in the study of the pathogenesis of this disease. Two known drugs (riluzole and edaravone) have been approved by the Food and Drug Administration for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. The efficacy of these drugs is extremely low, so clinical trials of new drugs are ongoing all over the world. This review discusses the current achievements and future directions of therapy of this disease.

Key words: motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis, pathogenetic therapy, clinical trial, riluzole, edaravone, nuedexta, masitinib

For citation: Alekseeva T.M., Stuchevskaya T.R., Demeshonok V.S. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenetic mechanisms and new approaches to pharmacotherapy (literature review). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(4):12–8.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — системное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью центральных и периферических двигательных (моторных) нейронов и приводит к развитию паралича и смерти

от дыхательной недостаточности через 2–5 лет после появления первых симптомов болезни. Заболеваемость БАС в среднем составляет 1–2 случая на 100 тыс. человек в год, а распространенность достигает 5 случаев на 100 тыс. человек [1, 2]. БАС может встречаться в любом возрасте, возраст дебюта семейных случаев

заболевания варьирует от 43 до 52 лет, спорадических — от 58 до 63 лет [3].

В настоящее время Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило 2 препарата для лечения БАС: ингибитор обратного захвата глутамата рилузол и антиоксидант эдаравон. Однако их эффективность недостаточна. Так, прием рилузола в таблетированной форме внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 18 мес увеличивает выживаемость пациентов с бульбарным дебютом БАС в среднем на 3 мес (класс доказательности I), на 6 мес (класс доказательности III), на 12, 14 и 21 мес (класс доказательности IV) [4–7].

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой остается разработка новых подходов к терапии БАС.

Патогенез бокового амиотрофического склероза

Боковой амиотрофический склероз — гетерогенное многофакторное заболевание, в патогенезе которого сложным образом взаимодействуют различные факторы: генетические [8], оксидативный стресс [9], эксайтотоксичность [10], образование белковых агрегатов [11], нарушение процессов аутофагии [12], нейровоспаление [13], нарушение посттранскрипционной модификации РНК [14], аксонального транспорта [15] и митохондриальная дисфункция [16].

В 2014 г. группа исследователей из США предложила ступенчатую модель патогенеза БАС, согласно которой заболевание в своем развитии последовательно проходит каждую из 6 (или менее) ступеней [17]. На 1-й ступени патологического процесса играет роль генетическая предрасположенность, а на последующих — факторы внешней среды. Завершающая ступень служит триггером, запускающим каскад патологических реакций при дебюте заболевания. Среди потенциальных факторов внешней среды рассматривают тяжелые металлы, пестициды, токсины, курение, черепно-мозговые травмы, а также тяжелый физический труд и высокую двигательную активность, в том числе профессиональный спорт, работу в сельском хозяйстве и др.

Несмотря на многолетнее изучение этиологии и патогенеза БАС, до настоящего времени остаются неясными истинные причины неуправляемой гибели двигательных нейронов, а также триггеры, которые запускают этот процесс. Данное обстоятельство затрудняет создание новых или использование уже известных лекарственных средств для лечения БАС.

Известно, что семейные случаи БАС составляют 5–10 % от общего их числа, а остальные носят спорадический характер [18]. В 1993 г. была определена первая связанная с БАС мутация в гене супероксиддисмутазы 1 (*SOD-1*). В настоящее время обнаружены ассоциированные с БАС мутации более чем в 20 генах.

Современные методы генетических исследований позволяют выявить мутантные гены в 68 % семейных и 11 % спорадических случаев БАС. Наиболее часто определяют мутации в генах *SOD-1*, *FUS*, *TDP-43* и *C9orf72* [19].

Согласно современным представлениям о патогенезе заболевания, БАС относят к протеинопатиям. Ключевым механизмом повреждения двигательных нейронов считается агрегация белковых депозитов. На начальных этапах происходит избыточное накопление и агрегация мутантных белков, которые утрачивают нормальную структуру, а далее в процесс образования агрегатов вовлекаются нормальные клеточные белки. В составе депозитов обнаруживают мутантные патологические белки TDP-43, C9orf72, SOD-1, FUS, алсин, сенатаксин и др. [20].

Дегенерация и гибель двигательных нейронов сопровождаются нарушением иммунных реакций с развитием воспаления в нервной ткани. Можно выделить условно 2 фазы этого процесса. В 1-й фазе (раннего прогрессирования) иммунная система оказывает нейропротективное действие: глиальные клетки, макрофаги и Т-клетки стремятся утилизировать разрушенные двигательные нейроны и продукты их распада, стимулируют репаративные процессы и таким образом поддерживают жизнеспособность нервных клеток. Во 2-й фазе (быстрого прогрессирования) нейропротективные Т-клеточные иммуноопосредованные механизмы ослабевают, тогда как цитотоксические иммуноопосредованные механизмы активируются, что приводит к провоспалительному ускорению прогрессирования БАС. Провоспалительные цитокины (интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α), С3-компонент системы комплемента и нейротоксические молекулы (хемокины, молекулы адгезии, протеазы) ускоряют дальнейшую деградацию двигательных нейронов [13, 21].

Показано, что при БАС астроциты производят недостаточно нейротрофических факторов (глиального нейротрофического фактора (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF), фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor), цилиарного нейротрофического фактора (ciliary neurotrophic factor), нейротрофина 4/5) и ростовых факторов (сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor), которые влияют на рост, метаболизм, дифференцировку и функциональную стабильность нейронов [22].

Очередность всех патологических реакций, приводящих к гибели двигательных нейронов, неизвестна. Предполагают, что они могут развиваться параллельно, а в ряде случаев протекать с разной степенью активности [23].

Значительный прогресс, достигнутый в изучении молекулярно-генетических и патофизиологических

механизмов развития БАС, дает основания для оптимизма при поиске новых препаратов для лечения этого тяжелого заболевания.

Препараты с доказанной эффективностью

Единственным препаратом для лечения БАС с доказанной эффективностью многие годы был рилузол (торговые названия: рилутек, теглутик). Препарат был одобрен FDA в 1995 г. в США и в 1996 г. в Европе. Рилузол снижает эксайтотоксичность, обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами. Основной механизм действия рилузола — замедление высвобождения глутамата и неконкурентная блокада рецепторов, селективно связывающих N-метил-D-аспартат (NMDA). Препарат на 50 % блокирует проведение возбуждения к интернейронам спинного мозга и уменьшает рефлекторное возбуждение двигательных нейронов в моносинаптической рефлекторной дуге [24]. Как отмечено выше, по данным клинических исследований, рилузол при длительном приеме (>18 мес) замедляет прогрессирование достоверного БАС с бульбарным дебютом в среднем на 2–3 мес [4]. Рилутек назначают в таблетированной форме в дозе 50 мг 2 раза в день. Теглутик (дженерик, механизм действия которого аналогичен таковому оригинального препарата) выпускают в жидкой форме для пациентов с дисфагией. Учитывая данные исследований [4], целесообразно назначать препарат на длительный срок (не менее 18 мес) сразу после постановки диагноза.

В 2017 г. FDA одобрило другой препарат для лечения БАС — эдаравон (торговые названия: радикут, радикава, арон). Препарат обладает антиоксидантными свойствами, однако точный механизм его действия при БАС не установлен. С 2001 г. он применяется в Японии для лечения острого инсульта [25], а в 2015 г. был одобрен японскими исследователями для лечения БАС.

Исследование эффективности и безопасности эдаравона у больных БАС (III фаза) проводилось с 2011 по 2014 г. в течение 24 нед. В нем приняли участие 137 пациентов с вероятным и достоверным диагнозом БАС, установленным согласно пересмотренным критериям El Escorial [26]. Перед рандомизацией всех пациентов наблюдали в течение 12 нед, при этом оценивали скорость прогрессирования заболевания. Основными критериями включения в исследование были длительность заболевания не более 2 лет, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) не менее 80 %, снижение показателя не более чем на 2 балла по шкале ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale — Revised) за 12 нед. Все пациенты, включенные в исследование, сохраняли способность к самообслуживанию, передвижению, а также принимали рилузол. Эдаравон в сочетании с рилузолом получали 69 участников исследования, плацебо — 68. У пациентов, получавших внутривенно эдаравон в дозе 60 мг

в течение 6 мес, отмечено более медленное прогрессирование заболевания в период исследования по шкале ALSFRS-R (–5,01 против –7,50 в группе плацебо; разница между группами составила 2,49 ($p = 0,0013$)) [27].

Таким образом, положительный эффект эдаравона (замедление прогрессирования заболевания на 33 %) был достигнут при совместном приеме с рилузолом в группе пациентов с исходным медленным темпом прогрессирования болезни. Данные об эффективности эдаравона в более широкой популяции больных БАС отсутствуют. В настоящее время продолжается исследование эффективности этого препарата с оценкой выживаемости.

Рекомендовано вводить эдаравон в дозе 60 мг внутривенно медленно (в течение 1 ч) с разведением в физиологическом растворе ежедневно на протяжении 14 дней с последующим 14-дневным перерывом. Каждый следующий курс предполагает 10 введений в течение 14 дней. Всего проводят 5 курсов с 14-дневными перерывами. Общая продолжительность терапии — 24 нед.

Противовоспалительные лекарственные препараты

В последние годы особая роль в патогенезе БАС отводится нейрональному воспалению, которое развивается в клетках микроглии, окружающих двигательные нейроны [21] и приводит к быстрой гибели нейронов. Это обусловило проведение большого количества клинических исследований эффективности противовоспалительных препаратов в лечении БАС.

Один из перспективных препаратов — селективный ингибитор тирозинкиназы маситиниб. Благодаря противовоспалительному эффекту, достигаемому путем воздействия на макрофаги, микроглиальные и тучные клетки, препарат способен замедлять нейродегенеративный процесс [28].

В 2015 г. завершилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (II и III фазы), оценивавшее эффективность и безопасность маситиниба при БАС [29]. Согласно критериям включения в исследование, все пациенты принимали рилузол в дозе 100 мг/сут в течение 30 дней до скрининга, длительность заболевания составляла <3 лет, ЖЕЛ ≥ 60 %. В 3 параллельных группах пациенты принимали: маситиниб в дозе 3 и 4,5 мг/кг/сут или плацебо. В течение 48 нед проводилась оценка по шкале ALSFRS-R и измерялась ЖЕЛ.

При оценке результатов была выделена группа со средним темпом прогрессирования БАС — 330 пациентов (изменение по шкале ALSFRS-R составляло <1 балла в месяц) и объединенная группа со средним и быстрым темпами прогрессирования — 394 пациента (изменение на 1 балл и более). Только в группе пациентов со средним темпом прогрессирования заболевания, получавших маситиниб в дозе 4,5 мг/кг/сут ($n = 106$), выявлено статистически значимое преимущество по сравнению с группой плацебо. У пациентов,

получавших маситиниб, по сравнению с группой плацебо отмечено на 27 % более выраженное замедление прогрессирования заболевания (разница между группами 3,4 по шкале ALSFRS-R) и на 22 % более выраженное замедление уменьшения ЖЕЛ (ЖЕЛ сократилась на 26,0 и 33,4 % соответственно, $p = 0,0332$). Средняя выживаемость в группе пациентов, получавшая маситиниб, была на 25 % выше, чем в группе плацебо (20 мес против 16 мес, $p = 0,0159$). В настоящее время продолжается включение пациентов в III фазу исследования применения маситиниба при БАС.

Другой противовоспалительный препарат, который в настоящее время проходит апробацию для лечения пациентов с БАС в клинических исследованиях II фазы, — иммунокин (NP001-а), блокирующий активацию моноцитов и макрофагов. Действующим веществом этого препарата является хлорит натрия, который подавляет активацию провоспалительных макрофагов фенотипа M1, способствуя их трансформации в неактивные противовоспалительные макрофаги фенотипа M2.

Во II фазе исследования иммунокина с участием 136 больных было выявлено замедление прогрессирования заболевания по шкале ALSFRS-R у 25 % пациентов с исходно высоким уровнем маркеров воспаления в сыворотке крови (интерлейкина-6 и С-реактивного белка), однако эти различия были статистически незначимыми [30]. Отмечено, что повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови больных БАС сочеталось с более быстрым прогрессированием болезни [31].

В настоящее время завершается исследование иммунокина с целью оценки влияния дозы препарата на темп прогрессирования заболевания. В исследование включены 138 больных БАС с повышенным уровнем маркеров воспаления в крови.

Ибудиласт (MN-166) — ингибитор фосфодиэстеразы с противовоспалительной активностью, который оказывает бронхолитическое, сосудорасширяющее и нейропротективное действие. Ибудиласт *in vitro* подавлял гибель нейронов, вызванную активацией микроглии, благодаря подавлению образования свободных радикалов, медиаторов воспаления (интерлейкина 1 β , интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α) и увеличению продукции нейротрофических факторов (NGF, GDNF и нейротрофина-4) [32]. Препарат применяется у больных бронхиальной астмой и у перенесших инсульт. Безопасность, переносимость и клинический эффект ибудиласта исследуются в сочетании с рилузолем (I и II фазы).

Антиоксидантная терапия

Окислительный стресс рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза повреждения двигательных нейронов при БАС. Нарушение антиоксидантной защиты, связанное с эксайтотоксичностью,

приводит к высвобождению свободных радикалов, таких как супероксидный радикал, оксид азота и др. [9].

Установлено, что высокий уровень мочевой кислоты в крови при болезни Альцгеймера [33], болезни Паркинсона [34, 35] и БАС [36, 37] является предиктором медленного прогрессирования заболевания. Среди эндогенных антиоксидантов, которые в организме метаболизируются с образованием мочевой кислоты, выделяется инозин. Безопасность применения инозина доказана в пилотном исследовании с участием 25 больных БАС, которые получали его в капсулах по 500 мг. Суточную дозу, не превышавшую 3 г, подбирали, контролируя концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови каждые 2 нед. В настоящее время продолжается II фаза плацебо-контролируемого исследования безопасности и переносимости инозина при приеме в течение 20 нед.

Блокаторы кальциевых каналов

Окислительный стресс поддерживает повышение внутриклеточного содержания кальция. Активация рецепторов глутамата обуславливает вход чрезмерного количества кальция в клетку, который, проникая в митохондрии, стимулирует образование активных форм кислорода [9, 16].

Пимозид — нейролептик, блокирующий кальциевые каналы. Это свойство потенциально может влиять на темп прогрессирования БАС. Препарат применяют у пациентов с шизофренией и синдромом Жиля де ла Туретта. Исследование I фазы на трансгенных мышцах с мутацией гена *SOD-1* показало значительное снижение скорости прогрессирования заболевания [38]. Продолжается набор 100 пациентов для участия во II фазе исследования безопасности и эффективности пимозиды, которая продлится 22 нед.

Ингибиторы апоптоза

Вышеописанные патологические механизмы при БАС запускают необратимый процесс разрушения двигательных нейронов. Апоптоз — запрограммированная гибель определенных популяций клеток, изначально играющая охранительную роль. Вероятно, при БАС происходит срыв ауторегуляции механизмов апоптоза, результатом которого становится неуправляемая гибель двигательных нейронов [12].

Лекарственный препарат АМХ0035 представляет собой комбинацию фенобутирата натрия и тауродадексиновой кислоты и оказывает цитопротекторное и антиапоптотическое действие, увеличивая нейропротективную активность, воздействуя на митохондрии и эндоплазматический ретикулум.

В 2015 г. завершилось пилотное плацебо-контролируемое исследование с участием 34 больных БАС, принимавших препарат АМХ0035 перорально в дозе 2 г/сут в комбинации с рилузолом в стандартной дозе.

Каждые 6 нед оценивали состояние пациентов по шкале ALSFRS-R. По окончании исследования через 54 нед у пациентов, принимавших AMX0035, зарегистрировано более медленное прогрессирование заболевания, чем в группе плацебо ($p = 0,007$) [39]. Исследование AMX0035 II фазы с участием 132 пациентов завершится в 2019 г.

Белки теплового шока участвуют в поддержании внутриклеточного гомеостаза, способствуя обратной сборке денатурированных белков и разрушая белковые агрегаты [40].

Аримокломол — коиндуктор белков теплового шока Hsp70. В экспериментах на трансгенных мышцах с мутацией гена *SOD-1* препарат способствовал увеличению силы скелетной мускулатуры и снижению скорости прогрессирования заболевания [41]. Завершены II и III фазы клинического исследования, в которых участвовали 32 пациента с подтвержденной мутацией гена *SOD-1*. В ходе исследования, продолжавшегося 12 мес, не было выявлено значимого терапевтического эффекта, однако заболевание прогрессировало медленнее (на 0,5 балла в месяц по шкале ALSFRS-R) в группе пациентов, принимавших аримокломол [42]. Следующая фаза исследования планируется в 2018 г.

Среди средств для симптоматического лечения БАС следует отметить препарат нудекста (Avanir Pharmaceuticals, США). В 2011 г. он был одобрен FDA для лечения псевдобульбарных симптомов — приступов непроизвольного смеха и/или плача у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Нудекста представляет собой комбинацию декстрометорфана (неконкурентного антагониста NMDA и агониста 1σ -рецепторов) и хинидина сульфата. Хинидин повышает концентрацию декстрометорфана в сыворотке крови за счет ингибирования действия цитохрома P450, который участвует в его биотрансформации. Несмотря на то что механизм действия декстрометорфана при БАС не изучен, в исследованиях показано статистически значимое уменьшение выраженности псевдобульбарных симптомов у пациентов с этим тяжелым заболеванием [43–45].

В последнем исследовании эффективности нудексты при БАС, результаты которого были опубликованы в 2017 г., выявлены ее новые положительные эффекты: улучшение функций речи, глотания и уменьшение интенсивности слюнотечения [46]. Основные результаты оценивались по шкале

CNS-BFS (Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale), которая состоит из 3 частей (слюнотечение, речь, глотание). Общее количество баллов по шкале может варьировать от минимума (21 балл — отсутствие бульбарных нарушений) до максимума (112 баллов — тяжелые бульбарные нарушения). В исследовании участвовали 60 пациентов с длительностью заболевания не более 2 лет, оценкой по шкале CNS-BFS от 50 до 80 баллов, ЖЕЛ ≥ 50 %. Период наблюдения составил 70 дней. В группе пациентов, принимавших препарат, оценка по шкале CNS-BFS была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Данные результаты коррелировали с оценкой бульбарных функций по шкале ALSFRS-R, но не коррелировали с оценкой функции дыхания и двигательного дефицита по этой шкале.

К сожалению, применение рилузола, эдаравона, нудексты ограничено у российских пациентов, так как эти лекарственные препараты не зарегистрированы в нашей стране.

Заключение

С 1995 г. до недавнего времени рилузол был единственным препаратом для лечения БАС с доказанной эффективностью. В последующие годы для лечения этого тяжелого заболевания было разработано большое количество препаратов, но, к сожалению, ни один из них не продемонстрировал значимой клинической эффективности.

В настоящее время активно исследуются терапевтические агенты, действующие на разные патогенетические механизмы при БАС. В современные клинические испытания включают пациентов с ранними стадиями заболевания (IIA, IIB, III) [47], у которых его длительность, как правило, не превышает 2 лет. Обилие фенотипических особенностей и различия скорости прогрессирования БАС создают трудности при формировании однородных групп для клинических исследований. Так, эффективность нового препарата для лечения БАС эдаравона была доказана только на ранней стадии заболевания у пациентов с медленным его прогрессированием.

Неполнота современных представлений о механизмах развития заболевания, генетическая и фенотипическая гетерогенность БАС, а также отсутствие специфических биомаркеров, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии, продолжают препятствовать поиску эффективных методов фармакотерапии БАС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Logroscino G., Traynor B.J., Hardiman O. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):385–90. DOI: 10.1136/jnnp.2009.183525. PMID: 19710046.
2. Marin B., Boumédiène F., Logroscino G. et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-

- analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1): 57–74. DOI: 10.1093/ije/dyw061. PMID: 27185810.
3. Chio A.G., Logroscino G., Traynor B.J. et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013;41(2):118–30. DOI: 10.1159/000351153. PMID: 23860588.
4. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996;347(9013):1425–31. DOI: 10.5555/uri:pii:S0140673696916803. PMID: 8676624.
5. Riviere M., Meininger V., Zeisser P., Munsat T. An analysis of extended survival in patients with ALS treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55(4):526–8. DOI: 10.1001/archneur.55.4.526. PMID: 9561981.
6. Brooks B.R., Belden D.S., Roelke K. et al. Survival in non-riluzole treated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – motor neuron disease (MND) patients with disease onset before and since 1996 is identical: a clinic-based epidemiological study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(Suppl 2):60–1.
7. Turner M.R., Bakker M., Sham P. et al. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(1):15–21. DOI: 10.1080/146608202317576499. PMID: 12061944.
8. Al-Chalabi A., Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9(11):617–28. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203. PMID: 24126629.
9. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2013;3(4): 39–46. [Vasennina E.E., Levin O.S. Oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: possibilities of therapy. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii* = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology 2013;3(4):39–46. (In Russ.)].
10. King A.E., Woodhouse A., Kirkcaldie M.T., Vickers J.C. Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction? *Exp Neurol* 2016;275:162–71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019. PMID: 26584004.
11. Bräuer S., Zimyanin V., Hermann A. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm (Vienna)* 2018;125(4):591–613. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y. PMID: 29417336.
12. Ramesh N., Pandey U.B. Autophagy dysregulation in ALS: When protein aggregates get out of hand. *Front Mol Neurosci* 2017;10:263. DOI: 10.3389/fn-mol.2017.00263. PMID: 28878620.
13. Hooten K.G., Beers D.R., Zhao W., Appel S.H. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):364–75. DOI: 10.1007/s13311-014-0329-3. PMID: 25567201.
14. Ugras S.E., Shorter J. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and neurodegeneration. *Neurol Res Int* 2012;2012:432780. DOI: 10.1155/2012/432780. PMID: 22919483.
15. De Vos K.J., Hafezparast M. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? *Neurobiol Dis* 2017;105:283–99. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004. PMID: 28235672.
16. Smith E.F., Shaw P.J., De Vos K.J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2017 Jun 30. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439401730544X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052. PMID: 28669745.
17. Al-Chalabi A., Calvo A., Chio A. et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1108–13. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70219-4. PMID: 25300936.
18. Chia R., Chiò A., Traynor B.J. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol* 2018;17(1):94–102. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30401-5. PMID: 29154141.
19. Maurel C., Dangoumau A., Maroullat S. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2018;55(8):6480–99. DOI: 10.1007/s12035-017-0856-0. PMID: 29322304.
20. Blokhuis A.M., Groen E.J., Koppers M. et al. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2013;125(6):777–94. DOI: 10.1007/s00401-013-1125-6. PMID: 23673820.
21. Liu J., Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: cellular mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol* 2017;8:1005. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01005. PMID: 28871262.
22. Markiewicz I., Lukomska B. The role of astrocytes in the physiology and pathology of the central nervous system. *Acta Neurobiol Exp* 2006;66(4):343–58. PMID: 17265695.
23. Talbot K., Turner M.R., Mersden R. et al. Motor neuron disease. A practical manual. New York: Oxford University Press, 2009. 214 p. DOI: 10.1093/med/9780199547364.003.02.
24. Мамчур В.И., Кравченко К.А., Опрышко В.И. Нейрофармакологический профиль действия глутаматергических препаратов (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Академии медицинских наук Украины* 2009;15(1):50–69. [Mamchur V.I., Kravchenko K.A., Opryshko V.I. Neuropharmacological profile of action glutamatergic drugs (review of literature and own researches). *Zhurnal Akademii meditsinskih nauk Ukraini* = Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine 2009;15(1):50–69. (In Russ.)].
25. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N. et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan registry. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(3):241–7. DOI: 10.2176/nmc.ra.20140219. PMID: 25739433.
26. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. DOI: 10.1080/1466082003000079536. PMID: 11464847.
27. Abe K., Aoki M., Tsuji S. et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):505–12. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1. PMID: 28522181.
28. Mora J.S., Hermine O. Masitinib as an add-on therapy to riluzole is safe and effective in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci* 2017;381(10):183. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.526.
29. Miller R.G., Block G., Katz J.S. et al. Randomized phase 2 trial of NP001 – a novel immune regulator: safety and early efficacy in ALS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):100. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000100. PMID: 25884010.
30. Lunetta C., Lizio A., Maestri E. Serum C-reactive protein as a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(6):660–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.6179. PMID: 28384752.
31. Mizuno T., Kurotani T., Komatsu Y. et al. Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. *Neuropharmacology* 2004;46(3):404–11. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2003.09.009. PMID: 14975696.
32. Brooks B.R., Bravver E., Sanjak M. et al. Adaptive design single center phosphodiesterase type 4 (PDE4) inhibitor – ibudilast (MN-166-ALS-1201) phase 1b/2a clinical trial double-blind (DB) with open label extension (OLE) [NCT02238626] for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients [1] not requiring non-invasive venti-

- lation (no NIV) up to 5 years (Early Cohort – EC) and [2] requiring non-invasive ventilation (NIV) up to 10 years (advanced NIV cohort – ANC) from disease onset – report of clinical trial DB, OLE and post-treatment cessation epochs – per-protocol (PP) treatment completion associated with improved survival and post treatment cessation loss of muscle strength (P3.127). *Neurology* 2017;88(16).
33. Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K. et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66(12):1460–8. DOI: 10.1001/archneurol.2009.247. PMID: 19822770.
 34. Schwarzschild M.A., Ascherio A., Beal M.F. et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2014;71(2):141–50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5528. PMID: 24366103.
 35. Paganoni S., Zhang M., Quiroz Zárate A. et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2012;259(9):1923–8. DOI: 10.1007/s00415-012-6440-7. PMID: 22323210.
 36. Atassi N., Berry J., Shui A. et al. The PRO-ACT database: design, initial analyses, and predictive features. *Neurology* 2014;83(19):1719–25. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000951. PMID: 25298304.
 37. Elia A.E., Lalli S., Monsurrò M.R. et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23(1):45–52. PMID: 25664595. DOI: 10.1111/ene.12664.
 38. Patten S.A., Aggad D., Martinez J. et al. Neuroleptics as therapeutic compounds stabilizing neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *JCI Insight* 2017;2(22):e97152. DOI: 10.1172/jci.insight.97152. PMID: 29202456.
 39. Cudkovic M.E., Shefner J.M., Simpson E. et al. Arimoclole at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle-Nerve* 2008;38(1):837–44. DOI: 10.1002/mus.21059. PMID: 18551622.
 40. Barral J.M., Broadley S.A., Schaffar G., Hartl F.U. Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2004;15(1):17–29. DOI: 10.1016/j.semcdb.2003.12.010. PMID: 15036203.
 41. Kieran D., Kalmar B., Dick J.R. et al. Treatment with arimoclole, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med* 2004;10(4):402–5. DOI: 10.1038/nm1021. PMID: 15034571.
 42. Benatar M.M., Wu J., Andersen P.M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclole in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology* 2018;90(7):565–74. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004960. PMID: 29367439.
 43. Garnock-Jones K.P. Dextromethorphan/quinidine: in pseudobulbar affect. *CNS Drugs* 2011;25(5):435–45. DOI: 10.2165/11207260-000000000-00000. PMID: 21476614.
 44. Pioro E.P., Brooks B.R., Cummings J. et al. Safety, Tolerability, and Efficacy Results Trial of AVP-923 in PBA Investigators. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010;68(5):693–702. DOI: 10.1002/ana.22093. PMID: 20839238.
 45. Smith R., Pioro E., Myers K. et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the nuedexta treatment trial. *Neurotherapeutics* 2017;14(3):762–72. DOI: 10.1007/s13311-016-0508-5. PMID: 28070747.
 46. Trias E., Ibarburu S., Barreto-Núñez R. et al. Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. *JCI Insight* 2017;2(20):e95934. DOI: 10.1172/jci.insight.95934. PMID: 29046475.
 47. Roche J.C., Rojas-García R., Scott K. M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012;135(3):847–52. DOI: 10.1093/brain/awr351. PMID: 22271664.

Вклад авторов

T.M. Алексеева: научное руководство и разработка дизайна статьи, руководство анализом полученных данных, редактирование текста рукописи;

T.P. Стучевская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;

V.S. Демешонюк: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

T.M. Alekseeva: scientific guide and developing the research design, guide of analysis of the obtained data, editing of article writing;

T.P. Stuchevskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, editing of article writing;

V.S. Demeshonok: reviewing of publications of the article's theme; obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

T.M. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

V.S. Демешонюк/V.S. Demeshonok: <https://orcid.org/0000-0003-3379-9069>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.06.2018. **Принята к публикации:** 16.11.2018.

Article received: 22.06.2018. **Accepted for publication:** 16.11.2018.

Европейское соглашение по применению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе: 10-летний опыт¹

A. T. van der Ploeg^a, M.E. Kruijshaar^a, A. Toscano^{b,1}, P. Laforet^{c,1}, C. Angelini^{d,1}, R.H. Lachmann^e, S.I. Pascual Pascual^{f,g}, M. Roberts^{h,1}, K. Rosler^{i,1}, T. Stulnig^j, P. A. van Doorn^k, P.Y. K. Van den Bergh^{l,1}, J. Vissing^{m,1}, B. Schoser^{n,1}, On behalf of the European Pompe Consortium²

^aCenter for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands;

^bDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy;

^cParis-Est, Referral Center for Neuromuscular Disorders, Pitie-Salpetriere Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France;

^dFondazione S. Camillo Hospital, IRCCS, Venice, Italy;

^eCharles Dent Metabolic Unit, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK;

^fServicio de Neuropediatria, Hospital Universitario La Paz, Madrid;

^gDepartment of Paediatrics, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain;

^hDepartment of Neurology, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK;

ⁱNeuromuscular Centre, University Department of Neurology, Inselspital, Bern, Switzerland;

^jDepartment of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

^kDepartment of Neurology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands;

^lDepartment of Neurology, Neuromuscular Reference Centre, University Hospitals St-Luc, Brussels, Belgium;

^mCopenhagen Neuromuscular Center, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;

ⁿFriedrich-Baur-Institute, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Контакты: Ans T. van der Ploeg a.vanderploeg@erasmusmc.nl

Перевод: Сергей Сергеевич Никитин

Введение. Болезнь Помпе — редкое наследственное мышечное заболевание, для лечения которого с 2006 г. применяют ферментную заместительную терапию. В документе представлены последние рекомендации по началу и прекращению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов.

Методы. В ходе Европейского консорциума по болезни Помпе эксперты из 11 европейских стран обсудили данные литературы об эффективности ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов на основании оценки показателей прогноза клинического течения и качества жизни больных. В данной статье представлены результаты обсуждений 3 согласительных совещаний во время консорциума.

Результаты. Специалисты пришли к соглашению относительно подтверждения диагноза болезни Помпе, сроков начала ферментной заместительной терапии, показаний и условий ее прекращения и применения во время беременности. Общее соглашение по перечисленным вопросам принято на основании мнения экспертов и подтверждено данными литературы. При проведении исследований в группах были получены данные о положительном эффекте ферментной заместительной терапии. Анализ проводили при оценке 586 взрослых пациентов из 1 клинического испытания и 43 наблюдательных исследований. Обратили внимание на индивидуальные различия в эффективности лечения, обнаруженные в отдельных сообщениях. В 11 наблюдательных исследованиях, включающих пациентов с тяжелой степенью поражения, также была доказана эффективность ферментной заместительной терапии. Исследования эффектов лечения у больных на доклинической стадии заболевания отсутствуют.

Выводы. В ходе 1-го Европейского консорциума на основании международного экспертного мнения составлены рекомендации по началу и прекращению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе.

Ключевые слова: взрослые пациенты, алглюкозидаза альфа, ферментная заместительная терапия, руководство, болезнь Помпе, рекомендации по лечению

Для цитирования: van der Ploeg A. T., Kruijshaar M. E., Toscano A. et al. Европейское соглашение по применению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе: 10-летний опыт. Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):19–34.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-19-34

¹Реферативный перевод из: van der Ploeg A. T., Kruijshaar M. E., Toscano A. et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol 2017;4(6):768-e31. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472.

Введение

Болезнь Помпе (БП), или болезнь накопления гликогена II типа, — редкое наследственное системное заболевание с преимущественным вовлечением скелетных мышц. В основе патологии лежит дефект лизосомальной кислот α -глюкозидазы (GAA), который приводит к нарушению расщепления гликогена в лизосомах и, следовательно, накоплению его в тканях организма. БП имеет разнообразные клинические проявления и представлена 2 основными формами: младенческой (начало болезни на 1-м году жизни) и поздней (начало в любом возрасте после 1-го года жизни). Младенческая форма чаще всего проявляется мышечной гипотонией (синдром «вялого ребенка») и гипертрофической кардиомиопатией. При отсутствии лечения обычно заканчивается смертью на 1-м году жизни от сердечно-легочной недостаточности. При БП с поздним началом у детей старшего возраста и взрослых, как правило, развивается слабость аксиальной мускулатуры, мышц тазового и плечевого пояса, а также слабость дыхательных мышц. В конечном итоге большинство пациентов оказывается в инвалидном кресле и нуждается в постоянном использовании аппарата искусственного дыхания [1, 2].

В 2006 г. ферментная заместительная терапия (ФЗТ) человеческой рекомбинантной кислотой α -глюкозидазой (Майозайм) стала доступной для всех пациентов в Европе и США. У детей раннего возраста лечение в целом положительно влияет на сердечно-легочную и двигательную функцию, увеличивает выживаемость [3–6]. У детей старшего возраста и взрослых ФЗТ также улучшает или стабилизирует силу и работу скелетных мышц, дыхательную функцию и выживаемость [7–16]. Выраженность терапевтического ответа различается у отдельных пациентов [15, 17].

Руководство по началу и прекращению ФЗТ у больных с БП имеет большое значение, в частности потому что многие лечащие врачи незнакомы с заболеванием, а его лечение является дорогостоящим. Кроме того, требуется проведение пожизненной терапии, и это оказывает большое влияние на возможности пациентов: продолжительность каждой инфузии до 4 ч, а проводить их необходимо 1 раз в 2 нед. К тому же в большинстве стран для внутривенного введения препарата необходимо находиться в больнице, хотя в Великобритании и Нидерландах процедура часто проводится на дому, но только после того, как безопасность ФЗТ для пациента подтверждают в стационаре.

Рекомендации по лечению и/или ведению взрослых пациентов с БП составлены для нескольких стран [18–24], но общие европейские руководства отсутствуют. В 2014 г. во время работы 208-го Международного семинара по нервно-мышечным болезням в Европейском центре образован Европейский консорциум по БП. В консорциум для разработки рекомендаций по началу и прекращению ФЗТ у взрослых пациентов

вошли эксперты из 11 европейских стран, имеющие продолжительный опыт лечения и наблюдения большого числа пациентов с БП. В этой статье сообщаются последние европейские рекомендации по результатам работы консорциума, основанные на коллективном клиническом опыте и опубликованных данных.

Методы

Согласительные совещания и электронная переписка

Предложенные рекомендации по лечению ФЗТ были разработаны Европейским консорциумом по БП в ходе нескольких последовательных совещаний с сентября 2014 по март 2016 г. и окончательно утверждены во время последующей электронной переписки между участниками собраний. В согласительных совещаниях участвовало 34 эксперта из 11 европейских стран. Специалистов приглашали на основании их клинического опыта лечения, наблюдения больших групп пациентов и исследований БП. Кроме того, в работе принимали участие врач-эпидемиолог, ведущий специалист и представитель по делам пациентов. Разработка рекомендаций началась с 1-го совещания в сентябре 2014 г. [25]. В последствии состоялись еще 2 встречи участников консорциума. Окончательное мнение относительно точной формулировки каждого пункта рекомендаций приняли в ходе электронной переписки после 3-й встречи.

На 1-м согласительном совещании обсуждение началось с обзора опубликованных руководств и беседы между участниками о практике лечения пациентов с БП в разных странах. Были организованы дискуссионные заседания по отдельным темам. Специалисты подробно обсуждали критерии подтверждения диагноза. В рамках вопроса о начале терапии обсуждали необходимость лечения пациентов в дебюте, на доклинической стадии и больных с развернутой тяжелой формой болезни. Рассматривали рациональность проведения начального периода лечения в течение 2 лет. За это время врач имеет возможность оценить эффективность терапии конкретного пациента. При обсуждении прекращения лечения особое внимание уделяли тому, как определить отсутствие ответа на терапию. В конце дискуссии эксперты рассмотрели вопросы ФЗТ во время беременности и/или лактации. Все существующие в настоящее время данные литературы по всем из вышеуказанных вопросов приводятся в совокупности с результатами обсуждения участников консорциума и также включены в эту статью.

Стратегия поиска

Проведен систематический обзор литературы об эффектах ФЗТ у взрослых пациентов с БП. Поиск материалов, опубликованных до 28 апреля 2016 г., провели в 6 библиографических базах данных (Embase.com,

Medline (Ovid), Web-of-Science, PubMed, Cochrane Central и Google Scholar). В запросах поиска вводили варианты названий заболевания (болезнь Помпе, болезнь накопления гликогена II типа, генерализованный гликогеноз и др.), а также их комбинации с терминами, касающимися терапии БП (ФЗТ, алглюкозидаза альфа и др.). На этой стадии отбора не имело значения на каком языке написана работа, но поиск ограничили исследованиями с участием человека и животных, исключив тезисы конференций. Полные стратегии поиска приводятся в приложении S1 в интернет-версии статьи (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13285#accessDenialLayout>). "

Для включения в обзор из найденных материалов отобрали те, в которых были описания клинической эффективности лечения (двигательная активность, дыхательная функция, мышечная сила), качества жизни, связанного со здоровьем, или выживаемости взрослых пациентов с БП после длительной терапии. Не рассматривали данные о состоянии других систем и органов, которые не связаны с проявлениями БП (например, желудочно-кишечные симптомы, офтальмологические тесты), и информацию по безопасности, антителам, биоимпедансометрии и магнитно-резонансной томографии. В обзор включили статьи со всеми типами исследований: как клинических испытаний, так и данные наблюдений. Отобрали исключительно полные журнальные статьи на английском языке, т.е. тезисы конференций и публикации на других языках не рассматривали. Отсортировали названия и тезисы всех найденных по вышеуказанным критериям документов, а также их полнотекстовые версии и материалы, удовлетворяющие критериям.

Полученную информацию представили в виде таблицы в формате Excel. Данные об эффектах ФЗТ при их наличии отбирали только у взрослых пациентов. Особое внимание уделяли тяжести заболевания для разделения данных об эффекте ФЗТ у пациентов с более тяжелой формой и/или на доклинической стадии болезни. Кроме того, отдельно рассматривали статьи о женщинах с БП, которые получали ФЗТ во время беременности и/или лактации.

Отбор данных проводили 2 независимых рецензента. В большинстве случаев данные проходили через 1 из них, а в 13 % — статьи оценивал 2-й рецензент, который выявлял пропуски, допущенные основным специалистом. В дополнение к этому всех экспертов, принимавших участие в консорциуме, просили подтвердить, что они не пропустили исследований, выполненных в их странах. Из-за ожидаемой неоднородности данных не было предпринято никаких попыток объединить результаты исходов лечения, но при этом проводилось описательное обобщение. Мы оценили общее число пациентов в исследованиях, учитывая, что некоторые больные участвовали в нескольких из них. Общих для нескольких исследований

участников выявили при обращении к авторам статей (европейские исследования) или во время сравнения характеристик пациентов (Япония, США).

Результаты

Доступные данные и национальная практика

В анализ включили 44 исследования из 981 первично выявленного источника литературы об эффектах ФЗТ (рис. 1). Кроме того, в 4 исследованиях имеются данные о женщинах с БП, которые получали ФЗТ во время беременности.

В табл. 1 представлены результаты 44 исследований, описывающих эффекты ФЗТ у взрослых пациентов в 26 отдельных группах (для исключения двойного учета пациентов связались с ведущими авторами каждой из работ).

После исключения пациентов, принимавших участие одновременно в нескольких исследованиях, общее число больных составило 586. Средняя продолжительность лечения составила от 5 мес до 8 лет, в среднем — 2,8 года. Выявлено 1 плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование: The Late-Onset Treatment Study (LOTS) [15]. Все остальные исследования были наблюдательными, в большинстве из них пациентов вели с момента начала лечения, в 4 сравнивали результаты с состоянием до лечения (наблюдение за «естественным течением») [10, 11, 26, 27] и в 1 — с исторической контрольной группой [28]. Всего рассматривали 31 исследование в Европе, 6 — в Азии, 2 — в Северной Америке и 5 международных. Последние включали пациентов из нескольких стран Европы, Северной Америки и Австралии, результаты проекта LOTS и его продления, а также 3 исследования, основанные на данных Международной ассоциации БП [29], представляющих опрос, в котором пациенты самостоятельно оценивали результаты лечения.

На рис. 2а представлены результаты лечения ФЗТ в группах из 26 исследований, взвешенные по размеру популяции, тогда как на рис. 2b показаны индивидуальные ответы пациентов, как они были указаны непосредственно в работе. В большинстве случаев при оценке эффекта лечения отмечено, что в группах улучшились или стабилизировались показатели теста 6-минутной ходьбы (6-TMX), мышечной силы и качества жизни, связанного со здоровьем пациента, а также отмечена стабилизация показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (см. рис. 2а). С учетом прогрессирующего характера БП вполне вероятно, что поддержание параметров функции дыхания на одном уровне при анализе групп пациентов также можно считать положительным эффектом ФЗТ. В большинстве исследований ЖЕЛ оценивали в положении стоя, и только несколько работ включают измерения ЖЕЛ в положении лежа на спине [10, 30–32].

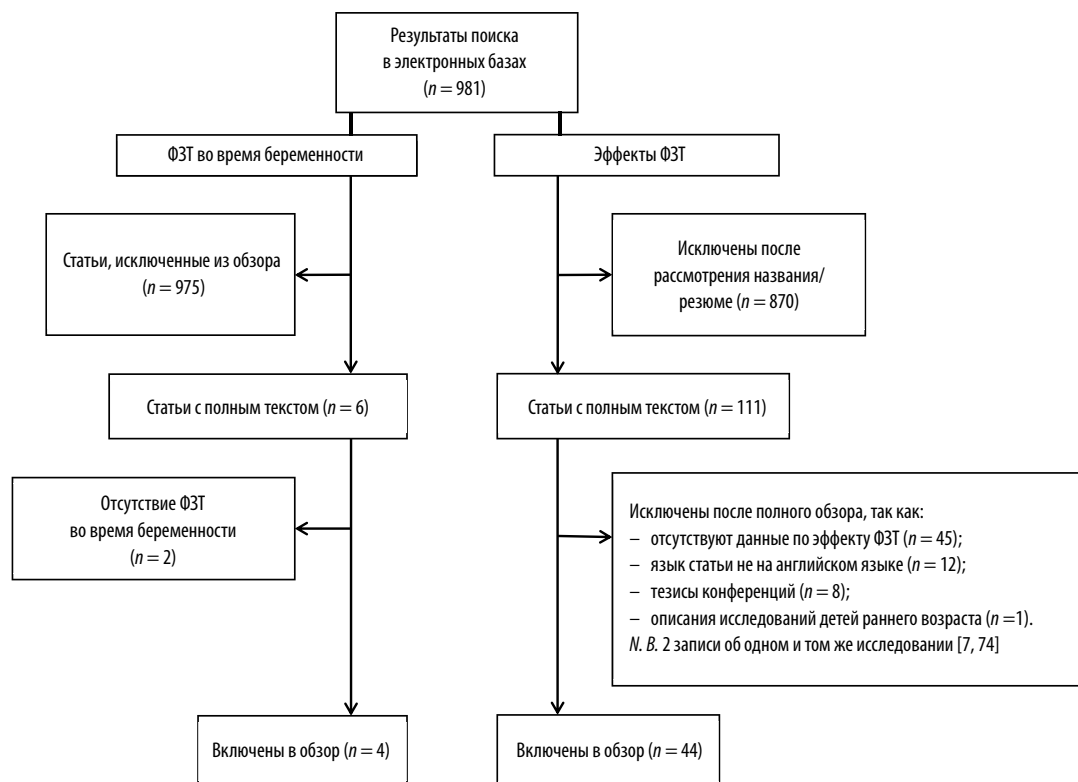


Рис. 1. Схема отбора исследований в системный обзор. ФЗТ – ферментная заместительная терапия

При индивидуальной оценке ответов на терапию результаты отличались, но не во всех исследованиях эти данные были представлены. Так, у 76 % пациентов улучшились или оставались стабильными показатели 6-ТМХ, у 70 % – ЖЕЛ и в 90 % случаев – мышечной силы (см. рис. 2b). В более крупных исследованиях качества жизни, связанного со здоровьем, нет данных об индивидуальных эффектах лечения, поэтому результаты не приводятся.

В 2 исследованиях сообщались факторы, влияющие на эффективность лечения [10, 15]. В обеих работах подтвердили, что пациенты с изначально более легкими клиническими нарушениями лучше отвечали на терапию по ряду показателей, тогда как в наблюдательном исследовании [10] дополнительно выявили, что у женщин в результате ФЗТ происходило значительное увеличение мышечной силы по сравнению с мужчинами, а у молодых пациентов эффективнее увеличивалась ФЖЕЛ в положении лежа по сравнению с пожилыми лицами.

В табл. 2 представлены критерии, которые применяли специалисты Европейского консорциума в 11 странах для начала и прекращения терапии. Везде требовали, чтобы диагноз был подтвержден, и пациенты имели слабость скелетных мышц и/или респираторные симптомы до начала лечения. Критерии прекращения терапии отличались, а в некоторых странах и вовсе не уточнялись.

Подтверждение диагноза

Диагноз должен быть подтвержден сертифицированной лабораторией. Перед началом ФЗТ необходимо проведение анализа активности фермента в лейкоцитах, фибробластах или скелетных мышцах и/или выявление генетических мутаций. Поскольку известно о случаях начала ФЗТ пациентам, у которых БП впоследствии не обнаружена, рекомендуется получить подтверждение как в результате ферментного, так и генетического тестирования. Недавно стало доступно исследование методом сухой капли крови, которое является хорошим тестом для скрининга БП. Тем не менее всегда требуется подтверждение диагноза [33]. Однако анализ мутаций также может не дать однозначного результата из-за обнаружения новых вариантов с неизвестной патогенностью или неопределенной вариации на отдельных аллелях (в транспозиции). Кроме того, изменения могут быть глубоко в интронах, что приводит к появлению сплайсинг-мутаций, которые остаются незамеченными. Необходимо проводить тщательный поиск подобных мутаций [34].

Пациенты на доклинической стадии заболевания

Все опубликованные исследования, оценивающие эффекты ФЗТ, проведены с участием пациентов с подтвержденным диагнозом на доклинической стадии болезни, т. е. имевших минимальный уровень поражения скелетных мышц и/или дыхания. В одном

Таблица 1. Клинические исследования эффектов ферментативной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе

Число пациентов, n							Результаты лечения ^a					
Популяция пациентов	Исследование	Группа сравнения	Общее число пациентов	Число получавших ФЭТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЭТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость
Исследование LOTS	vd Ploeg 2010 [15]	Плацебо	90	60	Большинство	10–70	18	+ 6-ТМХ	+ ФЖЕЛ, МД _{вдл} ^а ; 0 МД _{вд}	0 КТМС	0 SF-36 ИФЗ	
Продолжение	vd Ploeg 2012 [14]		81	55 ^b & 26	Большинство	НД	24 ^b & 6	≈ 6-ТМХ ^b	≈ ФЖЕЛ; ↑МД _{вдл} ^б /выд	↑ КТМС руки; ≈ КТМС ног ^б		
Пациенты IPA	Güngör 2013 [11]	Cox	283	204	Все	19–81	48 (2–96)					+
Пациенты IPA	Güngör 2013B [26]	ET	163	Все	Все	24–76	36 (6–96)				↑ (ШТА)	
Пациенты IPA	Güngör 2016 [27]	ET	174	Все	Все	24–76	48 (6–96)				↑ SF-36 ИФЗ; ≈ SF-36 ИПЗ, РШИ	
Швейцария	Hundsberger 2013 [21]	Исходный уровень	7	Все	Все	43 ^h	3–61+12	↑ 6-ТМХ, n = 6	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ		
МЦИ Германия	Strothotte 2010 [13]	Исходный уровень	44	Все	Все	21–69	12	↑ 6-ТМХ; ≈ ШУГ, TC	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ	≈ SF-36	
Расширенное МЦИ	Regnery 2012 [12]	Исходный уровень	38	Все	Все	23–69	36	≈ 6-ТШХ, TC	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ	≈ SF-36	
Часть МЦИ	Vielhaber 2011 [57]	Исходный уровень	2	Все	Все	41–42	24	См. МЦИ	См. МЦИ	См. МЦИ	см. МЦИ	
Не в МЦИ	Merk 2009 [58]	Исходный уровень	4	Все	Все	39–68	6	≈ 6-ТМХ, n = 2	↑ МД _{вдл} ^а n = 3		Данные не представлены	
Дания	Andreassen 2014 [59]	Исходный уровень	4	Все	Все	39–59	48 (24–72)	↑ 6-ТШХ	Варианбельная ЖЕЛ	Варианбельная (Biodex)		
Финляндия	Korpela 2009 [41]	Исходный уровень	1	Все	Все	20	12	≈ 10-ТМХ	≈ ЖЕЛ	↑ сила хвата		
Франция (Париж)	Orlikowski 2011 [30]	Исходный уровень	5	Все	Все	28–62	12	≈ ШГМФ	≈ ЖЕЛ _{сд} сила, лежа, МД _{вдл} /выл		↑ SF-36, ФСС	

Продолжение табл. 1

Популяция пациентов	Число пациентов, n					Результаты лечения ^a						
	Исследование	Группа сравнения	Общее число пациентов	Число получавших ФЗТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЗТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость
Франция (Экс)	Gesquière 2015 [60]	Исходный уровень	2	Все	Все	31, 38	9 (6–12)	Вариабельная 6-TMX; $\approx$ 10-TMX	$\approx$ (ФЖЕЛ)			
Греция	Paradimas 2011 [31]	Исходный уровень	5	Все	Все	37–72	12 (6–38)		$\approx$ ЖЕЛ сидя, лежа, $n = 4$	$\approx$ КМИ	$\uparrow$ ШТА, $n = 4$	
МЦИ Италия	Angelini 2012 [8]	Исходный уровень	74	Все	Большинство	7–72	36 (12–54)	$\uparrow$ 6-TMX; $\approx$ ШУГ	$\approx$ ФЖЕЛ			
Часть МЦИ ^c	Angelini 2009 [35]	Исходный уровень	11	Все	Все	НД NA	12 (3–18)	См. МЦИ	См. МЦИ			
Часть МЦИ	Angelini 2012B [61]	Исходный уровень	40	Все	Большинство	5–80	12	См. МЦИ	См. МЦИ			
Часть МЦИ	Bembi 2010 [9]	Исходный уровень	24	Все	17	48 ± 11^d	36	См. МЦИ	См. МЦИ			
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2008 [42]	ЕТ	1	Все	Все	49	12	$\uparrow$ 10-TMX	$\uparrow$ ЖЕЛ	$\uparrow$ КМИ, РД		
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2009 [62]	Исходный уровень	13	Все	Все	57 ± 12	12	См. МЦИ	См. МЦИ			
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2010 [63]	Исходный уровень	11	Все	Все	54 ± 11	18/24	См. МЦИ	См. МЦ	См. Ravaglia 2012		
Часть МЦИ ^c	Ravaglia 2012 [64]	Исходный уровень	16	Все	Все	28–81	18/24	См. МЦИ	См. МЦИ	$\uparrow$ РД		
Часть МЦИ	Vianello 2013 [28]	СК	14	8	Все	18–65	36 (27–43)	См. МЦИ	См. МЦИ			
Часть МЦИ	Marzorati 2012 [65]	Исходный уровень	4	Все	Все	45 ± 6	12	См. МЦИ	См. МЦИ			
Часть МЦИ	Marzorati 2012B [66]	Исходный уровень	1	Все	Все	50	24	См. МЦИ	См. МЦИ			
Не в МЦИ ^c	Montagnese 2015 [67]	Исходный уровень	30	14	Все	36–72	32 (12–60)	$\approx$ 6-TMX, ШУГ	$\approx$ ФЖЕЛ			

Продолжение табл. 1

Число пациентов, n							Результаты лечения ^a					
Популяция пациентов	Исследование	Группа сравнения	Общее число пациентов	Число получавших ФЗТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЗТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость
Не в МЦИ ^e	Crescimanno 2015 [68]	Исходный уровень	8	4 (Данные)	Все	31–72	36	↑ 6-ТМХ	↓ ФЖЕЛ			
Не в МЦИ	Rossi 2007 [43]	Исходный уровень	3	Все	1	19 ^d	5	НД ^d	НД ^d	НД ^d		
Япония (Токио)	Kobayashi 2010 [40]	Исходный уровень	4	Все	Все	17–44	12	≈ ШУГ		↑ ММТ		+
Япония (Осака)	Sugai 2010 [45]	Исходный уровень	1	Все	Все	26	12			↑ РД		
Япония (NCH)	Furusawa 2012 [39]	Исходный уровень	5	Все	Все	32–66	24		↑ ФЖЕЛ	≈ ММТ; ↑ РД		
В вышеуказанной статье	Furusawa 2014 [69]	Исходный уровень	1	Все	Все	37	48		См. Furusawa 2012	См. Furusawa 2012		
Япония (Киото)	Isayama 2014 [70]	Исходный уровень	1	Все	Все	30	66	↓ 6-ТМХ	↑ ФЖЕЛ	≈ КМИ, варибельная РД		
Южная Корея	Park 2015 [71]	Исходный уровень/ЕТ	5	Все	Все	НД	9 (3–11)	Варибельная 6-ТМХ, n=4	≈ ФЖЕЛ	≈ КМИ		
Основная часть в Голландии	de Vries 2012 [10]	Исходный уровень	69/49	Все	Все	26–76	23 (5–47)	≈ ТБМФ	≈ ФЖЕЛ сидя; ↓ ФЖЕЛ лежа	↑ КМИ, РД		
Основная часть	de Vries 2010 [72]	Исходный уровень	4	Все	Все	50–63	33	См. de Vries 2012	См. de Vries 2012	См. de Vries 2012		
Не в основной части	Winkel 2004 [73]	Исходный уровень	3	Все	1	32 ^d	36 ^d	≈ ИГМФ ^d	≈ ЖЕЛ ^d	↑ КМИ, РД ^d		
Продолжение [73]	V Capelle 2008 [46]	Исходный уровень	3	Все	1	32 ^d	96 ^d	≈ ШГМФ ^d	≈ ЖЕЛ ^d	≈ РД ^d	↑ SF-36, РШИ, ШТА ^d	
МЦИ Великобритании	Anderson 2014 [7,74]	Исходный уровень	62	59 ^f	Все	16–74	16 (0–37) ^f	↑ 6-ТМХ	≈ ФЖЕЛ	↑ КМИ		

Окончание табл. 1

Число пациентов, <i>n</i>					Результаты лечения ^a							
Популяция пациентов	Исследование	Группа сравнения	Общее число пациентов	Число получавших ФЗТ	Доля взрослых пациентов в группе	Возраст (лет)	Продолжительность ФЗТ (мес)	Двигательная активность	Дыхательная функция	Мышечная сила	Качество жизни	Выживаемость
Частично в МЦИ	Stepien 2016 [32]	Исходный уровень	22	Все	Все	16–64	60	Отсутствие исходного уровня	≈ ФЖЕЛ сидя, лежа		≈ SF-36 ИФЗ и ИПЗ	
Не в МЦИ	Sayed 2015 [44]	Исходный уровень	2	Все	Все	67	36		≈ ФЖЕЛ			
США	Case 2008 [38]	Исходный уровень	1	Все	Все	61	24	↑ TC	≈ ФЖЕЛ, 18 мес			
США	Patel 2012 [50]	Исходный уровень	3	Все	Все	37–57	40 (16–59)	↓ 6-TMX, TC	↓ ФЖЕЛ, <i>n</i> = 2	Варибельная КМИ, <i>n</i> = 2	↓ SF-36 ИФС	
Всего ^b : 44 исследования в 26 отдельных популяциях пациентов		1349 пациентов, 586 после исключения дублирования		ФЖЕЛ: 21 отдельная группа (<i>n</i> = 364) 6-TMX: 13 отдельных групп (<i>n</i> = 281) Любой уровень: 16 отдельных групп (<i>n</i> = 275) Любой уровень: 7 отдельных групп (<i>n</i> = 282)								

Примечание. Указан только первый автор каждого исследования; исследования из одной страны (или международные) поочередно выделены серым/белым. МЦИ — многоцентровое исследование; n — число пациентов; 6-TMX — тест 6-минутной ходьбы; TC — тест на скорость; 10-TMX — тест с 10-минутной ходьбой; ТБМФ — тест быстрой моторной функции; ШГМФ — шкала оценки глобальных моторных функций; ШУГ — Шкала Уолтера Гарднера; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких (если без дополнительного уточнения, то в положении стоя; в положении лежа на спине); ЖЕЛСД — жизненная емкость легких при спокойном дыхании; МДВД/МДВБД — максимальное давление вдоха/выдоха; КМИ — мануальный тест мышечной силы по Шкале Комитета медицинских исследований; РД — ручная динамометрия; ММТ — мануальный тест мышечной силы согласно классификации, не принадлежащей КМИ; КТМС — количественное тестирование мышечной силы; SF-36 — краткий опросник для оценки состояния здоровья из 36 пунктов; SF-36 ИФЗ — индекс физического здоровья по SF-36; SF-36 ИПЗ — индекс психического здоровья по SF-36; РШИ — Роттердамская шкала инвалидизации; ШТА — шкала тяжести астмы. Сравнение: плацебо — в исследовании сравниваются исходы при лечении активным препаратом при назначении плацебо; исходный уровень — сравнение проводится с исходным статусом пациентов; ЕТ — сравнивается с периодом естественного течения у этих же пациентов; Сох — сравнение с периодом без лечения (модель зависимых от времени пропорциональных рисков Кокса); ИСК — сравнение с нелечеными контрольными пациентами (исследование типа «случай-контроль»). «Обозначения исходов лечения: «↑» — улучшение; «↓» — ухудшение; «≈» — стабилизация; за исключением исследований типа «случай-контроль», где: «+» — положительный эффект; «-» — отрицательный эффект; «0» — отсутствие эффекта; «данные 55 пациентов в исследовании The Late-Onset Treatment Study (LOTS), получавших лечение 24 мес; большинство пациентов из этих исследований были включены в Итальянский психический компонент оценки общего состояния здоровья; «данные сообщили только для взрослых пациентов; только 1 или 2 пациента были включены в Итальянский психический компонент оценки общего состояния здоровья; «при отборе участников; «проведена оценка общего числа отдельных пациентов (т.е. каждый пациент учитывается только 1 раз). Включение 1 пациента в несколько исследований выявляли посредством: (i) обращения к авторам исследований (Европа, LOTS), (ii) оценка параметров отдельных пациентов (Япония, США) и (iii) с учетом национального охвата (перекрест между группами пациентов Международной ассоциации болезни Помпе (The International Pompe Association, IPA) и исследованиями в Германии и Великобритании); «среднее значение.

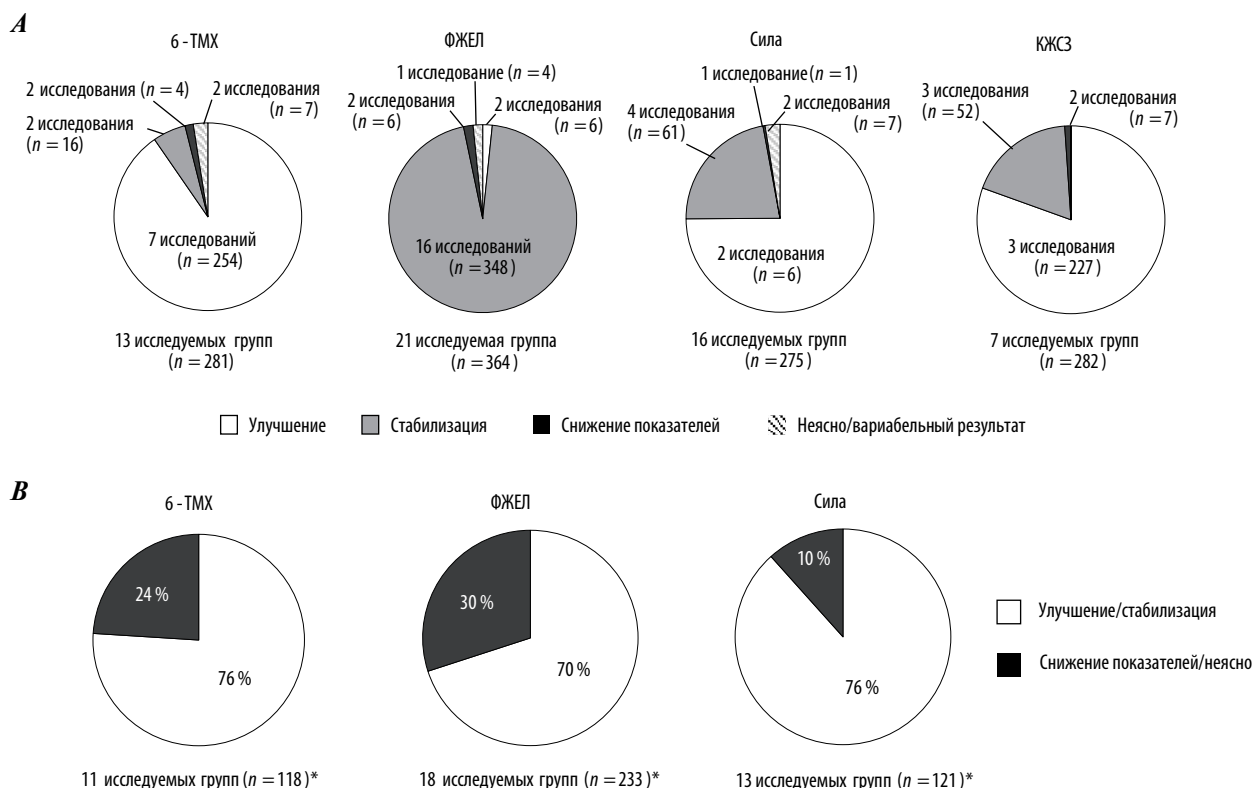


Рис. 2. А - общий ответ на ФЗТ в 26 группах пациентов (44 исследования), взвешенных по численности. В - индивидуальный ответ на ФЗТ в 26 группах (44 исследования). 6-ТМХ - тест 6-минутной ходьбы; ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких; Сила - мышечная сила; КЖСЗ - качество жизни, связанное со здоровьем; n - число пациентов

*Отражено общее число больных, включенных в исследование с результатами, полученными на уровне групп для соответствующих показателей эффективности лечения (подробнее см. в табл. 1) (А), представлены данные только тех пациентов, которые действительно выполнили соответствующие тесты. Индивидуальные результаты не сообщались для тестов 6-ТМХ и ФЖЕЛ в исследованиях [14, 15] и [7, 74] и по оценке мышечной силы в [14, 15], [7, 74] и [12, 13] (В)

из исследований был 1 пациент на доклинической стадии болезни, однако индивидуальные данные не представлены [35]. Отсроченное наблюдение за 7 пациентами на доклинической стадии заболевания во Франции показало, что БП может протекать бессимптомно в течение нескольких лет [36, 37].

Из этого следует, что сегодня недостаточно данных в пользу начала ФЗТ у пациентов на доклинической стадии заболевания. Мы рекомендуем проводить мониторинг больных каждые 6 мес в 1-й год после постановки диагноза и далее 1 раз в год с целью раннего выявления прогрессирования болезни и своевременного начала ФЗТ. Лечение не стоит начинать, если нет слабости скелетных мышц (оценивается с помощью тестов силы мышц или по ограничениям в повседневной деятельности) и нормальном дыхании (пока ФЖЕЛ не упадет до уровня <80 %). В обсуждаемых рекомендациях специалисты советуют наблюдать пациентов на доклинической стадии болезни, включая тех, у кого есть утомляемость или боль в мышцах, повышенный уровень креатинкиназы, минимальные

патологические изменения при магнитно-резонансной томографии или биопсии мышц при отсутствии клинической слабости и/или нарушений дыхания. Требуются дополнительные исследования для определения пользы начальной терапии на основании этих неспецифических признаков и симптомов.

Мониторинг должен состоять по меньшей мере из минимального набора клинических оценок, в том числе мануального теста силы мышц по шкале MRC, тестов 6-ТМХ и на скорость передвижения (10-минутная ходьба, подъем на 4 ступеньки, вставание из положения лежа и со стула), ФЖЕЛ в положении сидя и лежа, определения максимального давления фаз вдоха/выдоха и необходимости применения аппарата вспомогательного дыхания. Более подробная информация по выбору этих тестов приводится в рабочем отчете [25].

Пациенты с тяжелой формой заболевания

Несмотря на то, что некоторые исследования описывают положительный эффект ФЗТ, применявшейся

Таблица 2. Национальная практика по началу и прекращению ферментной заместительной терапии у взрослых пациентов с болезнью Помпе

	Бельгия	Дания	Франция	Германия	Италия	Нидерланды	Испания	Великобритания	Швеция	Австралия
Подход	Национальные рекомендации [56]	Национальные рекомендации	Национальные рекомендации	Национальные рекомендации [24]		Решение консилиума о начале и прекращении терапии	Национальные рекомендации [18]	Предварительные рекомендации	Национальные рекомендации [21]	Индивидуальное решение или решение национального консилиума по метаболическим заболеваниям
Начало ФЭ	Диагноз подтвержден Клинические симптомы Нет, если: ограничена ПЖ из-за сопутствующих заболеваний Нет, если: нет клинического эффекта	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы Согласие на мониторинг	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы Согласие на мониторинг	Диагноз подтвержден Клинические симптомы	Диагноз подтвержден Клинические симптомы
Прекращение ФЭТ	Пациент с тяжелыми ИР Отсутствие эффекта Нарушение режима терапии Noncompliance Тяжелое сопутствующее заболевание/осложнение	Пациент с тяжелыми ИР Ухудшение состояния	Пациент с тяжелыми ИР Клиническое ухудшение по мнению пациента Тяжелое сопутствующее заболевание	Пациент с тяжелыми ИР	Пациент с тяжелыми ИР	Пациент с тяжелыми ИР	Пациент с тяжелыми ИР	Неточное определение	Ухудшение состояния Без сопутствующих заболеваний Тяжелое сопутствующее заболевание	Неточное определение

Примечание. Диагноз подтвержден — есть доказательства диагноза; Клинические симптомы — мышечная слабость и/или дыхательные нарушения; Отсутствие эффекта — отсутствие улучшения/стабилизации; Тяжелое сопутствующее заболевание — если есть заболевание, которое является жизнеугрожающим или может привести к инвалидности; ИР — реакция на инфузию; ПЖ — продолжительность жизни.

на ранней стадии болезни [8, 10, 13, 15], дополнительно было проведено несколько исследований, которые оценили эффективность ФЗТ, в частности, у пациентов с более тяжелой формой заболевания. В 11 исследований ($n = 36$) вошли пациенты, которым проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), требовалась ИВЛ некоторое время в течение суток, ФЖЕЛ $<30\%$ в положении лежа и/или больные полностью зависели от инвалидной коляски или могли пройти <40 м [28, 30, 38–46]. Эти исследования показали, что дыхательная функция и мышечная сила также могут улучшиться/стабилизироваться у тяжелых пациентов. Исключение составил 1 пациент, который к началу терапии находился на терминальной стадии болезни (по документам) и умер в процессе наблюдения, и еще в 1 случае не было эффекта у лежачего больного на ИВЛ с частым пневмотораксом в анамнезе и тяжелым истощением [40, 43].

Кроме того, у пациентов, которые передвигаются в инвалидном кресле и/или зависят от ИВЛ, очень важно поддерживать существующий уровень самостоятельности и возможности осуществлять повседневную деятельность. Учитывая имеющиеся данные о благоприятном эффекте ФЗТ у пациентов с более тяжелой формой болезни, специалисты приняли решение в пользу начала ФЗТ у этих больных. Тем не менее эксперты не рекомендовали начинать ФЗТ пациентам с угрожающими жизни сопутствующими заболеваниями на поздней стадии или тем, у которых фактически отсутствует функция скелетных или дыхательных мышц.

Продолжительность начального периода лечения для оценки эффектов ФЗТ

Специалисты рекомендовали использовать 2-летний начальный период лечения, после которого планировать оценку эффекта терапии. На основании проанализированных исследований эффект ФЗТ рекомендуется оценивать в течение этого периода. Обязательным является понимание врачом и пациентом необходимости регулярного контроля за состоянием в ходе лечения. Наблюдение за больным должно включать хотя бы минимальный набор вышеперечисленных клинических оценок и тестов [25].

Если при регулярном наблюдении врач отмечает улучшение или стабилизацию двигательных и/или дыхательных функций (по результатам вышеперечисленных тестов), лечение считают эффективным и его необходимо продолжить. Обычно за пациентом наблюдают только с момента начала лечения. Если наблюдение за больным было возможно и до начала ФТЗ, снижение прогрессирования болезни также можно интерпретировать как положительный терапевтический эффект.

Если у пациента отмечается заметное ухудшение как двигательной, так и дыхательной функций,

необходимо обсудить прекращение терапии. Если за пациентом наблюдали только с момента начала лечения, то нет возможности определить, является ли ухудшение признаком неэффективности ФЗТ или терапия все-таки замедляет прогрессирование заболевания. В таком случае рекомендовали возобновить терапию в случае ухудшения состояния после прекращения ФЗТ.

Влияние антител

Антитела против ФЗТ могут нейтрализовать терапевтический эффект у взрослых пациентов, как это было показано у детей раннего возраста с БП [47, 48]. В 2 исследованиях у детей и взрослых с БП выявили высокий титр антител против ФЗТ у небольшого процента пациентов [49, 50]. В некоторых случаях наблюдалась нейтрализация эффекта ФЗТ, а в других — нет. В тех редких случаях, когда не вызывает сомнения, что высокие титры антител нейтрализуют эффект ФЗТ у взрослых пациентов, следует рекомендовать прекращение терапии.

Отсутствие данных о противопоказаниях к ферментной заместительной терапии во время беременности и лактации

Опубликовано 4 сообщения о 4 пациентках, получавших ФЗТ во время беременности и/или лактации [51–54]. У 1 пациентки отмечен самопроизвольный аборт на 14-й неделе без дополнительной информации о вызвавшей его причине. У остальных 3 пациенток наблюдалось ухудшение двигательной и дыхательной функций во время беременности, которые улучшились или восстановились у 2 из них при наблюдении в течение 6–12 мес после родов. В 3 случаях проводилось кесарево сечение без осложнений. За 2 детьми наблюдали в течение 6–12 мес после рождения и не выявили признаков отклонения в развитии. Уровень алглюкозидазы альфа снижался в грудном молоке через 24 ч после инфузии [52]. Решение о продолжении или прекращении ФЗТ следует оставить на усмотрение лечащего врача и пациентки, несмотря на то, что сегодня нет данных, свидетельствующих о влиянии ФЗТ на развитие плода. В целях безопасности мы рекомендуем избегать кормления грудью в первые 24 ч после инфузии.

Рекомендация

Специалисты пришли к единому мнению в отношении начала и прекращения терапии на основании имеющихся данных, клинического опыта и после дискуссии. Лечение следует начинать у пациентов, соответствующих всем следующим критериям.

1. У пациента должен быть подтвержденный диагноз БП, установленный при тестировании ферментной активности в лейкоцитах или

скелетных мышцах и/или выявлении патогенных мутаций в обоих аллелях гена *GAA*. **Примечание.** Положительный тест при скрининге по сухому пятну крови всегда требует дополнительного подтверждения диагноза с использованием одного из перечисленных выше методов.

2. Пациент должен иметь клинические проявления, т.е. наличие слабости скелетных мышц или поражение дыхательных мышц по данным клинических оценок (см. [25]).
3. Пациент должен принять на себя обязательство получать регулярную терапию (1 раз в 2 нед) и проходить мониторинг (по меньшей мере 1 раз в год) для оценки ответа на лечение.
4. Лечащий врач должен принять на себя обязательство проводить регулярную терапию и мониторинг.
5. В статусе пациента должна сохраняться остаточная скелетная и дыхательная мышечная функции, которые считаются функционально значимыми и клинически важными для поддержания жизнедеятельности или ожидаемого улучшения.
6. У пациента не должно быть другого угрожающего жизни заболевания в терминальной стадии, когда лечение для поддержания жизни нецелесообразно.

Прекращение лечения следует рекомендовать при наличии любой из следующих причин.

1. Пациент страдает от тяжелых реакций, связанных с инфузией ФЗТ, которые невозможно эффективно купировать.
2. Определяются высокие титры антител, которые практически полностью нейтрализуют эффект ФЗТ.
3. Пациент желает прекратить ФЗТ.
4. Пациент не выполняет требований по регулярности проведения инфузий или его состояние не соответствует критериям отбора по ранним клиническим оценкам.
5. У пациента есть сопутствующее угрожающее жизни заболевание на развернутой стадии, когда лечение для поддержания жизни нецелесообразно.
6. Отсутствуют признаки стабилизации или улучшения функции скелетных мышц и/или дыхательной функции в первые 2 года после начала лечения по данным клинических шкал (см. [25]).

NB! Если после прекращения терапии заболевание прогрессирует быстрее, чем во время лечения, можно рекомендовать возобновление ФЗТ.

Во время беременности и лактации можно рекомендовать продолжение ФЗТ.

Обсуждение

Европейский консорциум по БП составил рекомендации по началу и прекращению ФЗТ у взрослых пациентов с этим заболеванием. Рекомендации основываются на клинических знаниях 34 экспертов из 11 европейских стран и доступных источниках литературы. Все эксперты, участвовавшие в разработке предложенных рекомендаций, имеют большой опыт лечения и наблюдения за большим числом пациентов с БП.

Ферментная заместительная терапия доступна пациентам в Европе и США с 2006 г. Исследования новорожденных, демонстрирующие увеличение выживаемости, сыграли ключевую роль при выдаче регистрационного удостоверения [3, 6, 55]. На тот момент имелось недостаточно данных по лечению взрослых пациентов. Платцебо-контролируемое исследование LOTS, в котором обследованы дети и взрослые с БП, началось в 2005–2006 гг. Спустя 10 лет накоплен большой объем данных об эффективном применении ФТЗ у взрослых пациентов. Несмотря на то, что почти все исследования являются наблюдательными, охвачено относительно большое число пациентов, а при сравнении данных по прогрессированию болезни у небольшого числа пациентов без лечения можно однозначно судить о положительном эффекте ФЗТ у взрослых больных с БП. В рассмотренных исследованиях средняя продолжительность наблюдения в ходе лечения составила 2–3 года. В работах, сообщающих о более длительном наблюдении, требуется дополнительная оценка эффектов долгосрочной ФЗТ.

Исследования указывают на индивидуальные особенности терапевтического эффекта, которые предполагают, что эффективность лечения зависит от того, насколько рано начато лечение. Несмотря на то, что у пациентов с более тяжелой формой болезни степень поражения мышц выше и уже утрачены некоторые функциональные возможности, ответ на терапию также возможен и, как показали наблюдения, их состояние улучшается при ФЗТ. В настоящее время нет проверенных прогностических факторов, позволяющих определить у пациентов степень возможного благоприятного эффекта или его отсутствие. Подобная информация является ключом к проведению адекватной ФЗТ. Необходимо дополнительное изучение прогностических факторов в крупномасштабных испытаниях, которые возможно осуществить только при международном взаимодействии. Целью Европейского консорциума по БП является совместная работа над такими исследованиями.

Существует много общего между предложенными рекомендациями и уже опубликованными национальными руководствами и практикой. В частности, во всех странах опубликованные руководства требуют подтверждения диагноза, наличия симптомов

и клинических признаков для начала терапии. Точный набор тестов, которые должны использоваться для подтверждения диагноза, по разным данным, несколько отличается. Наша рекомендация заключается в том, что диагноз БП должен основываться на тестировании фермента и/или генетическом подтверждении. Вместе с тем положительный результат, полученный методом сухой капли крови, должен всегда подтверждаться дополнительным методом [33].

Несмотря на то, что в ранее опубликованных руководствах не предлагается проводить лечение у пациентов на доклинической стадии болезни, в некоторых из них указывают на то, что терапию можно рекомендовать в доклиническом периоде в тех случаях, когда изменения в мышцах обнаруживаются при магнитно-резонансной томографии или в биоптате мышцы [20, 22]. Хотя сегодня нет данных в пользу возможного благоприятного эффекта от лечения у пациентов на доклинической стадии болезни и, как показано, заболевание в течение многих лет может оставаться в латентной стадии [36, 37], такие пациенты могут потерять мышечную массу, которую невозможно восстановить впоследствии. Поэтому важно получить больше данных для оценки возможного благоприятного эффекта у таких пациентов от лечения, однако высокая стоимость лекарственного препарата может затормозить подобные исследования.

Некоторые национальные практики и опубликованные рекомендации включают определенные критерии отмены лечения [20–22, 24, 56], но не упоминают о выявлении высокого уровня антител против алглюкозидазы альфа, нейтрализующих терапевтический эффект, как о показании для прекращения лечения. Предполагается, что влияние антител значительно выше у детей раннего возраста, чем у взрослых [49]. Большинство исследователей указывают на необходимость мониторингирования терапевтического эффекта у пациентов, но не все из них считают, что его отсутствие — причина для прекращения лечения. Требование к пациентам и врачам ответственно подходить к вопросам регулярного наблюдения во время терапии является важным пунктом рекомендаций и впервые включено в руководство Великобритании и Бразилии.

Запланированные действия консорциума и научно-исследовательские приоритеты

Консорциум планирует пересматривать предложенные рекомендации каждые 2 года. С этой целью во время совещаний планируется оценивать и обсуждать новые данные. Самыми безотлагательными научно-исследовательскими приоритетами являются определение эффекта долгосрочной терапии и изучение прогностических факторов. Целью перспективных исследований должно быть введение в обиход минимального набора показателей эффективности ФЗТ, а также включение ФЖЕЛ в положении лежа в дополнение к ФЖЕЛ в положении сидя.

Вывод

Это первые Европейские рекомендации по началу и прекращению ФЗТ у взрослых пациентов с болезнью Помпе, основанные на обширном опыте экспертов из разных стран.

В РФ использование препарата Майозайм доступно с 2013 г. В настоящее время лечение препаратом получают 17 пациентов, из которых 4 лечатся по благотворительной программе. Учитывая относительно короткий срок использования препарата, российские специалисты не имеют возможности высказать собственное мнение по вопросам, изложенным выше. Однако предварительные данные индивидуального анализа подтверждают эффективность ФЗТ у всех наблюдаемых пациентов с болезнью Помпе. В 4 случаях, когда наблюдение сопровождалось проведением 6-ТМХ, анализом ФЖЕЛ и контролем мышечной силы по MCR, получены данные, сходные с зарубежными исследованиями. Стабилизация состояния отмечена у 1 пациента, а улучшение — в 3 случаях с развернутыми клиническими проявлениями. Основная проблема, с которой сталкиваются специалисты в РФ, — сложность начала своевременного лечения в связи тем, что болезнь Помпе не входит в перечень «24 нозологии», ограничением финансирования в регионах, а также несоблюдение условий непрерывности лечения. Как показывает личный опыт, перерывы в терапии приводят к резкому и необратимому ухудшению пациента, которое не удастся компенсировать даже после возобновления терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128:671–7. PMID: 15659425. DOI: 10.1093/brain/awh384.
2. Van der Beek N.A., de Vries J.M., Hagemans M.L. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88. PMID: 23147228. DOI: 10.1186/1750-1172-7-88.
3. Amalfitano A., Bengur A.R., Morse R.P. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132–8.
4. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M. et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99–109. PMID: 11286229. DOI: 10.1097/00125817-200103000-00007.

5. Kishnani P.S., Nicolino M., Voit T. et al. Chinese hamsterovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149:89–97. PMID: 16860134. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.02.035.
6. Van den Hout H., Reuser A.J., Vulto A.G. et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000;356:397–8. PMID: 10972374. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02533-2.
7. Anderson L.J., Henley W., Wyatt K.M. et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:945–52. PMID: 24906254. DOI: 10.1007/s10545-014-9728-1.
8. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012;259:952–8. PMID: 22081099. DOI: 10.1007/s00415-011-6293-5.
9. Bembi B., Pisa F.E., Confalonieri M. et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:727–35. PMID: 20838899. DOI: 10.1007/s10545-010-9201-8.
10. De Vries J.M., van der Beek N.A., Hop W.C. et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:73. PMID: 23013746. DOI: 10.1186/1750-1172-7-73.
11. Gungor D., Kruijshaar M.E., Plug I. et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:49. PMID: 23531252. DOI: 10.1186/1750-1172-8-49.
12. Regnery C., Kornblum C., Hanisch F. et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:837–45. PMID: 22290025. DOI: 10.1007/s10545-012-9451-8.
13. Strothotte S., Strigl-Pill N., Grunert B. et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010;257:91–7. PMID: 19649685. DOI: 10.1007/s00415-009-5275-3.
14. Van der Ploeg A.T., Barohn R., Carlson L. et al. Openlabel extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012;107:456–61. PMID: 23031366. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.015.
15. Van Der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med* 2010;362:1396–406. PMID: 20393176. DOI: 10.1056/NEJMoa0909859.
16. Schoser B., Stewart A., Kanters S. et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2016;264(4):621–30. PMID: 27372449. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8.
17. Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260:951–9. PMID: 22926164. DOI: 10.1007/s00415-012-6636-x.
18. Barba-Romero M.A., Barrot E., Bautista-Lorite J. et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 2012;54:497–507. PMID: 22492103.
19. Cupler E.J., Berger K.I., Leshner R.T. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45:319–33. PMID: 22173792. DOI: 10.1002/mus.22329.
20. Al Jasmí F., Al Jumah M., Alqarni F. et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 2015;15:205. PMID: 26471939. DOI: 10.1186/s12883-015-0412-3.
21. Hundsberger T., Rohrbach M., Kern L., Rosler K.M. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2013;260:2279–85. PMID: 23749294. DOI: 10.1007/s00415-013-6980-5.
22. Llerena Junior J.C., Nascimento O.J., Oliveira A.S. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(2):166–76. PMID: 26690841. DOI: 10.1590/0004-282X20150194.
23. Tarnopolsky M., Katzberg H., Petrof B.J. et al. Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a canadian expert panel. *Can J Neurol Sci* 2016;43(4):472–85. PMID: 27055517. DOI: 10.1017/cjn.2016.37.
24. Schuller A., Kornblum C., Deschauer M. et al. Diagnosis and therapy of late onset Pompe disease. *Nervenarzt* 2013;84:1467–72. PMID: 24264645. DOI: 10.1007/s00115-013-3947-9.
25. Schoser B., Laforet P., Kruijshaar M.E. et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26–28 September 2014. *Neuromuscul Disord* 2015;25:674–8. PMID: 25998612. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.006.
26. Gungor D., De Vries J.M., Brusse E. et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2013;109:174–8. PMID: 23603069. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.016.
27. Gungor D., Kruijshaar M.E., Plug I. et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:253–60. PMID: 26531313. DOI: 10.1007/s10545-015-9889-6.
28. Vianello A., Semplicini C., Paladini L. et al. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung* 2013;191:537–44. PMID: 23839583. DOI: 10.1007/s00408-013-9489-x.
29. Van der Meijden J.C., Gungor D., Kruijshaar M.E. et al. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:495–503. PMID: 26533772. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1983.
30. Orlikowski D., Pellegrini N., Prigent H. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2011;21:477–82. PMID: 21550241. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.001.
31. Papadimas G.K., Spengos K., Konstantinopoulou A. et al. Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:303–7. PMID: 21216089. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.12.005.
32. Stepien K.M., Hendriksz C.J., Roberts M., Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years. *Mol Genet Metab* 2016;117:413–8. PMID: 26873529. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.01.013.
33. Lukacs Z., Nieves Cobos P., Wenninger S. et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016;87:295–8. PMID: 27170567. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002758.
34. Bergsma A.J., In't Groen S.L., Verheijen F.W. et al. From cryptic toward canonical pre-mRNA splicing in pompe disease: a pipeline for the development of antisense oligonucleotides. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e361. PMID: 27623443. DOI: 10.1038/mtna.2016.75.
35. Angelini C., Semplicini C., Tonin P. et al. Progress in enzyme replacement therapy in glycogen storage disease type II. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:143–53. PMID: 21179524. DOI: 10.1177/1756285609103324.
36. Echaniz-Laguna A., Carlier R.Y., Laloui K. et al. Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 2015;51:884–9. PMID: 25786784. DOI: 10.1002/mus.24653.
37. Laloui K., Wary C., Carlier R.Y. et al. Making diagnosis of Pompe disease

- at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology* 2011;77:594–5. PMID: 21753173. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c0ea.
38. Case L.E., Koeberl D.D., Young S.P. et al. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset Pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab* 2008;95:233–5. PMID: 18930676. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.09.001.
39. Furusawa Y., Mori-Yoshimura M., Yamamoto T. et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: A 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:301–10. PMID: 21984055. DOI: 10.1007/s10545-011-9393-6.
40. Kobayashi H., Shimada Y., Ikegami M. et al. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010;100:14–9. PMID: 20202878. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.01.015.
41. Korpela M.P., Paetau A., Lofberg M.I. et al. A novel mutation of the GAA gene in a Finnish late-onset Pompe disease patient: clinical phenotype and follow-up with enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2009;40:143–8. PMID: 19472353. DOI: 10.1002/mus.21291.
42. Ravaglia S., Danesino C., Pichiecchio A. et al. Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II. *Adv Ther* 2008;25:820–9. PMID: 18704279. DOI: 10.1007/s12325-008-0086-y.
43. Rossi M., Parenti G., Della Casa R. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol* 2007;22:565–73. PMID: 17690063. DOI: 10.1177/0883073807302598.
44. Sayeed N., Sharma P., Abdelhalim M., Mukherjee R. Effect of enzyme replacement therapy (ERT) added to Home Mechanical Ventilation (HMV) in adult Pompe disease. *Respirol Case Rep* 2015;3:159–61. PMID: 26740886. DOI: 10.1002/rcr2.136.
45. Sugai F., Kokunai Y., Yamamoto Y. et al. Use of the muscle volume analyzer to evaluate enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010;257:461–3. PMID: 19908083. DOI: 10.1007/s00415-009-5367-0.
46. Van Capelle C.I., Winkel L.P., Hagemans M.L. et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2008;18:447–52. PMID: 18508267. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.04.009.
47. Kishnani P.S., Goldenberg P.C., DeArment S.L. et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010;99:26–33. PMID: 19775921. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.
48. Van Gelder C.M., Hoogveen-Westerveld M., Kroos M.A. et al. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:305–14. PMID: 24715333. DOI: 10.1007/s10545-014-9707-6.
49. De Vries J.M., Kuperus E., Hoogveen-Westerveld M. et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017;19:90–7. PMID: 27362911. DOI: 10.1038/gim.2016.70.
50. Patel T.T., Banugaria S.G., Case L.E. et al. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: A case series and literature review. *Mol Genet Metab* 2012;106:301–9. PMID: 22613277. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.04.027.
51. Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O. et al. Pompe disease: Literature review and case series. *Neurol Clin* 2014;32:751–76. PMID: 25037089. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
52. De Vries J.M., Brugma J.D., Ozkan L. et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011;104:552–5. PMID: 21967859. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.012.
53. Dons-Sinke I.J., Dirckx M., Scoones G.P. An aesthetic management of two patients with Pompe disease for caesarean section. *Case Rep Anesthesiol* 2014;2014:650310. PMID: 24772354. DOI: 10.1155/2014/650310.
54. Zagnoli F., Leblanc A., Blanchard C. Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disord* 2013;23:180–1. PMID: 23290485. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.11.006.
55. Van den Hout J.M., Kamphoven J.H., Winkel L.P. et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:e448–57. PMID: 15121988. DOI: 10.1177/0883073807302598.
56. 4180000, in *Moniteur Belge/Belgisch statsblad*. 2011. 47840–6.
57. Vielhaber S., Brejova A., Debska-Vielhaber G. et al. 24-months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:350–7. PMID: 21477922. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.09.016.
58. Merk T., Wibmer T., Schumann C., Kruger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 2009;16:274–7. PMID: 19138339. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02377.x.
59. Andreassen C.S., Schlutter J.M., Vissing J., Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. *Mol Genet Metab* 2014;112:40–3. PMID: 24685124. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.015.
60. Gesquiere-Dando A., Attarian S., Maues De Paula A. et al. Fibromyalgia-like symptoms associated with irritable bowel syndrome: A challenging diagnosis of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015;52:300–4. PMID: 25703594. DOI: 10.1002/mus.24618.
61. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012;45:831–4. PMID: 22581536. DOI: 10.1002/mus.23340.
62. Ravaglia S., Moglia A., Costa A. et al. Enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis. *Eur J Neurol* 2009;16:e125. PMID: 19469831. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02664.x.
63. Ravaglia S., Pichiecchio A., Ponzio M. et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: Temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:737–45. PMID: 20844963. DOI: 10.1007/s10545-010-9204-5.
64. Ravaglia S., De Filippi P., Pichiecchio A. et al. Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset Type II Glycogenosis? *Mol Genet Metab* 2012;107:104–10. PMID: 22704482. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.016.
65. Marzorati M., Porcelli S., Bellistri G. et al. Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy. *Neuromuscular Disord* 2012;22(3):S230–4. PMID: 23182645. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.017.
66. Marzorati M., Porcelli S., Reggiori B. et al. Improved exercise tolerance after enzyme replacement therapy in Pompe disease. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:771–5. PMID: 22033515. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31823e6579.
67. Montagnese F., Barca E., Musumeci O. et al. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol* 2015;262:968–78. PMID: 25673129. DOI: 10.1007/s00415-015-7664-0.
68. Crescimanno G., Modica R., Lo Mauro R. et al. Role of the cardio-pulmonary exercise test and six-minute walking test in the evaluation of exercise performance in patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2015;25:542–7. PMID: 25908581. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.03.010.
69. Furusawa Y., Mitsuhashi S., Mori-Yoshimura M. et al. Late-onset Pompe disease after 4 years of enzyme replacement therapy: An autopsy case. *Neurol Clin Neurosci* 2014;2:7–9. PMID: 20202878. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.01.015.

70. Isayama R., Shiga K., Seo K. et al. Sixty six-month follow-up of muscle power and respiratory function in a case with adult-type Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscular Dis* 2014;15:152–6. PMID: 24872213. DOI: 10.1097/CND.0000000000000029.
71. Park J.S., Kim H.G., Shin J.H. et al. Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. *Neurol Sci* 2015;36:599–605. PMID: 25388776. DOI: 10.1007/s10072-014-2000-5.
72. De Vries J.M., van der Beek N.A., Kroos M.A. et al. High antibody titer in an adult with Pompe disease affects treatment with alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2010;101:338–45. PMID: 20826098. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.08.009.
73. Winkel L.P., Van den Hout J.M., Kamphoven J.H. et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55:495–502. PMID: 15048888. DOI: 10.1002/ana.20019.
74. Wyatt K., Henley W., Anderson L. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: A longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess* 2012;16:1–566. PMID: 23089251. DOI: 10.3310/hta16390.
75. Deegan P.B., Cox T.M., Waldek S. et al. Guidelines for the investigation and management of late onset acid maltase deficiency (Type II Glycogen Storage Disease/Pompe Disease). Version 3 August 2007. Available at: http://www.specialised-services.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Late_Onset_Pompe_Disease.pdf (accessed 13-08-2014).

Благодарности. Мы выражаем благодарность Уикору Брамеру (Wichor Bramer), специалисту по биомедицинской информации медицинского центра Эразмус, за помощь в разработке стратегии поиска. Первое из 3 совещаний состоялось при финансовой поддержке Европейского центра нервно-мышечных болезней и его спонсоров.

Конфликт интересов. Статья и представленные в ней рекомендации разработаны без участия представителей фармацевтической промышленности. A. Hahn, C. Kornblum, P. Laforet, I. Pascual Pascual, N. Preisler, K. Rosler, B. Schoser, T. Stulnig, A. Toscano, A. van der Ploeg и J. Vissing получили финансирование от разных промышленных предприятий, заинтересованных в научных исследованиях в области БП, клинических исследованиях и/или в качестве консультантов или докладчиков. Другие авторы не заявили о финансовых или других конфликтах интересов.

Приложение: Европейский консорциум по болезни Помпе

Dr Corrado Angelini, Fondazione S. Camillo Hospital, IRCCS, Venice, Italy; Dr Bruno Bembi, Regional Center for Rare Disorders, Udine, Italy; Dr Alexander Broomfield, Manchester Centre for Genomic Medicine, Manchester, UK; Dr Matthias Boentert, Department of Sleep Medicine and Neuromuscular Disorders, University Hospital Munster, Munster, Germany; Prof. Claude Desnuelle, Department of Neuromuscular Diseases, University Hospital of Nice, Nice, France; Dr Oliver Findling, Department of Neurology, University of Bern, Bern, Switzerland; Prof. Andreas Hahn, Department of Child Neurology, University of Giessen, Giessen, Germany; Dr Jordi Diaz-Manera, Neuromuscular Disorders Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; Dr Thomas Hundsberger, Department of Neurology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland; Prof. Cornelia Kornblum, Department of Neurology and Center for Rare Diseases Bonn (ZSEB), University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; Dr Michelle E. Kruijshaar, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. François Labarthe, Université Francois-Rabelais, CHRU de Tours, Tours, France; Dr Robin H. Lachmann, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; Dr Pascal Laforet, Paris-Est, Referral Center for Neuromuscular Disorders, Pitie-Salpetriere Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France; Dr Karl-Eugen Mengel, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; Dr Tiziana Mongini, Department of Neurosciences, University of Torino, Torino, Italy; Prof. Wolfgang Muller-Felber, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; Dr Giancarlo Parenti, Federico II University, Naples, Italy; Dr S. Ignacio Pascual Pascual, Servicio de Neuro-pediatria, Hospital Universitario La Paz and Departamento de Pediatria, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain; Dr W. Pim Pijnappel, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Dr Nicolai Preisler, Copenhagen Neuromuscular Centre, Department of Neurology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Dr Mark Roberts, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK; Prof. Kai Rosler, Neuromuscular Centre, University Department of Neurology, Inselspital, Bern, Switzerland; Prof. Sabrina Sacconi, Department of Neuromuscular Diseases, University Hospital of Nice, Nice, France; Prof. Benedikt Schoser, Ludwig-Maximilians-University, Friedrich-Baur-Institute, Munich, Germany; Prof. Thomas Stulnig, Clinical Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Dr Beril Talim, Hacettepe University, Ankara, Turkey; Dr Marine Tardieu, Université Francois-Rabelais, CHRU de Tours, Tours, France; Prof. Antonio Toscano, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy; Dr Nadine A.M. E van der Beek, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. Peter Van den Bergh, University Hospitals St-Luc, Brussels, Belgium; Prof. Pieter van Doorn, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. Ans T. van der Ploeg, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; Prof. John Vissing, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Dr Stephan Wenninger, Ludwig-Maximilians-University, Friedrich-Baur-Institute, Munich, Germany.

Депрессия – не единственная причина когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью

Н.В. Латышева^{1,2}, Е.Г. Филатова^{1,2}, Д.В. Осипова¹

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

²Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 10б

Контакты: Нина Владимировна Латышева ninalat@gmail.com

Введение. Жалобы на снижение памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью широко распространены в клинической практике. При этом частота встречаемости и структура когнитивных нарушений при хронической мигрени практически не изучены.

Цель исследования – изучить распространенность и клиническую структуру объективных когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью, а также факторов, имеющих значение для их развития.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 62 пациента с хронической мигренью и 36 пациентов с редкой эпизодической мигренью (не более 4 дней головной боли в месяце) в возрасте от 18 до 59 лет, подобранных по полу и возрасту. Всем пациентам провели клиническое неврологическое обследование и анкетирование с использованием опросника демографических и клинических характеристик, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы нетрудоспособности Шихана (Sheehan Disability Scale). Также всем участникам исследования провели тестирование когнитивных функций при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), теста замены цифровых символов (Digital Symbol Substitution Test, DSST), теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) и опросника воспринимаемого дефицита (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ-20).

Результаты. В исследовании 58 % пациентов с хронической мигренью предъявляли жалобы на нарушение памяти. Снижение когнитивных функций также выявлено при самооценке по опроснику PDQ-20. При объективном исследовании в группе хронической мигрени отмечено значимое снижение результатов теста DSST, общего числа запоминаемых слов, а также ухудшение показателя обучения. Вероятность ухудшения результата по тесту DSST при хронической мигрени была значимо выше по сравнению с эпизодической мигренью (отношение шансов 5,07 (95 % доверительный интервал 1,59–16,17); $p = 0,003$). У 40 % пациентов с хронической мигренью диагностировали когнитивные расстройства по шкале MoCA. Не отмечена корреляция уровня депрессии и тревоги с показателями тестов когнитивных функций. Наличие хронической мигрени (частой головной боли) и длительность анамнеза цефалгии (но не депрессия) тревога и злоупотребление анальгетиками являются независимыми факторами риска развития когнитивных нарушений.

Выводы. У пациентов с хронической мигренью отмечена высокая распространенность субъективных и объективных нарушений когнитивных функций, в первую очередь снижения памяти и внимания. Длительный анамнез головной боли и наличие хронической мигрени являются независимыми факторами риска развития когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью.

Ключевые слова: мигрень, хроническая мигрень, хроническая боль, когнитивные нарушения, память, внимание, депрессия

Для цитирования: Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Депрессия – не единственная причина когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью. Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):35–42

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-35-42

Depression is not the only cause of cognitive impairment in chronic migraine

N.V. Latysheva^{1,2}, E.G. Filatova^{1,2}, D.V. Osipova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
2 Build, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Alexander Vein Headache Clinic; 10b Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia

Background. Patients with the chronic migraine frequently present with memory and attention complaints. However, the prevalence and phenotype of such impairment in chronic migraine have not been studied.

Objective – to evaluate the prevalence of the objective cognitive deficit in patients with chronic migraine and factors underlying its etiology.

Materials and methods. We recruited 62 subjects with chronic migraine and 36 gender- and age-matched controls with low-frequency episodic migraine (not more, then 4 headache days per month) aged 18–59. All patients filled in the Hospital Anxiety and Depres-

sion Scale (HADS) and Sheehan Disability Scale. Cognitive function was assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Digital Symbol Substitution Test (DSST), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), and the Perceived Deficits Questionnaire (PDQ-20).

Results. In this study 58 % of patients with chronic migraine complained of memory loss. Cognitive impairment was also found with PDQ-20. Objectively, we found a significant decrease in 90-second DSST results and RAVLT total recall and learning rate. In 40 % of subjects with chronic migraine scored lower than 26 points on MoCA. Patients with chronic migraine more frequently had lower DSST rates as compared to episodic migraine (odds ratio 5.07 (95 % confidence interval – 1.59–16.17); $p = 0.003$). Depression and anxiety did not correlate with performance on cognitive tests. Chronic migraine (frequent headache) and longer headache history, but not depression, anxiety or medication overuse were independent predictors of cognitive impairment.

Conclusion. Subjective and objective cognitive deficits are prevalent in the chronic migraine population. Most often memory and attention are impaired. Longer headache history and presence of chronic migraine are independent risk factors for cognitive impairment in patients with chronic migraine.

Key words: migraine, chronic migraine, chronic pain, cognitive impairment, memory, attention, depression

For citation: Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Depression is not the only cause of cognitive impairment in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Disease* 2018;8(4):35–42

Введение

Хроническая мигрень (ХМ) — заболевание, при котором наблюдается более 15 дней головной боли (ГБ) в месяц, из которых не менее 8 соответствуют критериям мигрени. В России распространенность ХМ составляет 6,8 % [1].

Многочисленные исследования показывают, что трудоспособность большого числа пациентов с ХМ серьезно нарушена [2]. Среди причин такого выраженного снижения активности, помимо частой и сильной боли и недостаточного ответа на анальгетики, могут быть когнитивные расстройства. Как и пациенты с другими видами хронической боли [3], больные с ХМ на клиническом приеме часто отмечают проблемы с памятью, концентрацией внимания и скоростью обработки информации.

Наличие когнитивных нарушений (КН) при мигрени уже не вызывает сомнений. Так, в обзоре R. Gil-Gouveia и соавт. приведен подробный анализ исследований, показывающих наличие выраженных КН во время мигренозных приступов [4]. Другие авторы также подтвердили наличие в межприступном периоде нарушений памяти, а также снижение результатов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) по сравнению со здоровыми испытуемыми при эпизодической мигрени (ЭМ) [5–7]. Кроме того, L. Huang и соавт. и A. Costa и соавт. отметили корреляцию выраженности КН с частотой ГБ [5, 8]. В то же время когнитивные расстройства при ХМ практически не изучены. В работе И.Г. Измайловой и соавт. были продемонстрированы нарушения внимания и памяти у детей и подростков с первичными формами хронической цефалгии [9]. В нашей предыдущей работе показано, что у 56 % пациентов с ХМ отмечены выраженные нарушения памяти и внимания, а у 44 % выявлено снижение когнитивных функций по шкале MoCA [10].

Когнитивный дефицит, как субъективный, так и объективный, относительно подробно изучен при большой депрессии, и его наличие у пациентов с этим состоянием доказано [11]. Хорошо известно, что такие нарушения часто коморбидны с ХМ. По сравнению со здоровыми лицами риск депрессии у пациентов с ХМ повышен в 3,8 раза [12]. Более того, пациенты с ХМ страдают депрессией в 1,9 раза чаще по сравнению с имеющими ЭМ. Наличие умеренной и тяжелой депрессии повышает вероятность хронификации мигрени в 2,5 и 3,2 раза соответственно. В связи с этим становится понятным, что аффективные нарушения могут быть причиной когнитивных проблем у пациентов с хронической болью.

Однако наличие депрессии не может полностью объяснить развитие КН у таких пациентов. В частности, ряд авторов не выявили взаимосвязи между субъективными КН и симптомами депрессии и тревоги при ЭМ и фибромиалгии [6, 13]. Кроме того, K. Ferreira и соавт. показали, что хроническая боль является независимым прогностическим фактором снижения когнитивных функций и не зависит от наличия коморбидных заболеваний, включая депрессию, тревогу и качество сна [14].

Влияние других факторов на наличие и выраженность когнитивных расстройств также неоднозначно. Интенсивность боли в большинстве исследований представляется несущественной для генеза когнитивных расстройств [13]. Другие авторы показали, что выраженность КН у пациентов с хронической болью также напрямую не зависит от возраста [15]. Несмотря на то, что у более пожилых пациентов степень выраженности когнитивных расстройств была выше, чем у молодых, эти нарушения были также более выражены по сравнению с лицами той же возрастной группы, не страдающими хронической болью.

Таким образом, в клинической практике у пациентов с ХМ широко распространены жалобы

на различные КН, особенно нарушения памяти, концентрации внимания, трудности планирования и снижение скорости обработки информации. Однако эпидемиологических и клинических работ в этой области в настоящее время нет. Все проведенные исследования касаются преимущественно ЭМ, причем большинство из них отражают когнитивные изменения во время приступа цефалгии. В то же время ряд авторов отметили наличие субклинических когнитивных изменений и в межприступном периоде, которые нельзя объяснить наличием ГБ, а также более высокую выраженность КН при повышении частоты ГБ. Распространенность и структура КН при ХМ практически не изучены. Более того, факторы, повышающие риск развития КН при ХМ, неизвестны.

Цель исследования — изучение распространенности и клинической структуры объективных КН у пациентов с ХМ, а также факторов, имеющих значение для их развития.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 62 пациента с ХМ в возрасте от 18 до 59 лет и 36 пациентов с редкой ЭМ (не более 4 дней ГБ в месяц) в том же возрастном диапазоне. Диагноз ХМ и ЭМ устанавливали в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра [16]. Пациенты с ХМ были обследованы в Клинике головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна в период отсутствия или наименее выраженной цефалгии, чтобы снизить или исключить возможное влияние активной боли на показатели когнитивных тестов. Так, пациенты с ЭМ были осмотрены не менее чем через 2 дня после окончания приступа мигрени, поскольку во время него и в постдромальном периоде выраженность КН максимальна [4]. Критериями исключения являлись факторы, способные повлиять на когнитивные функции: наличие психических заболеваний и депрессивного эпизода тяжелой степени, употребление препаратов бензодиазепинового ряда, антидепрессантов и топикаматов.

Всем пациентам с ХМ и ЭМ провели клиническое неврологическое исследование и анкетирование с использованием опросника демографических и клинических характеристик, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [17], а также шкалы нетрудоспособности Ши-хана (Sheehan Disability Scale). Последняя предназначена для оценки нарушения социально-трудового функционирования в 3 аспектах: работа/учеба, социальная жизнь, семья [18].

Также всем участникам исследования была проведена оценка когнитивных функций при помощи шкалы МоСА [19], теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), теста Рея

на слухоречевое заучивание (Ray Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) и опросника воспринимаемого когнитивного дефицита (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ-20).

PDQ-20 — опросник воспринимаемого дефицита, состоит из 20 пунктов, направленных на выявление когнитивных изменений у пациентов [20]. В него входят вопросы, касающиеся концентрации внимания, ретроспективной и проспективной памяти, а также планирования и организации.

DSST — тест замены цифр символами. DSST позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память [21]. Легенда содержит 9 пар «цифра — символ». Далее следует последовательность цифр, под каждой из которых испытуемый должен вписать соответствующий символ в течение 90 с. Оценивается общее количество правильных пар.

RAVLT — тест Рея на слухоречевое заучивание. Нейропсихологический тест, который широко применяют для оценки вербальной памяти и обучаемости [22]. Оценивают возможность пациента кодировать, консолидировать, запоминать, извлекать вербальную информацию. Участникам представляют список из 15 не связанных между собой слов. Испытуемый должен повторить те из них, которые удалось запомнить, и сделать 5 попыток воспроизвести представленный список. Затем представляется перечень из других 15 слов, которые пациент должен воспроизвести 1 раз. Испытуемый затем должен вспомнить слова из первоначального списка. Через 20 мин участник исследования снова воспроизводит первоначальный список. Оценивается 3 показателя: общее запоминание (Total Learning, сумма всех запомненных слов в первых 5 попытках), забывание (Delayed Recall, разница между 1-й и последней попыткой через 20 мин) и обучение (Learning Rate, разница между 5-й и 1-й попыткой).

Данные тесты не были валидизированы на популяции пациентов с ГБ.

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistika 10 (Statsoft) с использованием теста Стьюдента для независимых выборок. Данные представлены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение». Корреляционные взаимосвязи оценивали при помощи анализа Пирсона. Влияние различных факторов на риск развития КН оценивали при помощи теста множественной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с ХМ и ЭМ не различались по полу, возрасту и длительности анамнеза ГБ (табл. 1).

В группе ХМ выявлен более высокий уровень депрессии и тревоги, однако в абсолютных значениях этот показатель был низким или субклиническим

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель Indicator	Хроническая мигрень Chronic migraine	Эпизодическая мигрень Episodic migraine	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	62	36	
Возраст, лет Age, years	39,6 ± 12,4	36,3 ± 7,1	0,09
Пол, женщины, <i>n</i> (%) Sex, female, <i>n</i> (%)	58 (79)	34 (94)	0,5
Частота головной боли, дней в мес Frequency of headache, days per month	21,2 ± 5,4	3,5 ± 1,1	0,00*
Частота приема анальгетиков, дней в мес Frequency of analgesics intake, days per month	18,1 ± 6,7	2,6 ± 1,2	0,00*
Длительность анамнеза головной боли, лет History of headache, years	23,3 ± 12,3	19,7 ± 8,2	0,09

* Статистически значимые различия.

* Statistically significant differences.

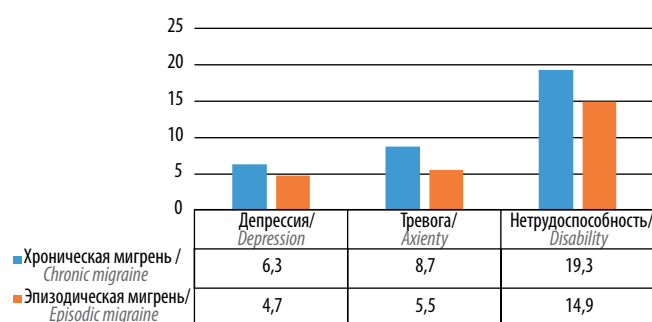


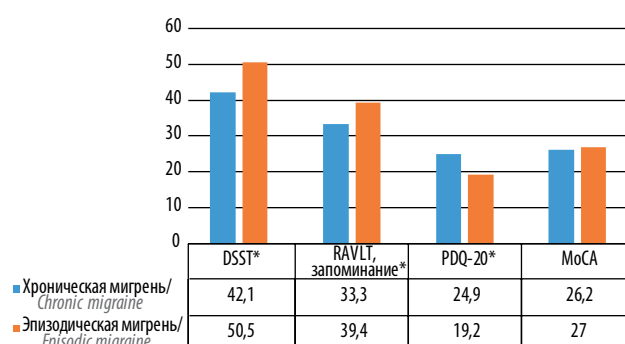
Рис. 1. Уровень депрессии, тревоги и нетрудоспособности в группах хронической и эпизодической мигрени

Fig. 1. Levels of depression, anxiety and disability in chronic and episodic migraine

по данным анкеты HADS. Степень нарушения трудоспособности не различалась между группами, однако отмечена тенденция к более высокому уровню нарушения трудоспособности в группе ХМ (рис. 1).

Активные жалобы на наличие КН выявлены у 58 % пациентов. В первую очередь были отмечены субъективные нарушения памяти и внимания. Наличие субъективных КН было подтверждено по данным опросника PDQ-20 (рис. 2). В группе ЭМ лишь 5,5 % пациентов предъявляли аналогичные жалобы ($p = 0,0000$).

При объективном исследовании когнитивных функций в группе ХМ отметили значимое снижение результатов теста DSST, показателей запоминания и обучения в тесте RAVLT (см. рис. 2 и 3). При этом объективные показатели когнитивных функций не различались у пациентов, предъявлявших и не предъявлявших жалобы на КН. По шкале MoCA различий между группами не выявили. В то же время в группе ХМ у 40 % пациентов, а в группе ЭМ у 30 % пациентов ($p = 0,74$) общий балл по шкале MoCA



* Статистически значимые различия / * Statistically significant differences

Рис. 2. Показатели когнитивных функций при хронической и эпизодической мигрени. DSST – тест замены цифровых символов; RAVLT – тест Рея на слухоречевое заучивание; PDQ-20 – опросник воспринимаемого когнитивного дефицита; MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Fig. 2. Indicators of cognitive function in chronic and episodic migraine. DSST – Digit Symbol Substitution Test; RAVLT – Ray Auditory Verbal Learning Test; PDQ-20 – Perceived Deficits Questionnaire; MoCA – Montreal Cognitive Assessment

не достигал общепринятой точки отсечения (26 баллов), и были диагностированы КН.

В группе ХМ вероятность низкого результата теста DSST (менее 40 правильных пар «цифра – символ») была в 5 раз выше по сравнению с ЭМ (отношение шансов 5,07 (95 % доверительный интервал 1,59–16,17; $p = 0,003$)).

В ходе корреляционного анализа была продемонстрирована отрицательная корреляция длительности анамнеза ГБ, но не возраста, с показателем тестов DSST ($r = -0,84$) и MoCA ($r = -0,79$). Частота приема анальгетиков коррелировала отрицательно с показателями тестов DSST ($r = -0,85$), обучения по RAVLT

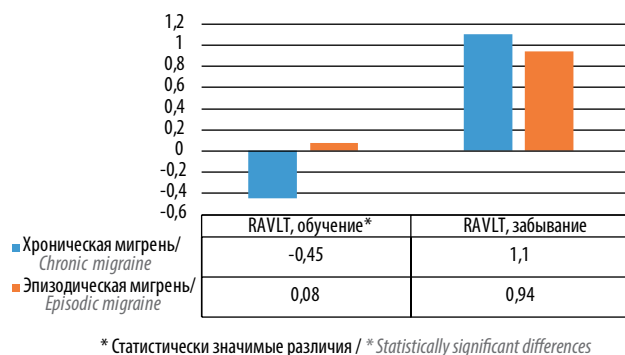


Рис. 3. Показатели теста RAVLT в группах хронической и эпизодической мигрени. RAVLT – тест Рея на слухоречевое заучивание

Fig. 3. Indicators of the RAVLT test in chronic and episodic migraine. RAVLT – Ray Auditory Verbal Learning Test

Таблица 2. Результаты теста множественной регрессии

Table 2. Multiple regression test results

Показатель Indicator	b	p
Анамнез головной боли Headache history	–0,43	0,0003*
Хроническая головная боль Chronic headache	0,41	0,01*
Злоупотребление анальгетиками Analgesic overuse	0,19	0,18
Депрессия Depression	0,04	0,94
Тревога Anxiety	–0,1	0,4

* Статистически значимые различия.

* Statistically significant differences.

($r = -0,81$) и МоСА ($r = -0,73$). Значимых корреляций уровней депрессии и тревоги с показателями тестов когнитивных функций отмечено не было.

Для изучения факторов, оказывающих влияние на развитие КН у пациентов с ХМ, был проведен тест множественной регрессии. В качестве зависимой переменной был использован результат теста DSST как общий показатель рабочей памяти и внимания, а в качестве независимых переменных – длительность анамнеза ГБ, наличие ХМ, уровень депрессии, тревоги и злоупотребление анальгетиками (табл. 2). Было получено статистически значимое уравнение регрессии ($F(5, 51) = 8,03$; $p < 0,000$; $R^2 = 0,31$). Наличие ХМ (частой ГБ) и длительность анамнеза ГБ, но не депрессия, тревога и злоупотребление анальгетиками являются независимыми факторами риска развития КН. Показатель DSST уменьшался на 1 балл за каждые 0,43 года анамнеза ГБ.

Обсуждение

На протяжении нескольких десятков лет происходило подробное изучение наличия и характера КН

у пациентов с различными видами хронической боли [13, 23]. Только в последние годы стали появляться работы, указывающие на наличие КН у пациентов с ЭМ [4–8]. В нашей предыдущей работе впервые была продемонстрирована высокая распространенность КН у пациентов с ХМ, и эти нарушения были выявлены в период наименьшей возможной ГБ [10]. В настоящем исследовании также показано, что у более половины пациентов с высокой частотой ГБ присутствуют как субъективные, так и объективные КН.

При объективном исследовании когнитивных функций в группе ХМ отмечено значимое снижение памяти и внимания по результатам тестов DSST и RAVLT по сравнению с пациентами с ЭМ. Результаты теста RAVLT у пациентов с мигренью также были существенно ниже популяционных нормативов. Так, в крупном популяционном исследовании нормативное значение показателя общего запоминания RAVLT у лиц с высшим образованием в возрастной группе 35–49 лет составило 51,7 слова [24].

Интересно, что у пациентов, не предъявлявших жалобы на нарушения памяти и внимания, выявлены аналогичные нарушения когнитивных функций. Это означает, что КН присутствуют даже у пациентов с ХМ, предъявляющих жалобы только на частую ГБ, и необходимо проводить активный расспрос на предмет выявления таких расстройств.

Аналогичные нарушения когнитивных функций подробно изучены при депрессии, а КН, описанные как сниженная способность к сосредоточению и вниманию, являются критерием диагноза депрессивного эпизода в современных классификациях DSM-5 и Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Депрессия любой степени тяжести, от легкой до тяжелой, выявляется у 85 % пациентов с ХМ [25]. По этой причине депрессия может быть одной из основных причин высокой распространенности КН при ХМ.

В то же время в нашей работе у пациентов с ХМ не отмечено корреляции этого показателя, а также уровня тревоги и нарушений когнитивных функций. Похожие результаты были получены и другими авторами у пациентов с хронической болью и ЭМ [6, 13]. Более того, в нашей работе показано, что депрессия не является независимым фактором риска КН при ХМ. Похожий результат был продемонстрирован К. Ferreira и соавт. у пациентов с разными видами хронической боли [14]. Таким образом, не только эмоциональные нарушения играют важную роль в генезе когнитивных нарушений при ХБ.

В нашей работе получено еще одно подтверждение данной гипотезы. В исследовании продемонстрировано негативное влияние длительности анамнеза ГБ на когнитивные функции. Таким образом, длительность анамнеза ГБ, но не возраст, как принято считать, является значимым фактором развития КН при ХМ.

Данный регрессионный анализ поддерживает предварительные выводы нашей предыдущей работы [10] о возможном патогенезе КН при ХМ.

Мы постулируем, что в основе хронической боли у молодых пациентов с мигренью лежит феномен центральной сенситизации, который развивается во время каждого приступа мигрени и в итоге приводит к формированию дезадаптивной нейропластичности в общих зонах головного мозга, отвечающих за обработку ноцицептивной информации и когнитивные функции.

Например, было показано, что на фоне повторяющихся приступов ГБ происходит накопление железа в отделах, отвечающих за центральную обработку болевой информации: околосредовом сером веществе, бледном шаре, красном ядре и скорлупе [26]. С. Mainero и соавт. показали, что повторные приступы мигрени также усиливают функциональные связи между околосредовым серым веществом и другими отделами мозга, которые, помимо ноцицептивных, участвуют в обеспечении когнитивных функций (префронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалевидное тело и инсулярная область), нарушая их функцию и повышая возбудимость [27]. Кроме того, было продемонстрировано снижение объема серого вещества в этих структурах, особенно при самой тяжелой форме ГБ — лекарственно-индуцированной, на фоне ХМ [28]. Эти изменения могут лежать в основе КН, выявленных у пациентов с ХМ и коррелируют с длительностью анамнеза ГБ.

Эти дезадаптивные нейропластические изменения частично обратимы после излечения болевого синдрома и, по-видимому, являются следствием постоянной дисфункции ноцицептивных структур и центральной сенситизации, лежащей в основе хронической боли. В то же время эти изменения обратимы только до определенной, не до конца изученной на данный момент степени. Например, показана отрицательная корреляция между длительностью анамнеза ГБ и объемом серого вещества в лобной коре, прекунеусе и гиппокампе [29]. Кроме того, при наиболее устойчивых к лечению болевых синдромах, например лекарственно-индуцированной ГБ, гипометаболизм орбитофронтальной коры может сохраняться даже после успешной детоксикации [30]. В связи с этим показанное в данной работе негативное влияние длительно существующей и частой ГБ может иметь существенное значение для прогноза эффективности лечения у таких пациентов.

В нашей работе показано, что именно наличие хронической ГБ, т.е. лежащая в ее основе центральная сенситизация, а не депрессия, является независимым и негативным прогностическим фактором развития КН. Таким образом, при ее формировании и постоянных дезадаптивных изменениях в общих структурах головного мозга в процессе хронизации мигрени КН также становятся постоянными и выявляются после окончания болевой и постдромальной фаз приступа мигрени.

Дисфункциональный нейропластический процесс, который развивается вследствие центральной сенситизации, лежащей в основе хронизации любой боли, в том числе мигрени, нарушает структуру и функцию отделов мозга, отвечающих за когнитивные функции и боль. Длительное существование хронической боли приводит в итоге к физическому повреждению важных для когнитивных функций структур головного мозга, и эти атрофические и нейрохимические изменения со временем становятся необратимыми. Клинически это выражается не только в устойчивости длительно существующей ХМ ко всем методам лечения, но и персистированию КН. В частности, было показано, что при депрессии, при которой наблюдается аналогичный процесс, КН сохраняются у 40 % пациентов даже после наступления ремиссии депрессивной симптоматики [31].

В связи с этим необходимо подчеркнуть важность своевременного начала лечения мигрени, в идеальном случае на этапе ЭМ с частыми приступами. Это позволит повысить результативность лечения и предотвратить развитие стойких КН, вероятность которых, как показано в нашей работе, повышается при длительном течении заболевания и переходе мигрени в хроническую форму.

Заключение

Длительный анамнез и наличие частой ГБ являются независимыми факторами риска развития КН у пациентов с ХМ. Пациенты с частой ЭМ и ХМ требуют своевременного начала профилактического лечения, так как нарушения памяти и внимания становятся закономерным следствием патофизиологических процессов, лежащих в основе хронизации боли. Необходимы дальнейшие исследования когнитивной функции у пациентов с ХМ, путей их коррекции, а также их устойчивости в процессе лечения ГБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. . Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia 2012;32(5):373–81.

PMID: 22395797.
DOI: 10.1177/0333102412438977.
2. Buse D.C., Manack A., Serrano D. et al. Sociodemographic and comorbidity profiles

of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81(4):428–32. PMID: 20164501. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192492.

3. Mazza S., Frot M., Rey A. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;S0278-5846(17):30257-9. PMID: 28797640. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006.
4. Gil-Gouveia R., Martins I. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2018;38(7):1335-50. PMID: 28847155. DOI: 10.1177/0333102417728250.
5. Huang L., Juan Dong H., Wang X. et al. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *J Headache Pain* 2017;18(1):54. PMID: 28477306. DOI: 10.1186/s10194-017-0758-6.
6. Santangelo G., Russo A., Trojano L. et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J Headache Pain* 2016;17(1):76. PMID: 27568039. DOI: 10.1186/s10194-016-0667-0.
7. Kalaydjian A., Zandi P.P., Swartz K.L. et al. How migraines impact cognitive function: findings from the Baltimore ECA. *Neurology* 2007;68(17):1417-24. PMID: 17452587. DOI: 10.1212/01.wnl.0000268250.10171.b3.
8. Costa A., Sansalone A., Squillace A. et al. O007. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. *J Headache Pain* 2015;16(1):A149. PMID: 28132239. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A149.
9. Измайлова И.Г., Белопасов В.В. Когнитивные функции у детей и подростков с первичными цефалгиями. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева* 2010;4:35-7. [Izmaylova I.G., Belopasov V.V. Cognitive functions in children and adolescents with primary cephalgia. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva* = Review of psychiatry and medical psychology named V.M. Bekhtereva 2010;4:35-7. (In Russ.)].
10. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(2):10-6. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-10-16. [Latasheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Memory and attention deficit in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular diseases 2018;8(2):10-6. (In Russ.)].
11. Lam R., Kennedy S., McIntyre R. et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59(12):649-54. PMID: 25702365. DOI: 10.1177/070674371405901206.
12. Buse D., Silberstein S., Manack A. et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260(8):1960-9. PMID: 23132299. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
13. Tesio V., Torta D., Colonna F. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):143-50. PMID: 25047247. DOI: 10.1002/acr.22403.
14. Ferreira K., Oliver G., Thomaz D. et al. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(5):361-6. PMID: 27191230. DOI: 10.1590/0004-282X20160071.
15. Moriarty O., Ruane N., O'Gorman D. et al. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: an interaction of pain and age. *Front Behav Neurosci* 2017;11:100. PMID: 28659771. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00100.
16. Schiffman E., Ohrbach R., Truelove E. et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808. PMID: 23771276. DOI: 10.1177/0333102413485658.
17. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70. PMID: 6880820. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
18. Sheehan K.H., Sheehan D.V. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(2):70-83. PMID: 18301121. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3282f2b4d6.
19. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-9. PMID: 15817019. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
20. Sullivan M., Edgley K., DeHoux E. A survey of multiple sclerosis, part I: perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Can J Rehabil* 1990;4:99-105.
21. Wechsler D. Adult Intelligence Scale - revised. New York: Psychological Corporation, 1981. P. 47.
22. Geffen G., Moar K.J., O'Hanlon A.P. et al. Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the auditory verbal learning test. *Clin Neuropsychol* 1990;4(1):45-63. PMID: 29022439. DOI: 10.1080/13854049008401496.
23. Mazza S., Frot M., Rey A. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;S0278-5846(17):30257-9. PMID: 28797640. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006.
24. Magalhães S., Hamdan A. The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychol Neurosci* 2010;3(1):85-91. DOI: 10.3922/j.psns.2010.1.011.
25. Mercante J., Peres M., Guendler V. et al. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2A):217-20. PMID: 16100965. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000200005.
26. Aurora S., Brin M. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017;57:109-25. PMID: 27910097. DOI: 10.1111/head.12999.
27. Mainero C., Boshyan J., Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 2011;70:838-45. PMID: 22162064. DOI: 10.1002/ana.22537.
28. Lai T., Wang S. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(1):1. PMID: 29340793. DOI: 10.1007/s11916-018-0661-0.
29. Lai T., Protsenko E., Cheng Y. et al. Neural plasticity in common forms of chronic headaches. *Neural Plast* 2015;2015:205985. PMID: 26366304. DOI: 10.1155/2015/205985.
30. Fumal A., Laureys S., Di Clemente L. et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129(2):543-50. PMID: 16330505. DOI: 10.1093/brain/awh691.
31. Conradi H., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011;41(6):1165-74. PMID: 20932356. DOI: 10.1017/S0033291710001911.

Вклад авторов

Н.В. Латышева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Е.Г. Филатова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, рецензирование текста рукописи;

Д.В. Осипова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.V. Latysheva: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of article's theme, article writing;

E.G. Filatova: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing the text of the article;
D.V. Osipova: obtain data for analysis, reviewing of publications of article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Латышева/N.V. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Е.Г. Филатова/E.G. Filatova: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова.

The study was approved by the Local Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Статья поступила: 18.09.2018. **Принята к публикации:** 01.12.2018.

Article received: 18.09.2018. **Accepted for publication:** 01.12.2018.

Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации

А.Л. Калинин

Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова;
Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10

Контакты: Александр Леонидович Калинин akalinkin@sleeplab.ru

Введение. Избыточная дневная сонливость является очень важным симптомом широкого спектра патологических состояний и оказывает существенное воздействие как на самого человека, так и на социум в целом. Оценка распространенности избыточной дневной сонливости, выявление причины, а также ее устранение является важной социально-экономической задачей.

Цель исследования — оценить распространенность избыточной дневной сонливости в популяции Российской Федерации с помощью интернет-опроса, а также оценить распределение показателей дневной сонливости по возрасту и индексу массы тела.

Материалы и методы. Одномоментное исследование по шкале сонливости Эпворта (ESS) при помощи интернет-опроса.

Результаты. Избыточная дневная сонливость (>10 баллов по шкале ESS) отмечена у 40,9 % респондентов.

Заключение. По результатам проведенного исследования избыточная дневная сонливость имеет широкую распространенность в Российской Федерации, что говорит об ее социально-экономической значимости, необходимости мер по выявлению причин данного состояния и их устранению.

Ключевые слова: дневная сонливость, шкала сонливости Эпворта, распространенность, Российская Федерация

Для цитирования: Калинин А.Л. Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации. Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):43–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-43-48

Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation

A.L. Kalinkin

Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center;
10 Build, 27 Lomonosovsky prospect, 119192 Moscow, Russia

Background. Excessive daytime sleepiness is a very important symptom of a wide range of pathological conditions and has a significant impact on both the individual patient and the society as a whole. Estimation of the prevalence of excessive daytime sleepiness, identifying the cause, and also its elimination is an important socio-economic task.

Objective to estimate the prevalence of excessive daytime sleepiness in the population of the Russian Federation according to the Internet survey data and the distribution of the estimate of the daytime sleepiness by age and body mass index.

Materials and methods. One-time study according to the Internet survey data on the Epworth drowsiness scale (ESS).

Results. Excessive daytime sleepiness (more than 10 points on the ESS scale) was observed in 40,9% of respondents.

Conclusion. According to the results of the study, excessive daytime sleepiness is widespread in the Russian Federation, which speaks of its socio-economic significance, the need for measures to identify its causes and their elimination.

Key words: daytime sleepiness, Epworth drowsiness scale, prevalence, Russian Federation

For citation: Kalinkin A.L. Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(4):43–8.

Введение

Проблема дневной сонливости актуальна с нескольких позиций. Во-первых, это клинически важный симптом, который характеризует состояние не только ночного сна, но и может свидетельствовать

о наличии различных заболеваний соматической и психической сферы. Во-вторых, дневная сонливость существенным образом влияет на качество жизни человека и его межличностные отношения. В-третьих, данное состояние может в значительной степени

влиять на работоспособность, снижать эффективность труда, что, в свою очередь, будет отражаться на экономических показателях не только того коллектива, где непосредственно работает человек, но и на макроэкономике страны в целом. В-четвертых, избыточная дневная сонливость, в значительной степени может представлять угрозу жизни и здоровью как самого человека, страдающего избыточной дневной сонливостью, так и окружающих его людей: существенным образом увеличивает аварийность при управлении транспортом, является одной из главных причин несчастных случаев на производственных предприятиях и имеет особенное значение в сферах производственной, образовательной, управленческой деятельности, где требуется повышенная внимательность, быстрота реагирования и скоординированность действий.

Дневную сонливость можно оценивать двумя методами: субъективным — путем заполнения специальных опросников и объективным — после проведения специальных инструментальных исследований.

В настоящее время для субъективной оценки дневной сонливости чаще всего используются следующие шкалы:

Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) — ранговая шкала, состоящая из 8 вопросов (за каждый — от 0 до 3 баллов), которая оценивает вероятность засыпания в 8 повседневных ситуациях с итоговым количеством баллов от 0 до 24. Суммарное число более 24 баллов указывает на более выраженную сонливость [1].

Стэнфордская шкала сонливости (Stanford Sleepiness Scale, SSS) [2, 3] — оценивает состояние сонливости на момент заполнения теста от 1 до 7 баллов. Значения от 8 баллов и выше указывают на более выраженную сонливость.

Каролинская шкала сонливости (Karolinska Sleepiness Scale, KSS) [4, 5] — оценивает состояние сонливости за 5 мин до заполнения теста от 1 до 9 баллов. Значения от 10 баллов и выше указывают на более выраженную сонливость.

Существует также еще ряд других шкал, оценивающих дневную сонливость или вероятность приступов засыпания в основном при различных патологических состояниях и заболеваниях.

«Эталонным» стандартом объективной оценки дневной сонливости является множественный тест латентности ко сну (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) [6–9]. Данный тест проводится после ночного полисомнографического исследования, которое гарантирует объективный статус качества ночного сна перед проведением дневного теста, чтобы результаты теста MSLT можно было правильно интерпретировать. Для оценки уровня бодрствования, и, соответственно, дневной сонливости, также используется тест поддержания бодрствования (The Maintenance of Wakefulness Test, MWT). Этот тест определяет, может ли человек бодрствовать в течение определенного времени, когда

исследуемые обычно не спят (т.е. в дневное время). Данный тест преимущественно используется для оценки эффективности лечения различных нарушений сна, сопровождаемых избыточной дневной сонливостью, например апноэ сна, нарколепсии и др.

Стоимость таких исследований является высокой, а сам процесс достаточно трудоемким, что ограничивает их использование в клинической практике [10].

Таким образом, для скрининга дневной сонливости могут использоваться перечисленные выше шкалы. Из всех шкал наиболее изученной и чаще всего применяемой является шкала сонливости Эпворта. Общеизвестно, что оценка >10 баллов указывает на наличие избыточной дневной сонливости. И несмотря на то, что в последнее время использование шкалы критикуется из-за недостаточной воспроизводимости, в частности у больных с апноэ сна [11] данный метод остается удобным и экономичным инструментом для оценки дневной сонливости в широкой клинической практике. Внутренняя устойчивость шкалы высокая ($\alpha = 0,88$; альфа Кронбаха), надежность приемлемая ($r = 0,56$). ESS хорошо коррелирует с латентностью ко сну, измеренной при проведении теста MSLT, а также полисомнографического исследования [12]. ESS широко используется в популяциях с различными нарушениями сна, такими как апноэ во сне, нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, нарушение поведения в REM фазу сна. В неврологической практике ESS используется для оценки дневной сонливости у больных болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией, болезнью Гентингтона, дистонией, эссенциальным тремором.

Материалы и методы

В исследование включены данные деперсонифицированного опроса посетителей вебсайта www.somnolog.ru, посвященного вопросам сомнологии и сомниатрии. В период с 11 июля 2015 г. по 8 октября 2018 г. на опрос ответили 6584 респондента, которые оценивали свою сонливость по шкале ESS. Все вопросы были обязательны к заполнению, получены ответы на каждый из 8 вопросов. Респонденты также отмечали свой возраст, пол, рост, массу тела и место проживания. Из анализа были исключены данные, где не указывали населенный пункт проживания, а также данные респондентов из городов за пределами Российской Федерации (РФ). В итоге для статистической обработки полученных результатов были использованы данные 5161 респондента из 331 населенного пункта РФ. Преимущественно данные были получены из Москвы (34,9 %), Санкт-Петербурга (14,0 %), Екатеринбурга (2,7 %), Новосибирска (2,7 %), Казани (1,8 %), Нижнего Новгорода (1,6 %), Челябинска (1,5 %), Краснодара (1,4 %), Самары (1,3 %), Красноярска (1,3 %), Ростова-на-Дону (1,2 %), Уфы (1,2 %), Воронежа (1,1 %), Томска (1,1 %), Перми (1,0 %), Тюмени (1,0 %) и Владивостока (1,0 %).

Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24.

Результаты

Параметры респондентов, участвовавших в исследовании, представлены в табл. 1.

Избыточная дневная сонливость (>10 баллов по шкале ESS) была отмечена у 40,9 % респондентов.

Все респонденты были разделены на возрастные категории и категории по индексу массы тела (ИМТ) как в группе женщин, так и мужчин.

Распределение оценки дневной сонливости (балл ESS) в зависимости от пола и возраста представлено

в табл. 2. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным анализом не выявил статистически значимого различия между возрастными категориями для женщин (рис. 1). Среди мужчин отмечена статистически значимое ($F_{5,2480} = 8,24; p < 0,001$) увеличение дневной сонливости с возрастом (рис. 2).

Распределение баллов по шкале сонливости Эпворта в зависимости от пола и категории ИМТ представлено в табл. 3. При помощи ANOVA было выявлено статистически значимое различие между категориями ИМТ у мужчин ($F_{5,2480} = 7,11; p < 0,001$). Статистически значимого различия между категориями ИМТ у женщин получено не было. В группе

Таблица 1. Параметры респондентов, участвовавших в исследовании ($n = 5161$)

Table 1. Characteristics of respondents participating in the study ($n = 5161$)

Характеристика Characteristic	М	SD	95 % ДИ 95 % CI	Медиана Median
Возраст, лет Age, y.o.	25,29	8,17	25,06–25,51	23,00
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	22,62	4,62	22,49–22,74	21,60
Балл по шкале Эпворта, кол-во Score on ESS, number	9,74	4,08	9,63–9,85	10,00

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: М – среднее; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела.

Note. Here and in tab. 2, 3: M – mean; SD – standard deviation; CI – confidence interval; BMI – body mass index.

Таблица 2. Распределение оценки дневной сонливости (балл ESS) в зависимости от пола и возрастной категории ($n = 5161$)

Table 2. Distribution of daytime sleepiness (ESS score) by sex and age category ($n = 5161$)

Пол Sex	Возраст, лет Age, y.o.	Число респондентов, n Number of respondents, n	М	SD	95 % ДИ 95 % CI
Женский Female	≤17	227	10,59	4,172	10,04–11,13
	18–24	1381	10,45	3,992	10,24–10,66
	25–34	820	9,99	4,024	9,71–10,26
	35–44	140	11,03	4,583	10,26–11,70
	45–54	65	10,83	5,011	9,59–12,07
	55+	42	10,71	6,181	8,79–12,64
	Всего	2675	10,36	4,125	10,21–10,52
Мужской Male	≤17	162	9,21	4,126	8,57–9,85
	18–24	1191	8,79	3,660	8,58–8,99
	25–34	876	9,03	4,000	8,76–9,29
	35–44	165	10,27	4,273	9,61–10,92
	45–54	57	10,37	4,514	9,17–11,57
	55+	35	11,40	4,421	9,88–12,92
	Всего	2486	9,07	3,916	8,92–9,22

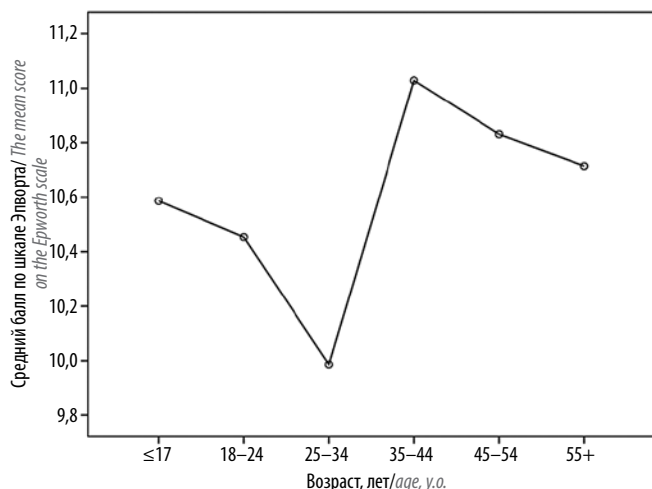


Рис. 1. Распределение оценки дневной сонливости по шкале Эпворта в возрастных категориях у женщин ($n = 2675$)

Fig. 1. Distribution of the assessment of daytime sleepiness on the Epworth scale in age categories in women ($n = 2675$)

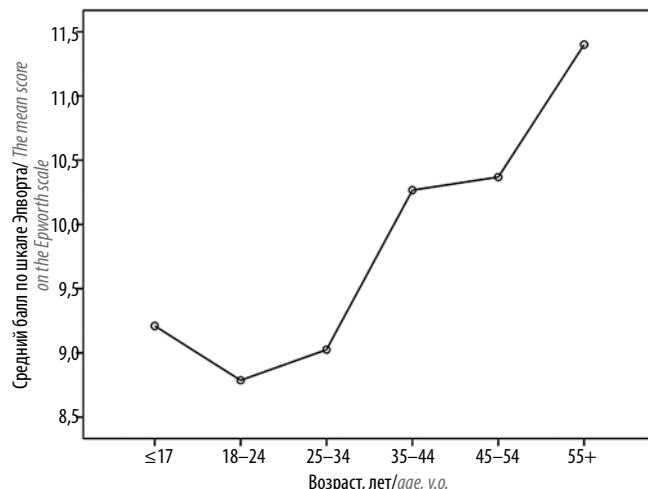


Рис. 2. Распределение оценки дневной сонливости по шкале Эпворта в возрастных категориях у мужчин ($n = 2486$)

Fig. 2. Distribution of the assessment of daytime sleepiness on the Epworth scale in age categories in men ($n = 2486$)

Таблица 3. Распределение оценки дневной сонливости (балл ESS) в зависимости от пола и категории индекса массы тела ($n = 5161$)

Table 3. Distribution of daytime sleepiness (ESS score) by sex and body mass index category ($n = 5161$)

Пол Sex	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Число респондентов, n Number of respondents, n	M	SD	95 % ДИ 95 % CI
Женский Female	≤18,50	529	10,20	4,085	9,85–10,55
	18,51–25,00	1764	10,41	4,062	10,22–10,60
	25,01–30,00	262	10,29	4,396	9,76–10,83
	30,01–35,00	82	10,16	4,482	9,17–11,14
	35,01–40,00	21	9,52	3,172	8,08–10,97
	40,01+	17	13,88	5,533	11,04–16,73
	Всего	2675	10,36	4,125	10,21–10,52
Мужской Male	≤18,50	138	9,30	4,098	8,61–9,99
	18,51–25,00	1618	8,85	3,775	8,66–9,03
	25,01–30,00	538	9,16	3,799	8,84–9,48
	30,01–35,00	128	10,27	4,625	9,46–11,07
	35,01–40,00	40	10,63	4,271	9,26–11,99
	40,01+	24	11,71	6,727	8,87–14,55
	Всего	2486	9,07	3,916	8,92–9,22

мужчин отмечено увеличение оценки дневной сонливости (балл ESS) с повышением ИМТ (рис. 3).

Учитывая, что у мужчин увеличение балльной оценки дневной сонливости (балл ESS) происходит и при возрастании ИМТ и при увеличении возрастной категории, мы предположили, что рост дневной сонливости у мужчин связан преимущественно с ИМТ, а не с самим возрастом. Для проверки данной

гипотезы был применен многофакторный дисперсионный анализ с двумя факторами: категории возраста и категории ИМТ. Проверяли 3 нулевые гипотезы: об отсутствии влияния возраста на средний балл сонливости по шкале Эпворта (отвергается, $p < 0,001$), об отсутствии влияния ИМТ на сонливость (отвергается, $p < 0,001$), а также ключевая гипотеза об отсутствии влияния возрастной категории и категории ИМТ

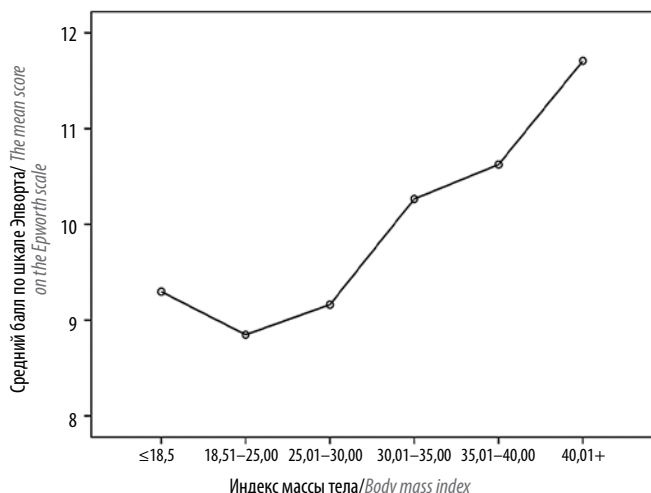


Рис. 3. Распределение оценки дневной сонливости по шкале Эпворта в категориях индекса массы тела у мужчин ($n = 2486$)

Fig. 3. Distribution of the assessment of daytime sleepiness on the Epworth scale in the categories of body mass index in men ($n = 2486$)

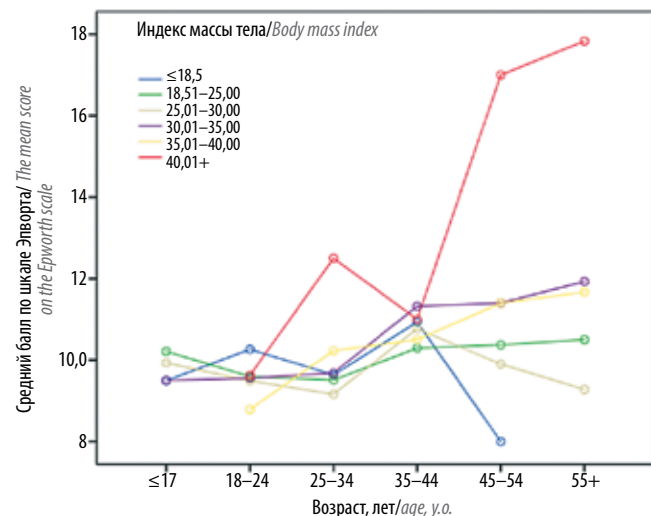


Рис. 4. Распределение оценки дневной сонливости по шкале Эпворта по возрастным категориям с учетом индекса массы тела у мужчин ($n = 2486$)

Fig. 4. Distribution of the assessment of daytime sleepiness on the Epworth scale by age categories taking into account body mass index in men ($n = 2486$)

на сонливость. Последняя гипотеза также отвергается ($p < 0,05$), что подтверждает предположение, что возраст влияет на сонливость только при наличии определенной категории ИМТ. Это наглядно видно на рис. 4: значимое увеличение сонливости происходит после 35–44 лет у лиц с повышенным ИМТ.

Также мы оценили распределение дневной сонливости (балл ESS) в зависимости от времени суток заполнения опросника для г. Москвы и г. Санкт-Петербурга, которое определялось по времени работы сервера, на котором находился указанный выше интернет-опрос. Несмотря на «всплеск» оценки уровня сонливости в ночные и ранние утренние

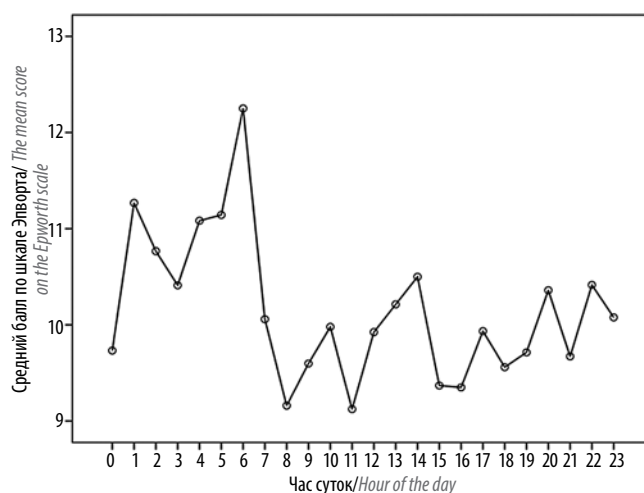


Рис. 5. Распределение оценки дневной сонливости по шкале Эпворта в зависимости от времени суток заполнения опросника для г. Москвы ($n = 1801$)

Fig. 5. Distribution of the assessment of daytime sleepiness on the Epworth scale depending on the time of day the questionnaire was filled in for Moscow ($n = 1801$)

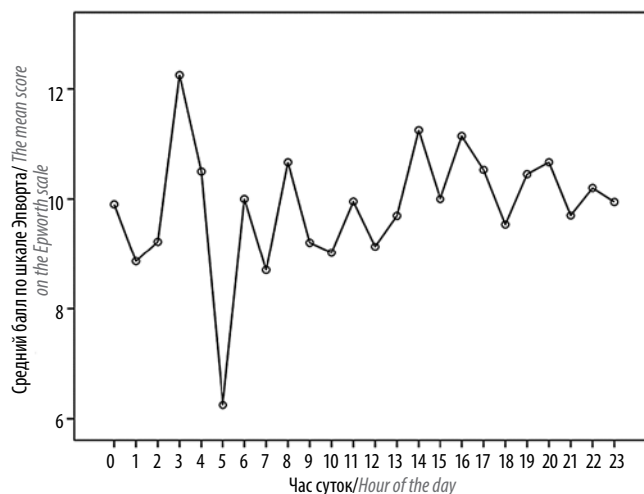


Рис. 6. Распределение оценки дневной сонливости по шкале Эпворта в зависимости от времени суток заполнения опросника для г. Санкт-Петербурга ($n = 724$)

Fig. 6. Distribution of the assessment of daytime sleepiness on the Epworth scale depending on the time of day the questionnaire was filled in for St. Petersburg ($n = 724$)

часы, статистически значимого различия получено не было (рис. 5, 6).

Обсуждение

Аудитория сети Интернет в РФ по состоянию на 2016 г. достигла 80,8 % от общей численности населения в возрасте 15–72 лет, а для 2 возрастных категорий (18–24 и 25–34 лет) исследуемой популяции, накопленный процент которых в данном исследовании составил 82,7 %, число пользователей сети Интернет составляет 98,1 и 96,1 % соответственно [13]. Таким образом, можно говорить о достаточной репрезента-

тивности полученных данных и приближения их к истинной распространенности избыточной дневной сонливости в РФ.

У мужчин отмечается взаимосвязь увеличения уровня дневной сонливости в зависимости от возраста и ИМТ, но именно последний показатель играет доминирующую роль. А так как с ростом ожирения увеличивается вероятность наличия обструктивного апноэ сна, то это еще один добавочный фактор, который вносит свой вклад в увеличение балльной оценки дневной сонливости (по ESS). У женщин изменение оценки дневной сонливости (тенденция к ее уменьшению) в возрастной категории 25–34 лет мы связываем с более частым развитием хронической инсомнии после основного периода деторождения из-за железодефицитного состояния, возможно депрессивного расстройства. Относительное снижение оценки дневной сонливости в возрастной категории >55 лет, возможно, связано с пре-, постменопаузальным периодом.

В данном исследовании имеется ряд ограничений. Не было получено данных об употреблении респондентами содержащих кофеин продуктов, физической активности, продолжительности ночного сна, наличии патологии сна, сопутствующих заболеваниях и т.д. — тех факторах, которые могут оказывать существенное влияние на дневную сонливость.

Заключение

Избыточная дневная сонливость имеет широкую распространенность в РФ и достигает 40,9 % в представленной выборке респондентов, принимавших участие в опросе.

Широкое распространение избыточной дневной сонливости в исследованной популяции говорит о значимости проблемы. Следовательно, важно выявлять причины избыточной дневной сонливости и устранять их, что может дать существенный социально-экономический эффект для РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540–5. PMID: 1798888. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
2. Hoddes E., Dement W., Zarcone V. The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology* 1972;9:150. DOI: 10.1037/t07116-000.
3. Hoddes E., Zarcone V., Smythe H. et al. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10(4):431–6. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x.
4. Akerstedt T., Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *International Journal of Neuroscience* 1990;52:29–37. PMID: 2265922. DOI: 10.3109/00207459008994241.
5. Akerstedt T., Anund A., Axelsson J., Kecklund G. Subjective sleepiness is a sensitive indicator of insufficient sleep and impaired waking function. *J Sleep Res* 2014;23:240–52. PMID: 24750198. DOI: 10.1111/jsr.12158.
6. Carskadon M.A., Dement W.C. Sleep tendency: an objective measure of sleep loss. *Sleep Research* 1977;6:200.
7. Richardson G.S., Carskadon M.A., Flagg W. et al. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;45(5):621–7. PMID: 81764. DOI: 10.1016/0013-4694(78)90162-1.
8. Carskadon M.A., Dement W.C., Mitler M.M. et al. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519–24. PMID: 3809866. DOI: 10.1093/sleep/9.4.519.
9. Thorpy M.J., Westbrook P., Ferber R. et al. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. *Sleep* 1992;15:268–76. PMID: 1621030. DOI: 10.1093/sleep/15.3.268.
10. Coelho F.M., Narayansingh M., Murray B.J. Testing sleepiness and vigilance in the sleep laboratory. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(6):406–11. PMID: 21881512. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834b7e04.
11. Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A. Clinical reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale score for patients with suspected sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2018;14(5):791–5. PMID: 29734985. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
12. Johns M.W. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994;17(8):703–10. PMID: 7701181. DOI: 10.1093/sleep/17.8.703.
13. Лайкам К.Э., Абдрахманова Г.И., Гохберг Л.М. и др. Информационное общество в Российской Федерации: статистический сборник. М.: НИУ ВШЭ, 2017. 328 с. [Laykam K.E., Abdrahmanova G.I., Gokhberg L.M. et al. Information Society in the Russian Federation: a statistical compilation. Moscow: NRU HSE, 2017. 328 p. (In Russ.)].

Благодарности. Автор выражает благодарность Н.В. Рубинскому, А.С. Сорокину за помощь в сборе и анализе данных.

Acknowledgement. Author thanks to N.V. Rubinski, A.S. Sorokin for the help in data acquisition and analysis.

ORCID автора/ORCID of the author:

А.Л. Калинин/A.L. Kalinkin: <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Статья поступила: 25.10.2018. **Принята к публикации:** 28.11.2018.

Article received: 25.10.2018. **Accepted for publication:** 28.11.2018.

Сердечно-кожно-лицевой синдром: обзор литературы и описание клинического случая

В.В. Умнов¹, Н.В. Никитина¹, А.М. Ходоровская², О.В. Барлова¹

¹Отделение детского церебрального паралича ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68;

²кафедра детской травматологии и ортопедии «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

Контакты: Алина Михайловна Ходоровская alinamyh@gmail.com

Сердечно-кожно-лицевой синдром возникает спорадически, проявляется множественными пороками развития и умственной отсталостью. Причиной развития данного синдрома являются молекулярные нарушения в каскаде RAS/MAPK-сигнального пути. Представляем клиническое наблюдение девочки 9 лет с характерными для сердечно-кожно-лицевого синдрома черепно-лицевыми нарушениями, пороком сердца, эктодермальными аномалиями, грубой ортопедической патологией, задержкой психомоторного развития и спастикой, редко встречающейся при данном синдроме.

Ключевые слова: сердечно-кожно-лицевой синдром, спастика, грубая ортопедическая патология

Для цитирования: Умнов В.В., Никитина Н.В., Ходоровская А.М., Барлова О.В. Сердечно-кожно-лицевой синдром: обзор литературы и описание клинического случая. Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):49–53.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-49-53

Cardiofaciocutaneous syndrome: literature review and case report

V.V. Umnov¹, N.V. Nikitina¹, A.M. Khodorovskaya², O.V. Barlova¹

¹The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics of Russia; 64–68 Parkovaya St., 196603 Pushkin, Saint Petersburg, Russia;

²Chair of pediatric traumatology and orthopedics "North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics of Russia; 64–68 Parkovaya St., 196603 Pushkin, Saint Petersburg, Russia

The cardiofaciocutaneous syndrome is a condition of sporadic occurrence, with patients showing multiple congenital anomalies and mental retardation. The syndrome is caused by molecular disturbances in the RAS/MAPK pathway. We report on the girl, 9 year-old, with the cardiofaciocutaneous syndrome presenting with typical craniofacial appearance, heart defects, ectodermal abnormalities, neglected orthopedic pathology, developmental delay and spasticity, which rare in this syndrome.

Key words: cardiofaciocutaneous syndrome, spasticity, neglected orthopedic pathology

For citation: Umnov V.V., Nikitina N.V., Khodorovskaya A.M., Barlova O.V. Cardiofaciocutaneous syndrome: literature review and case report. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(4):49–53.

Введение

Сердечно-кожно-лицевой синдром (cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome) впервые описан в 1986 г. M. Baraitser [1] и J.F. Reynolds [2] как необычное сочетание черепно-лицевого дисморфизма, врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы, эктодермальных аномалий и умственной отсталости. Истинная частота встречаемости CFC-синдрома неизвестна, однако по данным Y. Abe и соавт. в Японии она составляет 1 случай на 810 тыс. населения [3].

Клинический пример

Пациентка П., 9 лет, находилась в клинике детского церебрального паралича ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России с диагнозом: сердечно-кожно-лицевой синдром. Органическое поражение центральной нервной системы: спастический нижний парапарез, сгибательные контрактуры коленных суставов, эквино-плано-вальгусные деформации обеих стоп.

Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности (1-я беременность закончилась медикаментозным прерыванием, 2-я — самопроизвольным прерыванием на сроке 8–9 нед), которая протекала на фоне раннего гестоза, угрозы прерывания на сроке 6 нед, многоводия. Роды самостоятельные на 38–39-й неделе. При рождении масса тела — 2700 г, длина — 49 см. Оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов. Матери на момент рождения ребенка было 27 лет, отцу — 30 лет. Родители не состоят в кровном родстве. У прадеда ребенка со стороны отца также отмечались мелко вьющиеся волосы. Ребенок развивался с задержкой психомоторного и речевого развития. Удерживал голову с 4 мес, стал самостоятельно сидеть с 1 года 8 мес, начал ходить с поддержкой с 5 лет. Речевой продукции нет до настоящего времени. В возрасте 1 года установлен диагноз «детский церебральный паралич». Исследование кариотипа лимфоцитов периферической крови подтвердило нормальный женский кариотип — 46XX. В возрасте 2 лет генетиком установлен диагноз «сердечно-кожно-лицевой синдром». Проведены обследования на амбулаторном этапе: по данным электроэнцефалографии (ежегодно с 3 лет) пароксизмальной и очаговой эпилептической активности не определяется; по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляются расширение конвексимальных субарахноидальных пространств, периваскулярных пространств Вирхова—Робина, асимметричное расширение желудочковой системы, гипоплазия мозолистого тела (рис. 1). На догоспитальном этапе отмечены характерные для спектра системных нарушений при CFC-синдроме красный фолликулярный кератоз, ксероз кожи, надбровная ульэритема (*ulerythema orhyrogenes*), пролапс митрального клапана, ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз, субклинический гипотиреоз, функциональный запор [4].

При осмотре в 8 лет: ребенок нормостенического телосложения, повышенного питания. Ксероз кожи.

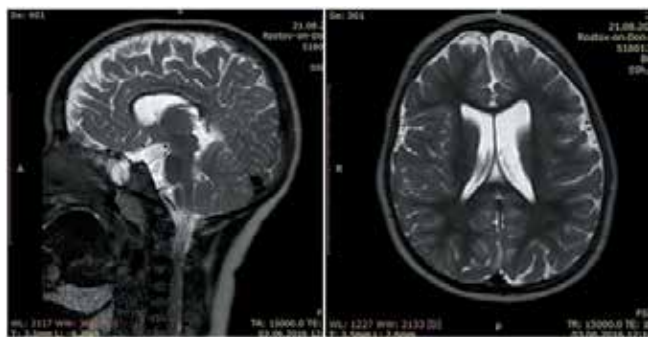


Рис. 1. Пациентка П., 7 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга от 03.06.2016, сагиттальная (слева) и аксиальная (справа) проекции: расширение конвексимальных субарахноидальных пространств, асимметричное расширение желудочковой системы, расширение периваскулярных пространств Вирхова—Робина, гипоплазия мозолистого тела

Fig. 1. Patient P., 7 y. o. Sagittal (left) and axial (right) magnetic resonance image of the brain dated 03.06.2016: expansion of convexital subarachnoid spaces, asymmetric expansion of the ventricular system, expansion of Virchow—Robin perivascular spaces, hypoplasia of the corpus callosum



Рис. 2. Пациентка П., 9 лет. Результаты рентгенографии обеих стоп: эквино-плано-вальгусная деформация с обеих сторон до операции (а); интраоперационная коррекция деформаций стоп (б)

Fig. 2. Patient P., 9 y. o. Radiogram of both feet: equino-plano-valgus deformity on both sides prior to surgery (a); intraoperative correction of feet deformities (b)

Ходит с поддержкой за руку, не полностью разгибает коленные суставы при ходьбе из-за сгибательных контрактур. Голова неправильной формы с увеличением лобной и теменной областей. Волосы мелко вьющиеся, редкие. Волосяные фолликулы бровей практически отсутствуют, антимонголоидный разрез глаз, широкая переносица. На коже лица (брови, щеки, околоушная область), туловища, конечностей — эритематозные, фолликулярные, гиперкератотические папулы (фолликулярный красный кератоз), которые становятся более яркими во время эмоционального беспокойства ребенка. Кроме того, у девочки присутствует надбровная ульэритема. Грудная клетка правильной формы, симметричная. Лопатки расположены на одном уровне. Ось позвоночника правильная. Амплитуда движений в крупных суставах верхних конечностей не изменена. Тонус мышц верхних конечностей повышен до 2–3 баллов, нижних — до 3–4 баллов по шкале Ashworth. Функция верхних конечностей не нарушена. Оси нижних конечностей правильные. Анатомическая и функциональная длина нижних конечностей одинаковы. Ограничение сгибания в тазобедренных суставах до 90°. Разгибание в коленных суставах — 170°. Эквино-плано-вальгусная деформация стоп III степени, вальгусное отклонение задних отделов обеих стоп до 15°.

На рентгенограммах тазобедренных и коленных суставов — без костной патологии. На рентгенограммах правой и левой стоп визуализируется эквино-плано-вальгусная деформация с обеих сторон (рис. 2а). В связи с выраженной деформацией стоп присутствуют нарушение походки и частые падения, а также неудобство при ношении обуви. Для коррекции изменений костного скелета стоп больной выполнены ахиллопластика и внесуставной подтаранный артродез с двух сторон (рис. 2б) [5].

Обсуждение

CFC-синдром обусловлен мутациями генов *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* и *MAP2K2*, большинство из них возникают *de novo*. CFC-синдром возникает спорадически и относится к группе похожих по патогенезу заболеваний — RAS-патий [5–7]. RAS-патии — это класс

наследственных заболеваний, имеющих в своей основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по RAS/MAPK-пути. Путь RAS/MAPK является важнейшим элементом в регуляции клеточного цикла, дифференцировки, роста, старения клетки и апоптоза [6, 7].

В группу RAS-патий входят синдром Нунан, синдром Нунан с множественными лентиго (LEOPARD), нейрофиброматоз I типа, CFC-синдром, синдром капиллярной и артериовенозной мальформации, синдром Костелло, синдром Легиуса [7, 8]. Каждое заболевание этой группы характеризуется своим ярким фенотипом, однако есть и много общих признаков: пороки развития сердечно-сосудистой системы, черепно-лицевые нарушения, задержка психомоторного, интеллектуального и речевого развития, аномалии опорно-двигательного аппарата и кожных покровов, офтальмологическая и эндокринная патология. Учитывая, что данный путь имеет важнейшее значение для роста и дифференциации клетки, нарушения при нем носят системный характер [6, 7].

Т.А. Grebe и С. Clericuzio в 2000 г. выделили фенотипические диагностические признаки CFC-синдрома, которые включают макроцефалию, нарушение зрения, неврологические нарушения/задержку развития, катamnестические данные о многоводии во время беременности матери ребенка, гиперкератоз, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, пороки сердца, редкие мелко вьющиеся волосы, характерные черты лица, задержку роста [9]. Для диагностики CFC-синдрома, по мнению авторов, достаточно 7 из 10 признаков. Данный критерий предварительной диагностики широко используется иностранными специалистами [10–13].

По данным зарубежной литературы беременность плодом с CFC-синдромом сопровождается многоводием и более чем в 50 % случаев заканчивается преждевременными родами [5, 6, 14]. В нашем наблюдении также отмечалось многоводие у матери во время беременности.

Заподозрить CFC-синдром можно в раннем возрасте по характерным чертам лица. Это широкий высокий лоб, низко посаженные уши с развернутыми вперед мочками, орбитальный гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, брови «домиком», широкая уплощенная переносица, а также относительная макроцефалия (высокие по сравнению с другими (например, массы тела и роста) показатели окружности головы) [15].

У таких младенцев отмечаются малая прибавка в массе тела, замедленный рост, нарушения глотания. Трудности при вскармливании ребенка также могут быть обусловлены желудочно-пищеводным рефлюксом. В более старшем возрасте наблюдается дисфункция моторики кишечника [9, 12, 15]. В нашем случае у ребенка отмечались запоры.

К характерным при CFC-синдроме нарушениям формирования производных эктодермы относят редкие вьющиеся волосы, отсутствие волосных фолликулов бровей и ресниц, эритему в области бровей, фолликулярный красный кератоз конечностей и лица, множественные невусы [13, 16, 17]. Все эти фенотипические признаки могут встречаться и при других RAS-патиях, особенно при синдроме Нунан. Однако надбровная эритема, выявляемая в нашем случае, является характерным признаком CFC-синдрома [16]. В представляемом нами наблюдении на коже ребенка не выявлялось «кофейных» пятен, что является важным отличием CFC-синдрома от наиболее фенотипически близкой RAS-патии – синдрома Костелло.

Пациенты с CFC-синдромом должны обязательно стоять на учете у кардиолога, так как в 75 % случаев у них выявляются врожденные пороки сердца. Примерно в 45 % наблюдений отмечается стеноз клапана легочной артерии, который может быть изолированным или сочетаться с другими врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы. В 40 % случаев в подростковом возрасте развивается дилатационная кардиомиопатия [5, 6, 15]. В обсуждаемом случае у ребенка был выявлен пролапс митрального клапана. Эта патология достаточно редко встречается у пациентов с CFC-синдромом, но подобные случаи описаны в зарубежной литературе [17].

У всех детей с CFC-синдромом в различной степени отмечается задержка психомоторного и речевого развития, что, как и в нашем случае, иногда приводит к ошибочному диагнозу «детский церебральный паралич» [9, 11, 18]. К обязательным неврологическим проявлениям CFC-синдрома некоторые авторы относят мышечную гипотонию, которая характерна для всех RAS-патий [9, 15, 18]. Однако К.А. Reinker и соавт. (2011) полагают, что для CFC-синдрома характерно наличие спастичности (как и в нашем случае), что отличает его от других RAS-патий [19].

Другими нарушениями центральной нервной системы при CFC-синдроме являются судороги (в 40–50 % случаев), нарушение чувствительности, признаки незрелости пирамидных трактов [9, 11, 15, 18].

По данным различных авторов у пациентов с CFC-синдромом выявляют сколиоз, кифоз, килевидную или воронкообразную деформацию грудной клетки, клинодактилию, синдактилию, гипермобильность суставов, контрактуры, плоско-вальгусные деформации стоп, нарушение походки [14, 19, 20].

Широкий спектр ортопедической патологии при CFC-синдроме обусловлен, вероятно, не только аномалиями развития опорно-двигательного аппарата. Нарушение регуляции мышечного тонуса приводит к ограничению или невозможности движений, возникновению особых поз и установок. Наличие грубой ортопедической патологии может быть показанием к хирургической коррекции.

Заключение

В представленном нами клиническом наблюдении выявляются характерные для CFC-синдрома фенотипические признаки: дефекты формирования производных эктодермы, нарушение развития сердечно-сосудистой, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата,

а также дизэмбриогенетические стигмы. Но в то же время данные магнитно-резонансной томографии головного мозга, указывающие на неспецифическое перинатальное поражение центральной нервной системы, а также наличие спастичности определяют ошибочность диагноза «детский церебральный паралич».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baraitser M., Patton M.A. A Noonan-like short stature syndrome with sparse hair. *J Med Genet* 1986;23(2):161–4. PMID: 3712393. DOI: 10.1136/jmg.23.2.161.
- Reynolds J.F., Neri G., Herrmann J.P. et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-faciocutaneous involvement – the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 1986;25(3):413–27. PMID: 3789005. DOI: 10.1002/ajmg.1320250303.
- Abe Y., Aoki Y., Kuriyama S. et al. Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A* 2012;158A(5):1083–94. PMID: 22495831. DOI: 10.1002/ajmg.a.35292.
- Roberts A., Allanson J., Jadico S.K. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43:833–42. PMID: 16825433. DOI: 10.1136/jmg.2006.042796.
- Умнов В.В., Умнов Д.В. Патент РФ № 2372041, 2009 г. Способ лечения плоско-вальгусной деформации стопы у детей. [Umnov V.V., Umnov D.V. Patent RU No. 2372041, 2009. Method of treatment of flat-valgus foot deformities in children. (In Russ.)].
- Rauen K.A. The RAS-pathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013;14(1):355–69. PMID: 23875798. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
- Tidyman W.E., Rauen K.A. Expansion of the RAS-pathies. *Curr Genet Med Rep* 2016;4(3):57–64. PMID: 27942422. DOI: 10.1007/s40142-016-0100-7.
- Yoon S., Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006;24(1):21–44. PMID: 16393692. DOI: 10.1080/02699050500284218.
- Grebe T.A., Clericuzio C. Neurological and gastrointestinal dysfunction in cardiofaciocutaneous syndrome: identification of a severe phenotype. *Am J Med Genet* 2000;95:135–43. PMID: 11078563. DOI: 10.1002/1096-8628(20001113)95:2<135::aid-ajmg8>3.0.co;2-j.
- Kavamura M.I., Pomponi M.G., Zolli-no M. et al. PTPN11 mutations are not responsible for the cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome. *European journal of human genetics* 2003;11(1):64–8. PMID: 12529707. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200911.
- Yoon G., Rosenberg J., Blaser S., Rauen K.A. Neurological complications of cardiofaciocutaneous syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(12):894–9. PMID: 18039235. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00894.x.
- Manci E.A., Martinez J.E., Horenstein M.G. et al. Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC) with congenital peripheral neuropathy and nonorganic malnutrition: an autopsy study. *Am J Med Genet A* 2005;137(1):1–8. PMID: 16007634. DOI: 10.1002/ajmg.a.30834.
- Prajapat M., Kothiwala S.K., Sharma M., Kuldeep C.M. Cardiofaciocutaneous syndrome: classical presentation of a rare genodermatoses. *Indian Dermatol Online J* 2016;7(5):396–8. PMID: 27730037. DOI: 10.4103/2229-5178.190508.
- Armour C.M., Allanson J.E. Further delineation of cardiofaciocutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations. *J Med Genet* 2008;45(4):249–54. PMID: 18039946. DOI: 10.1136/jmg.2007.054460.
- Pierpont M.E.M., Magoulas P.L., Adi S. et al. Cardiofaciocutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014;134(4):e1149–62. PMID: 25180280. DOI: 10.1542/peds.2013-3189.
- Siegel D.H., McKenzie J., Frieden I.J., Rauen K.A. Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome. *Br J Dermatol* 2011;164(3):521–9. PMID: 21062266. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10122.x.
- Allanson J.E., Annerén G., Aoki Y. et al. Cardiofaciocutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C(2):129–35. PMID: 21495173. DOI: 10.1002/ajmg.c.30295.
- Gross-Tsur V., Gross-Kieselstein E., Amir N. Cardiofaciocutaneous syndrome: neurological manifestations. *Clin Genet* 1990;38(5):382–6. PMID: 2149308. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03600.x.
- Reinker K.A., Stevenson D.A., Tsung A. Orthopedic conditions in RAS/MAPK related disorders. *J Pediatr Orthop* 2011;31(5):599–605. PMID: 21654472. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318220396e.
- Stevenson D.A., Yang F.C. The musculo-skeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C(2):90–103. PMID: 21495174. DOI: 10.1002/ajmg.c.30296.

Вклад авторов

В.В. Умнов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 Н.В. Никитина: ведение больного, ортопедическое обследование;
 А.М. Ходоровская: анализ и обсуждение данных, написание текста статьи;
 О.В. Барлова: участие в неврологическом обследовании.

Authors' contributions

V.V. Umnov: developing the research design, analysis of the obtained data;
 N.V. Nikitina: case management, orthopedic examination;
 O.V. Barlova: participation in the neurological examination;
 A.M. Khodorovskaya: analysis and discussion of data, writing the text of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.В. Умнов/V.V. Umnov: <https://orcid.org/0000-0002-5721-8575>

Н.В. Никитина/N.V. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-3837-7722>

А.М. Ходоровская/A.M. Khodorovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2772-6747>

О.В. Барлова/O.V. Barlova: <https://orcid.org/0000-0002-0184-135X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Informed consent. Parents of the patient gave written informed consent to the publication of her data.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Панникулит Крисчена–Вебера у молодой пациентки с миастенией (описание клинического случая)

А.Н. Торгашова¹, М.А. Барабанова^{1,2}, В.А. Порханов¹, Л.В. Тимченко¹, О.Н. Жадан¹, А.Г. Барышев¹,
Т.А. Петропавловская², О.В. Стоянова², К.Г. Триандафилов¹, Е.А. Терман¹, К.Б. Алиев¹, К.А. Бондарович¹,
О.М. Невьянцев³, Е.Н. Головкин¹, И.С. Элизбарян²

¹ ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» Минздрава России;
Россия, 350000 Краснодар, ул. Первого Мая, 167;

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 350063 Краснодарский край, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³ БУ Ханты-Мансийского АО — Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №3»;
Россия, 628400 Ханты-Мансийский АО — Югра, Сургут, ул. Энергетиков, 14

Контакты: Анастасия Николаевна Торгашова torgashova.anastasia2012@yandex.ru

Болезнь Крисчена–Вебера относится к группе панникулитов, которые представляют собой воспаление подкожно-жировой клетчатки с вовлечением нейтрофилов, лейкоцитов и гистиоцитов, приводящее к фиброзу и иногда к гранулематозным изменениям. Клинически данная патология проявляется формированием узлов в подкожно-жировой клетчатке, которые возникают внезапно, единично или множественно, иногда образуя крупные скопления (бляшки) или тяжи, по форме напоминающие четки. Консистенция узлов вначале мягкая, затем они уплотняются, могут образовываться спайки с кожей, цвет кожных покровов над ними первоначально не изменен, но в последствии меняется от ярко-розового до коричнево-багрового. Заканчивается данный процесс атрофией пораженного участка, нередко с вдавлением в центре. Локализация узлов на теле различна, чаще они располагаются на ягодицах, руках и ногах. Длительность кожного процесса варьируется от нескольких дней до нескольких месяцев, при involуции старых узлов могут появляться новые, что служит причиной увеличения продолжительности самого заболевания, имеющего рецидивирующее течение. Достаточно сложной может быть дифференциальная диагностика, требующая большого опыта специалистов и коллективного подхода к изучению и лечению данной патологии. Для подтверждения диагноза необходима биопсия кожи. Прогноз зависит от характера течения заболевания и своевременно установленного диагноза.

Ключевые слова: панникулит Крисчена–Вебера, подкожные узлы, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, липогранулема

Для цитирования: Торгашова А.Н., Барабанова М.А., Порханов В.А. и др. Панникулит Крисчена–Вебера у молодой пациентки с миастенией (описание клинического случая). Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):54–60.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-54-60

Christianic–Weber panniculitis in a young patient with myasthenia (description of clinical case)

A.N. Torgashova¹, M.A. Barabanova^{1,2}, V.A. Porkhanov¹, L.V. Timchenko¹, O.N. Zhadan¹, A.G. Baryshev¹, T.A. Petropavlovskaya²,
O.V. Stoyanova², K.G. Triandafilov¹, E.A. Terman¹, K.B. Aliev¹, K.A. Bondarovich¹, O.M. Nevyantsev³, E.N. Golovko¹, I.S. Elizbaryan²

¹Research Institute — Regional Clinical Hospital №1 named after S.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Russia; 167 First May St.,
Krasnodar 350000, Russia;

² Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar 350063, Russia;

³ Surgut City Clinic No. 3 of Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra; 14 Energetikov St., Surgut 628400, Khanty-Mansi Autonomous
Area — Yugra, Russia

Christian–Weber disease refers to the group of panniculitis, which present an inflammation of the subcutaneous adipose tissue with the involvement of neutrophils, white blood cells and histiocytes, which leads to fibrosis in adipose tissue and sometimes to granulomatous changes. Clinically this pathology manifests from the formation of nodes in the subcutaneous adipose tissue, which appear suddenly, sporadically in some areas or multiple, sometimes forming large aggregations (plaques) or strands, shaped like a rosary. Consistency of nodes initially soft, then compacted, can form adhesions with the skin, the skin over them is not changed initially, followed by a color change from bright pink to brown-purple. Ends the process of atrophy of the affected area, sometimes with a depression in the center. Localization sites in the body are different; they are placed often on the buttocks, arms and legs. The duration of the process of the skin varies from a few days to a few months, after involution of old nodes may appear new ones, it are the cause of increasing the duration of the disease, having a relapsing course. It can be rather difficult to do differential diagnosis, which requires a great deal of experience of experts and a team approach to the study and treatment of this pathology. To confirm the diagnosis requires a biopsy of the skin. Prognosis depends on the nature of the disease and timely diagnosis.

Key words: Christian–Weber panniculitis, subcutaneous nodules, lymphoid-histiocytic infiltration, lipogranulema.

For citation: Torgashova A.N., Barabanova M.A., Porkhanov V.A. et al. Christianic–Weber panniculitis in a young patient with myasthenia (description of clinical case) *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(4):54–60.

Введение

Панникулит Крисчена–Вебера (рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит, нодулярный панникулит, болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена) — редкое идиопатическое иммуноаллергическое воспаление жировой ткани с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией, некрозами, образованием липогранулем и типичных крупных клеток с пенистой цитоплазмой [1].

В доступной литературе найдено описание примерно 240 случаев данного заболевания. В 1882 г. К. Пфейфер описал клиническую и гистологическую картину системного спонтанного панникулита, а Вебер (1925) и Крисчен (1928) дополнили его [2].

Единая концепция этиологии и патогенеза панникулита в настоящее время отсутствует. Ряд авторов указывают, что панникулиты могут быть связаны с инфекциями (вирусные, бактериальные), грибковыми заболеваниями, хламидиями, травмами, гормональными нарушениями, приемом лекарственных препаратов, заболеваниями поджелудочной железы, злокачественными новообразованиями. Также отмечено, что панникулиты встречаются на фоне заболеваний с иммунными механизмами развития: при неспецифическом язвенном колите, саркоидозе, ревматоидном артрите, дерматомиозите [3–9].

В основе патологического процесса лежит усиленное перекисное окисление липидов и иммунопатологические реакции с повышением уровня сывороточных циркулирующих иммунных комплексов [8–11]. В результате развивается некроз жировой ткани любой локализации, в том числе висцеральной, с последующим формированием атрофии и фиброза жировой клетчатки [1, 12].

В патоморфологической картине заболевания выделяют 3 стадии: I стадия — острого воспаления (начальные дистрофические изменения адипоцитов, образования инфильтратов, состоящих из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов); II стадия — макрофагальная (гистиоциты приобретают форму многоядерных макрофагов с пенистой цитоплазмой, глубоко проникающих в подкожно-жировую клетчатку, нередко полностью замещая адипоциты, со склонностью к некротизированию); III стадия — фибробластическая (фибробласты и лимфоциты замещают некротизированные участки ткани, часто с образованием классической рубцовой ткани, в некоторых случаях с петрификацией) [13]. Представленное морфологическое деление на 3 стадии

панникулита Крисчена–Вебера в настоящее время условно, так как в 1 узле/инфильтрате могут встречаться все стадии одновременно.

Наиболее часто данное заболевание встречается у женщин в возрасте 20–40 лет, в особенности с избыточной массой тела. Обычно пациентам ошибочно ставят диагноз «абсцесс» или «флегмона», хотя при вскрытии очагов гнойного содержимого не получают. Клиническая картина заболевания проявляется возникновением плотных узлов в подкожно-жировой клетчатке размерами от 1 до 5 см в диаметре, болезненных при пальпации, часто с гиперемией кожи над ними. Локализация узлов на теле различна, чаще они располагаются на ягодицах, верхних и нижних конечностях со склонностью к локализации на симметричных участках. Консистенция узлов вначале мягкая, затем они уплотняются, могут образовывать спайки с кожей, кожные покровы над ними первоначально не изменены, в последующем цвет изменяется от ярко-розового до коричнево-багрового. Заканчивается процесс атрофией пораженного участка иногда с вдавлением в центре [14–16].

В зависимости от формы узла панникулит подразделяют на узловатый, бляшечный и инфильтративный. При узловатой форме узлы четко отграничены от окружающих тканей, их окраска в зависимости от глубины залегания варьирует от нормального цвета кожи до ярко-розового, а диаметр уплотнения колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бляшки могут быть результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового. Инфильтративный вариант характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы [15]. Длительность кожного процесса варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, при инволюции старых узлов могут появляться новые, что служит причиной увеличения продолжительности самого заболевания, имеющего рецидивирующее течение [14, 17].

Активные проявления болезни мимикрируют под различные воспалительные и системные патологические процессы. Системными проявлениями панникулита являются лихорадка, имеющая ремитирующий характер, артралгии, миалгии, мышечная слабость, потеря аппетита. Висцеральные поражения при спонтанном панникулите в 10 % случаев заканчиваются

летально, и чаще всего именно они обуславливают тяжесть заболевания, приводя к поражению печени по типу жировой дистрофии с развитием печеночной недостаточности и выраженным нарушением липидного обмена [18]. Из лабораторных отклонений свойственно увеличение скорости оседания эритроцитов, лейкопения с лимфоцитозом, анемия [14].

Дифференциальная диагностика представляет определенные сложности в связи с отсутствием патномоничных признаков, полиморфизмом клинической картины и редкостью патологии. При изолированном кожном процессе необходимо исключать вторичный характер панникулита, который встречается при липогранулематозе, липодерматосклерозе, недостаточности α_1 -антитрипсина, хронической почечной недостаточности, онкогематологических (аденокарциноме поджелудочной железы), инфекционных заболеваниях [14]. Яркие локальные проявления панникулита Крисчена–Вебера следует дифференцировать с узловатой эритемой, глубокой волчанкой Капоши–Ирганга, эритемой Базена, нодозной эритемой, подагрическими узлами, подкожным саркоидозом Дарье–Русси, кальцинозом кожи, нейрофиброматозом, подкожными липогранулематозом Готтрона и «банальным» липоматозом [13]. Необходимо исключать Т-клеточную панникулитоподобную лимфому кожи у пациентов с вероятным панникулитом Крисчена–Вебера, так как она является одной из частых причин смерти. Течение заболевания нередко сопровождается периодами обострения и ремиссий на фоне проводимой терапии. При этом периоды ремиссии могут длиться от нескольких месяцев, до нескольких лет, а возникающие без видимой причины обострения заболевания характеризуются возобновлением образования узлов и лихорадкой.

До сих пор не разработано единых диагностических критериев, однако авторы выделяют условную триаду панникулита Крисчена–Вебера: образование болезненных подкожных узлов, лихорадка, постоянное рецидивирование данных симптомов [12].

Главным подтверждением диагноза является морфологическая верификация — биопсия узлов панникулита. Характерный признак данного заболевания — многоядерные с пенистой цитоплазмой макрофаги («липофаги») при гистологическом исследовании [13].

В настоящее время не существует общепринятой схемы лечения панникулита Крисчена–Вебера, большинство авторов сходятся в необходимости назначения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), особенно при рецидивах узлообразования и лихорадки [1, 12, 15, 16], а также цитостатической терапии циклофосфаном [8, 15, 17, 18], азатиоприна [19], микофенолата мофетила [20].

По мнению ряда авторов, тактика лечения зависит от формы панникулита и его течения. При узловатой или бляшечной форме острого или подострого течения

целесообразно назначение ГКС в средних дозах и различных цитостатических препаратов. В случае инфильтративной формы панникулита применяют высокие дозы ГКС [15]. Имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению цитостатических препаратов у отдельных больных [15–17], однако четкие показания, дозы и схемы терапии на сегодняшний день отсутствуют.

Описан положительный клинический эффект местного применения противоопухолевого препарата проспидина в виде мази [2]. Существуют единичные работы, свидетельствующие об эффективности блокаторов фактора некроза опухоли α [21, 22]. Эффекта от применения антибактериальной терапии в лечении панникулита Крисчена–Вебера нет [24, 25].

Прогноз заболевания зависит от формы и варианта течения панникулита. По современным данным, 10 % всех известных случаев панникулита Крисчена–Вебера заканчиваются летальным исходом, часть из которых может быть связана с не до конца диагностированными панникулитоподобными лимфомами [12, 25].

Клинический пример

Пациентка С., 30 лет, поступила в неврологическое отделение «НИИ — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» 06.12.2016 г. с жалобами на слабость и утомляемость в конечностях, больше в ногах, затруднения при ходьбе, нарушение речи, опущение век, непостоянное двоение в глазах, периодическое появление инфильтратов в области левой ягодицы.

Из анамнеза: болеет миастенией с сентября 2002 г., когда впервые обратила внимание на слабость мышц проксимальных отделов конечностей, затруднение при жевании, периодическое возникновение двоения предметов перед глазами. В Краевой консультативной поликлинике г. Краснодара был установлен диагноз: миастения, генерализованная форма, с преимущественным вовлечением скелетной мускулатуры, без нарушения дыхательной и сердечной деятельности. С 2002 г. пациентка принимала антихолинэстеразные препараты (АХП) (калимин 60 мг по 1 таблетке 4 раза в день). С мая 2005 г. наблюдалась в Миастеническом центре (г. Москва), где была назначена терапия ГКС (метилпреднизолон по схеме: 48 мг/сут перорально через день). В 2008 г. при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки была выявлена тимомы. В ноябре 2008 г. в условиях торакального отделения Центра грудной хирургии НИИ — Краевая Клиническая больница №1 (г. Краснодар) была проведена видеоторакоскопическая тимомэктомия (по результатам гистологии — гиперплазия тимуса). С 2009 г. на фоне стабильного состояния было начато постепенное снижение дозы ГКС до поддерживающей — 20 мг преднизолона ежедневно. В период с 2009 по 2015 г. отмечалась компенсация состояния на фоне приема АХП и ГКС. С 2015 г. пациентка

отмечает ухудшение (нарастание слабости в мимической и скелетной мускулатуре). Пациентке было рекомендовано повысить дозу ГКС, от чего она категорически отказалась, и терапия ГКС продолжена в прежнем объеме. Была увеличена доза АХП до 7–8 таблеток калимина в сутки. Несмотря на прием больших доз АХП признаков холинергических реакций не было. В это же время у пациентки в области левой ягодицы периодически появлялись многочисленные инфильтраты, болезненные при пальпации. Осмотрена хирургом районной поликлиники, поставлен диагноз: рецидивирующий абсцесс. Неоднократно использовалась антибактериальная терапия, локальное противовоспалительное лечение — без эффекта. В условиях хирургического стационара по месту жительства проводилось иссечение узлов, при вскрытии которых выделялось желтоватое скудное содержимое маслянистого цвета, без запаха (бактериальный посев в стационаре по месту жительства не проводился).

В июне 2016 г. пациентка находилась на обследовании в Миастеническом центре (г. Москва). В неврологическом статусе (из представленной медицинской документации) нтоза, офтальмопареза, диплопии не отмечалось. Глотание не нарушено. Жевание затруднено. Мягкое небо подвижно. Язык полностью выходит из полости рта. Тембр голоса не изменен. Снижена сила в мимической мускулатуре до 3 баллов, в проксимальных отделах конечностей до 3–3,5 балла. Кашилевой толчок и экскурсия грудной клетки достаточные. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости. «Лунообразное» лицо. После введения 2 мл прозерина через 40 мин у пациентки отмечалось нарастание мышечной силы на 1–2 балла в указанных группах мышц. Прозериновая проба была расценена как положительная. Были даны рекомендации по терапии: 1) увеличить дозу ГКС — метипред (медрол) по 40 мг и 20 мг ежедневно, через 2–3 мес при улучшении самочувствия постепенно снижать дозу ГКС вплоть до полной отмены 2-го дня и переход на прием медрол через день; 2) прием калимина 60 мг по 1,5–2 таблетки 3–4 раза в день; 3) прием ипидакрина (нейромидина) по 0,5–1 таблетке 3–4 раза в день (постоянно, вместе с калимином). В последующем до декабря 2016 г. пациентка за медицинской помощью не обращалась.

В связи с ухудшением состояния пациентка находилась на обследовании и лечении в неврологическом отделении НИИ — Краевая клиническая больница № 1 с 6 по 25 декабря 2016 г. с диагнозом: миастения, генерализованная форма, с вовлечением скелетной, краниофарингеальной мускулатуры, нарушением дыхательной деятельности, стадия декомпенсации на фоне приема АХП и ГКС.

С октября 2016 г. появились жалобы на затруднение дыхания в дневное время, эпизоды учащенного сердцебиения при незначительной физической нагрузке. Изменилась речь, появилось периодическое затруднение при глотании, двоение зрения. Со слов пациентки рекомендации

после лечения в Миастеническом центре выполняла, однако самостоятельно уменьшала и увеличивала дозы АХП без объективного улучшения в состоянии. При поступлении в неврологическое отделение пациентка принимала до 8 таблеток калимина в сутки, 32 мг/сут медрол ежедневно, нейромидин был отменен.

Неврологический статус при поступлении: двусторонний полуптоз, движения глазных яблок в полном объеме, при фиксации взгляда — диплопия. Лицо симметричное, «лунообразное». Двусторонний прозопарез. Язык по средней линии. При разговоре (на 7–10-й минуте) отмечается появление дисфонии, назолалии, дизартрии. Подвижность мягкого неба при фонации ограничена, небные и глоточные рефлексы снижены с 2 сторон. Сила в мышцах шеи — 3,5 балла, проксимальных отделах верхних конечностях — 4 балла, в нижних конечностях — 3 балла, в дистальных отделах конечностей — 5 баллов. Феномен патологической мышечной утомляемости, генерализации мышечной слабости — умеренно выраженный. Нарушений со стороны рефлекторной, координаторной и чувствительной сфер не выявлено.

Объективно при поступлении в левой ягодичной области кожные покровы плотные, измененные, болезненные при пальпации. Отмечались многочисленные линейные рубцы длиной 1–2 см, участки рубцово-измененных мягких тканей в области левой ягодицы (рис. 1), единственный плотный бугристый конгломерат ($d = 5$ см) с неизменной кожей. Пальпировались многочисленные узлы, некоторые из них флюктуировали.

Результаты обследования: в общеклинических анализах отмечался лейкоцитоз до $12,5\text{--}16,0 \times 10^9/\text{л}$

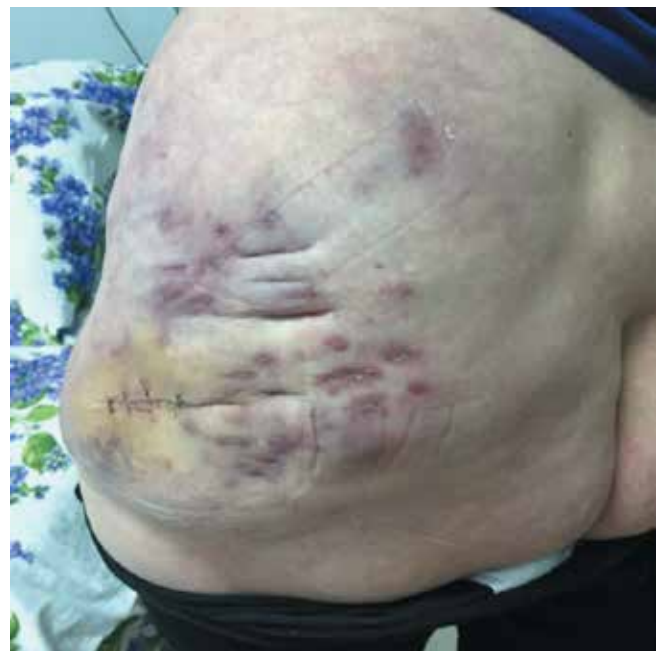


Рис. 1. Пациентка С., 30 лет. Осмотр левой ягодицы: кожные покровы плотные, с многочисленными инфильтратами разного диаметра

Fig. 1. Patient S., 30 y.o. View of the left buttock: the skin is dense, numerous infiltrates of different diameters

(без сдвига лейкоцитарной формулы влево, С-реактивный белок — 0,18 мг/л (норма 0,00—8,00), при отсутствии гипертермии, катаральных явлений). Имеющийся лейкоцитоз расценен как реакция на прием ГКС.

Протокол ультразвукового исследования: осмотрены мягкие ткани левой ягодичной области, на фоне инфильтрации мягких тканей определяются единичные ограниченные жидкостные скопления размерами 18 × 7 мм, 5 × 2 мм. В мягких тканях преимущественно в нижних квадрантах — кальцинаты размерами 5—6 мм.

Компьютерная томография органов грудной клетки: патологических образований в легких, средостении выявлено не было.

Электронейромиография (через 15 мин после приема АХП): выявлена миастеническая реакция с правой круговой мышцей глаза (декремент до 13 %), с правой дельтовидной мышцей (декремент до 62 %), с левого тенара (декремент до 21 %).

Пациентка была осмотрена хирургом отделения гнойной хирургии, было высказано предположение об имеющемся панникулите Крисчена—Вебера.

Учитывая клиническую картину (узловатое поражение подкожно-жировой клетчатки воспалительного характера) и данные ультразвукового исследования мягких тканей левой ягодичной области (усиление эхогенности подкожно-жировой клетчатки), больной рекомендовали биопсию кожно-мышечного лоскута ягодичной области с последующим гистологическим исследованием для подтверждения диагноза панникулит Крисчена—Вебера.

Макроскопическая характеристика препарата: кожный лоскут 2,0 × 1,5 см, на ощупь значительно уплотнен. На разрезе в толще жировой ткани определяются небольшие округлые белесоватые инфильтраты без четких границ.

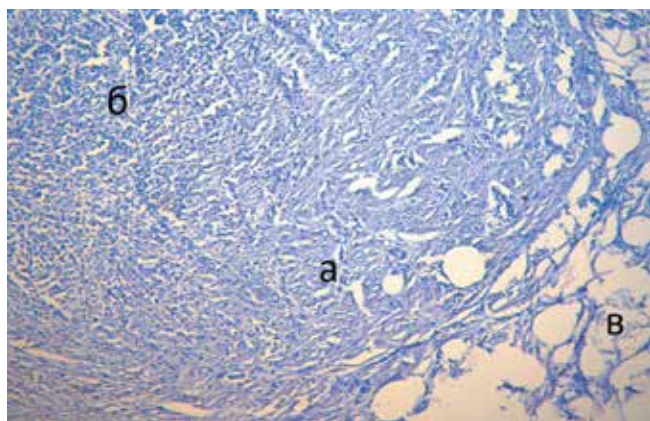


Рис. 2. Морфологическая картина хронического воспалительного инфильтрата: грубоволокнистая фиброзная ткань (а), хронический воспалительный инфильтрат (б), липогранулемы с гнойно-некротической деструкцией центров (в)

Fig. 2. Morphological picture of the chronic inflammatory infiltrate: dense fibrous tissue (a), chronic inflammatory infiltration (б), lipogranulomas with purulent-necrotic destruction of centers (в)

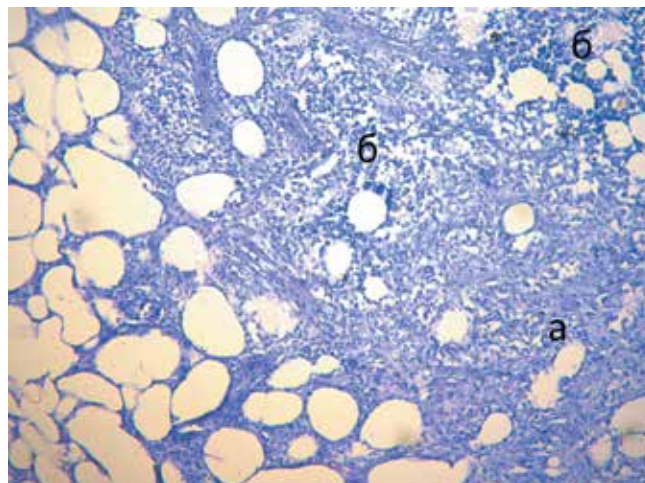


Рис. 3. Морфологическая картина хронического воспалительного инфильтрата: грубоволокнистая фиброзная ткань (а), хронический воспалительный инфильтрат (б)

Fig. 3. Morphological picture of chronic inflammatory infiltrate: dense fibrous tissue (а); chronic inflammatory infiltration (б)

Микроскопическая характеристика: в толще дермы на фоне разрастания грубоволокнистой фиброзной ткани определяются множественные очаговые хронические воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из зрелых лимфоцитов с примесью макрофагов и небольшого количества гранулоцитов, встречаются мелкие атрофичные потовые железы. Эпидермис резко истончен. В подкожной жировой клетчатке имеются крупные клетки с «пенистой» цитоплазмой, липогранулемы с центральным некрозом. Вокруг сосудов мелкого и среднего калибра встречаются небольшие хронические воспалительные инфильтраты, представленные зрелыми лимфоцитами (рис. 2, 3). Морфологическая картина соответствовала панникулиту Крисчена—Вебера.

В виду отрицательной динамики по неврологическому статусу и резистентности к проводимой терапии обсуждался вопрос о проведении плазмафереза. Наличие очагов уплотнений в области левой ягодицы (до получения результатов гистологического исследования) не позволяло провести процедуры плазмафереза ввиду высокой вероятности генерализации предполагаемого гнойного процесса. После гистологического подтверждения диагноза панникулита Крисчена—Вебера консилиумом принято решение о проведении иммуносупрессивной терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут внутривенно медленно капельно на 250 мл раствора NaCl 0,9 %, 3 процедуры). Несмотря на предшествующий длительный прием ГКС, после 2-й инфузии метилпреднизолона пациентка акцентировала внимание на том, что инфильтраты в области левой ягодицы стали менее болезненны. В неврологическом статусе динамики не отмечалось. После проведения 3 процедур плазмафереза выросла мышечная сила в конечностях и кранио-фарингеальной мускулатуре, исчезли пароксизмы одышки и учащенного сердцебиения. Пациентка выписана

в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача невролога, терапевта и ревматолога по месту жительства.

Обсуждение и заключение

В литературе имеются немногочисленные сообщения о сочетании панникулита с другими заболеваниями: саркоидоз, дерматомиозит, ревматоидный артрит, миелобластный лейкоз [8, 9, 26].

Представленный клинический случай отражает всю сложность диагностики панникулита Крисчена–Вебера. Пациентка длительно наблюдалась с диагнозом «рецидивирующий абсцесс левой ягодичной области» и неоднократно подвергалась хирургическому вмешательству без положительного результата.

Обращает внимание то, что в представленном клиническом случае отсутствовали симптомы, характерные для клиники панникулита: фебрильная температура, миалгии, артралгии, висцеральные прояв-

ления, увеличенная скорость оседания эритроцитов. Интересным является тот факт, что развитие и рецидивирующее течение панникулита отмечалось у пациентки, страдающей миастений и длительно принимавшей ГКС, которые являются одним из основных методов лечения панникулита. При стабилизации состояния по основному заболеванию (миастения) и снижении дозы ГКС до поддерживающей (20 мг/сут) отмечалось появление новых очагов уплотнений в ягодичной области. По данным литературы, различные формы панникулита имеют дозозависимый эффект ГКС. С учетом клинической картины у пациентки, вероятно, имела место инфилтративная форма панникулита, чувствительная к высоким дозам ГКС.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении мы имеем 2 различных по патогенетическому уровню заболевания (панникулит и миастения), откликающихся на разные дозы ГКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. Вопросы клиники, патогенеза и лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1975. 261 с. [Verbenko E.V. Spontaneous panniculitis. Questions of the clinic, pathogenesis and treatment. Dissertation ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1975. 261 p. (In Russ.)].
2. Гребенюк В.Н., Дударева Л.А., Тогоева Л.Т., Мураков С.В. Рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит Вебера–Крисчена. Клиническая дерматология и венерология 2011;3:15–8. [Grebenuk V.N., Dudareva L.A., Togoeva L.T., Murakov S.V. Recurrent febrile, non-festering Weber–Christian panniculitis. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical dermatology and venereology 2011;3:15–8. (In Russ.)].
3. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001;45:163–83. PMID: 11464178. DOI: 10.1067/mjd.2001.114736.
4. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001;45:325–61. PMID: 11511831. DOI: 10.1067/mjd.2001.114735.
5. Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis. Dermatol Clin 2002;20(3):421–33. PMID: 12170876. DOI: 10.1016/s0733-8635(02)00008-6.
6. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. В кн.: Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Т. 2. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1995:399–410. [Verbenko E.V. Spontaneous panniculitis. In: Skin and venereal diseases: guide for doctors. V. 2. Ed. By Yu.K. Skripkina. Moscow: Medicina, 1995:399–410 (In Russ.)].
7. Cascajo C., Borghi S., Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. Am J Dermatol 2000;22:530–49. PMID: 11190446. DOI: 10.1097/00000372-200012000-00009.
8. Савушкина Н.М., Егорова О.Н., Белов Б.С. Панникулиты в ревматологии: нерешенные вопросы. Современная ревматология 2016;(3):5–10. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-5-10. [Savushkina N.M., Egorova O.N., Belov B.S. Panniculitis in rheumatology: unresolved issues. Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology 2016;(3):5–10. (In Russ.)].
9. Толмачева О.П., Умнова С.Ю., Урсуленко Е.В. Панникулит Пфайфера–Вебера–Крисчена у девочки с миелобластным лейкозом. Сибирский медицинский журнал 2012;(1):129–31. [Tolmacheva O.P., Umnova S.Yu., Ursulenko E.V. Pfeiffer–Weber–Christian panniculitis of a girl with myeloblastic leukemia. Sibirsky Medicinsky Zhurnal = Siberian Medical Journal 2012;(1):129–31. (In Russ.)].
10. Yilmaz M., Dagdas S., Alli N. et al. Weber–Christian disease presenting with pancytopenia and anticardiolipin antibodies. Gaziantep Tip Dergisi 2007;39–41.
11. Jimenez-Mazuecos J., Yebra-Bango M., Sanchez-Ruiz A., Villarreal Garcia-Lomas M. Weber–Christian disease associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Rheumatology (Oxford) 1999;38(8):796–7. PMID: 10501442. DOI: 10.1093/rheumatology/38.8.796.
12. Ляхович В.М., Ляхович Ю.В. Панникулит Вебера–Христиана. Врачебное дело 1988;(10):97–8. [Lyakhovich V.M., Lyakhovich Yu.V. Weber–Christian panniculitis. Vrachebnoye delo = Medical case 1988;(10):97–8. (In Russ.)].
13. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь: Звезда, 2000. 698 с. [El'kin V.D., Mitryukovskiy L.S. Selected dermatology. Rare dermatosis and dermatological syndromes. Handbook for the diagnosis and treatment of dermatosis. Perm': Zvezda, 2000. 698 p. (In Russ.)].
14. Попов И.В., Быстров А.В., Гамаюнов Б.Н., Сучкова Т.Н. Панникулит Пфайфера–Вебера–Крисчена (Клиническое наблюдение). Детская больница 1997;(1):38–40. [Popov I.V., Bjstrov A.V., Gamayunov B.N., Suchkova T.N. Pfeiffer–Weber–Christian panniculitis (Clinical case). Detskaya bolnica = Children's Hospital 1997;(1):38–40. (In Russ.)].
15. Егорова О.Н., Белов Б.С., Карпова Ю.А. Спонтанный панникулит: современные подходы к лечению. Научно-практическая ревматология 2012;54(5):110–4. [Egorova O.N., Belov B.S., Karpova Yu.A. Spontaneous panniculitis: modern approaches to treatment. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology 2012;54(5):110–4. (In Russ.)].

16. Ахмеров С.Ф., Абдулганиева Д.И., Лапшина С.А. и др. Сложности диагностики панникулита Вебера—Крисчена. Практическая медицина 2014;4(80). Т.1:19—22. [Akhmerov S.F., Abdulganieva D.I., Lapshina S.A. et al. Difficulties of diagnostics Weber—Christian panniculitis. *Prakticheskaya medicina* = *Practical medicine* 2014;4(80). V.1:19—22. (In Russ.)].
17. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Гасич Н.А. и др. Случай панникулита Вебера—Крисчена у ребенка раннего возраста. Вестник дерматологии и венерологии 2004;(2):58—9. [Prokhorenkov V.I., Guzey T.N., Gasich N.A. et al. The case of Weber—Christian panniculitis in a young child. *Vestnik dermatologii i venerologii* = *Journal of dermatology and venereology* 2004;(2):58—9. (In Russ.)].
18. Юданова Л.С., Есаfoва Т.В., Ференец Н.П. Рецидивирующий узловатый лихорадочный ненагнаивающийся панникулит тяжелого течения. Клиническая медицина 1978;56(5):115—7. [Yudanov L.S., Esafova T.V., Ferenec N.P. Recurrent nodular febrile, non-festering panniculitis with heavy flow. *Klinicheskaya medicina* = *Clinical medicine* 1978;56(5):115—7. (In Russ.)].
19. Hotta T., Wakamatsu Y., Matsumura N. et al. Azathioprine-induced remission in Weber—Christian disease. *South Med J* 1981;74:234—7. PMID: 7466446. DOI: 10.1097/00007611-198102000-00029.
20. Enk A.H., Knop J. Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer—Weber—Christian disease) with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):508—9. PMID: 9738797. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70340-8.
21. Mavrikakis J., Georgiadis T., Fragiadaki K., Sfikakis P. Orbital lobular panniculitis in Weber—Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2010;55(6):584—9. PMID: 20701939. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.05.001.
22. Al-Niaimi F., Clark C., Thorat A., Burden A.D. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol* 2009;161:691—2. PMID: 19519831. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x.
23. Ter Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20(3):421—33. PMID: 12170876. DOI: 10.1016/s0733-8635(02)00008-6.
24. Barthel H.R., Charrier U., Kramer M., Loch C. Successful treatment of idiopathic febrile panniculitis (Weber—Christian disease) with thalidomide in a patient having failed multiple other medical therapies. *J Clin Rheumatol* 2002;(8):256—9. PMID: 17041381. DOI: 10.1097/00124743-200210000-00005.
25. Сучкова Т.Н., Гамаюнов Б.Н., Попов И.В., Тихомиров А.А. Болезнь Пфайфера—Вебера—Крисчена (спонтанный панникулит) у девочки-подростка. Материалы III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань, 2009. 118 с. [Suchkova T.N., Gamayunov B.N., Popov I.V., Tikhomirov A.A. Pfeifer—Weber—Christian disease (spontaneous panniculitis) in a teenage girl. *Proceedings of 3^d All-Russian Congress of dermatovenereologists. Kazan*, 2009. 118 p. (In Russ.)].
26. Антелаева О.А., Егорова О.Н., Белов Б.С. и др. Панникулит при дерматомиозите. Научно-практическая ревматология 2016;2,Т.54:227—32. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-227-232. [Antelaeva O.A., Egorova O.N., Belov B.S. et al. Panniculitis with dermatomyositis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Scientific and practical rheumatology* 2016;2,Т.54:227—32. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.А. Порханов, А.Г. Барышев: научное руководство исследования, руководство диагностического алгоритма и лечения;
 А.Н. Торгашова, К.Б. Алиев, О.Н. Жадан: описание клинического случая, обзор публикаций по теме статьи;
 М.А. Барабанова, Л.В. Тимченко: участие в сборе данных для статьи, разработка дизайна проводимого исследования для написания статьи;
 Е.Н. Головки, К.Г. Триандафилов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Т.П. Петропавловская, О.В. Стоянова: руководство анализом полученных данных, редактирование текста статьи;
 О.М. Невьянцев, К.А. Бондарович, И.С. Элизбарян: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Терман: гистологическое исследование, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.A. Porkhanov, A.G. Baryshev: scientific management of research, scientific diagnostic algorithm and treatment;
 A.N. Torgashova, K.B. Aliev, O.N. Zhadan: case description, reviewing of publications of the article's theme;
 M.A. Barabanova, L.V. Timchenko: participation in data collection for analysis, analysis of the obtained data;
 E.N. Golovko, K.G. Triandafilov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 T.A. Petropavlovskaya, O.V. Stoyanova: management of data analysis, article editing;
 O.M. Nevyantsev, K.A. Bondarovich, I.S. Elizbaryan: reviewing of publications of the article's theme;
 E.A. Terman: histological research, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID authors

А.Н. Торгашова/A.N. Torgashova: <https://orcid.org/0000-0002-7906-8803>
 М.А. Барабанова/M.A. Barabanova: <https://orcid.org/0000-0001-9655-5761>
 О.Н. Жадан/O.N. Zhadan: <https://orcid.org/0000-0002-6984-5744>
 Л.В. Тимченко/L.V. Timchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6341-0101>
 О.В. Стоянова/O.V. Stoyanova: <https://orcid.org/0000-0003-4387-4392>
 Т.А. Петропавловская/T.A. Petropavlovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-3654-2499>
 Е.Н. Головки/E.N. Golovko: <https://orcid.org/0000-0003-2430-9259>
 И.С. Элизбарян/I.S. Elizbaryan: <http://orcid.org/0000-0002-0412-0275>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 29.04.2017. **Принята к публикации:** 21.11.2018.

Article received: 29.04.2017. **Accepted for publication:** 21.11.2018.

Боль в поясничном отделе позвоночника: этиология, дифференциальная диагностика и лечение (обзор литературы и клинический случай)

А.А. Каргальцев, М.А. Макаров

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Александр Александрович Каргальцев alexk10001@gmail.com

Статья посвящена этиологии, распространенности, дифференциальной диагностике и подбору терапии при болевом синдроме в поясничном отделе позвоночника. Для выяснения причины поясничного болевого синдрома необходимы согласованные действия невролога и ортопеда, так как хронический болевой синдром часто обусловлен системным поражением суставов — остеоартрозом. На примере клинического случая рассмотрен алгоритм ведения пациента с дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничного отдела и остеоартрозом с использованием нестероидных противовоспалительных средств.

Ключевые слова: остеоартроз, боль в спине, нестероидные противовоспалительные средства, аркоксиа, коксартроз, коксостебальный синдром

Для цитирования: Каргальцев А.А., Макаров М.А. Боль в поясничном отделе позвоночника: этиология, дифференциальная диагностика и лечение (обзор литературы и клинический случай). Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):61–70.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-61-70

Pain in the lumbar spine: etiology, differential diagnosis and treatment (literature review and clinical case)

A.A. Kargaltsev, M.A. Makarov

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article is devoted to the etiology, prevalence, differential diagnosis and selection of therapy for pain in the lumbar spine. To determine the cause of lumbar pain, coordinated actions of a neurologist and an orthopedic surgeon are necessary, since chronic pain syndrome is often caused by systemic joint damage — osteoarthritis. Using the example of a clinical case, an algorithm for managing a patient with degenerative-dystrophic changes of the lumbar spine and osteoarthritis using nonsteroidal anti-inflammatory drugs is considered.

Key words: osteoarthritis, back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, arcoxia, coxarthrosis, hip-spine syndrome

For citation: A.A. Kargaltsev, M.A. Makarov. Pain in the lumbar spine: etiology, differential diagnosis and treatment (literature review and clinical case). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(4):61–70.

Введение

Жалобы на боль в поясничном отделе позвоночника, ягодичной области и в проекции тазобедренного сустава являются одними из наиболее частых причин обращения к специалистам [1]. Установить на приеме этиологию болевого синдрома не всегда просто, если его локализация преимущественно в области пояснично-крестцового отдела позвоночника [2].

При изолированных и сочетанных поражениях поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава часто встречается синдром боли в пояснице (БВП) [3, 4]. Иногда последний может быть единственным проявлением дегенеративных поражений

поясничного отдела [3, 5] или коксартрита [6, 7]. Из всех экстраспинальных заболеваний синдром БВП обычно сопровождает патологию преимущественно тазобедренного сустава [8, 9]. А сопутствующие изменения поясничного отдела в той или иной форме встречаются у более чем 15 % пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава [10, 11].

Боль в пояснице

Синдром БВП — одна из самых распространенных патологий во взрослой популяции и, по некоторым данным, встречается более чем у 80 % населения. Острый болевой синдром длится до 6 нед,

подострое течение — до 12 нед, хронической БВП считается при длительности более 3 мес [12]. По данным российских исследований, острую БВП испытывали хотя бы единожды в течение жизни до 90 % населения [13], а до 25 % обращений к амбулаторным врачам происходят по поводу синдрома БВП [14]. Хроническая БВП встречается несколько реже: от 15 до 45 % среди французского работающего населения [15], 13,1 % среди взрослых 20–69 лет в США [16], до 5,91 % в Италии [17], и является важной экономической проблемой из-за величины средств, затрачиваемых на лечение таких пациентов, и за счет их нетрудоспособности [18, 19]. В социальном плане синдром хронической БВП также значим, так как ограничивает больных в повседневной активности и, как и любая хроническая боль, может приводить к росту депрессивных состояний [18–20]. Синдром БВП часто сопровождается нарушениями походки [21].

В настоящее время некоторые авторы рассматривают БВП как отдельное заболевание, а не только как синдромальный диагноз. В каждом конкретном случае источник боли необходимо устанавливать на основании особенностей клинической картины и дополнительных методов исследования [21].

Болевой синдром при данном состоянии может формироваться за счет раздражения нервных корешков или стеноза спинномозгового канала. К.М. Smart и соавт. и E.L. Garland выделяют также отдельный вид — нейропатическую БВП [22, 23]. Также жалобы на БВП могут быть вызваны перегрузками мышц и фасциальных структур, патологией костной ткани и фасеточных суставов, поражением тазобедренного сустава, органов малого таза и брюшной полости. В формировании хронической БВП играют не последнюю роль психологические факторы: стресс, депрессия и тревожность [24, 25].

Около 80–85 % случаев БВП — это неспецифическая боль, причинами которой являются вышеописанные проблемы мышц, фасеточных суставов, связочно-аппарата крестцово-подвздошного сустава. В 10–15 % случаев боль радикулярная, сопровождается симптомами сдавления корешка нерва или стеноз позвоночного канала. До 1–5 % приходится на специфическую боль, связанную с патологией костной ткани (переломы, опухоли и т.д.), суставных и околосуставных (ревматологические заболевания) и отдаленных структур (отраженные висцеральные боли, аневризма аорты и т.д.) [26, 27].

При специфической боли, которая требует углубленного обследования и консультации соответствующих специалистов, разработана система «красных флажков» — симптомов, которые требуют особой настороженности [12]:

- 1) возраст пациента старше 50–55 лет или младше 18–20 лет;

- 2) боль не связана с движением, сочетается с болевым синдромом в другой локализации и/или носит распространенный характер (страдает более 1 корешка);
- 3) серьезная травма позвоночника или связь начала заболевания с предшествующей травмой;
- 4) устойчивая лихорадка;
- 5) наличие онкологического заболевания в анамнезе;
- 6) необъяснимая потеря массы тела;
- 7) неослабевающая ночью или постоянно прогрессирующая боль в спине;
- 8) нарастающие неврологические симптомы, включая клинические признаки синдрома конского хвоста (недержание мочи или затрудненное мочеиспускание, седловидная анестезия с нарушением чувствительности в области анального отверстия и промежности, двусторонняя слабость и/или онемение нижних конечностей, импотенция);
- 9) пульсирующее образование в брюшной полости;
- 10) боль в спине, усиливающаяся в состоянии покоя;
- 11) иммуносупрессия, вирус иммунодефицита, наркотическая зависимость;
- 12) длительный прием глюкокортикоидов;
- 13) наличие системных заболеваний;
- 14) нарастание болевого синдрома с течением времени;
- 15) отсутствие облегчения и уменьшения боли в спине после пребывания в положении лежа;
- 16) интенсивная и ежедневная боль преимущественно в грудном отделе позвоночника;
- 17) деформация позвоночника, сформировавшаяся за короткий срок;
- 18) страдает общее состояние больного с длительным недомоганием.

Больные с радикулярной болью требуют консультации невролога и нейрохирурга с обязательным дополнительным инструментальным обследованием: магнитно-резонансная томография или компьютерная томография по назначению специалиста.

По данным M. van Kleef и P. Vanelderen, фасеточный болевой синдром составляет до 30 % всех случаев БВП [28]. Он обусловлен остеоартритными изменениями в области хряща, воспалением капсулы сустава, изменениями в синовиальной оболочке или кости [29]. Фасеточный синдром может сопровождать ряд патологических состояний: спондилоартриты (псориатический, болезнь Бехтерева), ревматоидный артрит, подагра и другие метаболические нарушения, последствия травматических повреждений после физических перегрузок. Однако в большинстве случаев боль в межпозвонковых суставах связана с дегенеративно-дистрофическими процессами в позвонках (спондилоартроз).

По мнению специалистов, частота поражения фасеточных суставов при боли в спине достигает 40–85 % и увеличивается с возрастом [30].

Распределение осевой нагрузки в здоровом позвоночнике происходит следующим образом: 70–88 % приходится на передние отделы (преимущественно межпозвонковые диски), а 12–30 % – на задние структуры, главным образом, фасеточные суставы. В норме суставные поверхности и капсулы этих суставов допускают определенный объем движений с ограниченной амплитудой. Однако изменение высоты и плотности межпозвонкового диска в силу дегенеративных процессов приводит к тому, что обычные движения в позвоночнике перестают укладываться в физиологический объем экскурсии фасеточных суставов, повышая нагрузку на них и увеличивая натяжение суставных капсул. Как следствие – выраженный болевой синдром [31]. Эти суставные структуры достаточно хорошо иннервируются, поэтому при их поражении формируется стойкое раздражение ноцицепторов [32, 33]. Дальнейшие изменения в положении фасеточных суставов ведут к перераспределению нагрузки внутри каждого двигательного сегмента позвоночника и увеличению механического воздействия на хрящевые поверхности. Постепенно весовая нагрузка на межпозвонковые суставы достигает от 47 до 70 % от общей на позвоночный сегмент. Перегрузка влечет за собой ряд патологических процессов, приводящих к остеоартрозным изменениям в фасеточных суставах: синовиту с накоплением жидкости между фасетками, эрозии суставного хряща, растяжению капсулы суставов и подвывихам в них, прогрессированию дегенерации из-за повторных микротравм, ротаторных и весовых перегрузок, периапфизарному фиброзу и формированию субperiостальных остеофитов. В конце этого длительного процесса, который сопровождается рецидивирующим болевым синдромом, суставные поверхности практически полностью теряют хрящ. В некоторых случаях дегенерация происходит ассиметрично, что объясняет неравномерное распределение боли [31]. Клинически фасеточный синдром обычно приводит к латерализованной боли в поясничном отделе позвоночника над пораженным суставом, которая иррадирует в область бедра или паха [34, 35]. В отличие от радикулярного синдрома фасеточная боль не распространяется ниже подколенной ямки. Характерна динамика боли в течение дня. Часто появляется утром и уменьшается после двигательной активности (пациенты отмечают, что «требуется расхотиться»). Но затем обычно снова усиливается после длительной статической нагрузки, разгибании в поясничном отделе, наклона и ротации в больную сторону, при перемене положения тела и облегчается при легком сгибании, в положении сидя, при опоре на перила или стойку, в положении лежа на ровной поверхности со слегка согнутыми ногами в тазобедренных и коленных суставах [31].

Диагноз фасеточного болевого синдрома обычно ставят на основании клинической картины (характер боли, осмотр и клинические тесты) и с учетом данных рентгенограмм и компьютерной томограммы. Наиболее показательны рентгенограммы с функциональными пробами, они позволяют дифференцировать наличие динамического листеза [36]. Для лучшей визуализации артральных изменений фасеточных суставов обычно используют компьютерную томографию необходимого отдела позвоночника [34].

Боль, связанная со спазмом мышц, 2-я по частоте встречаемости и обычно также зависит от динамических и статических перегрузок в связи с изменением осанки. Иногда бывают вторичные мышечные спазмы – за счет локальной нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, что обычно дополнительно сопровождается фасеточным болевым синдромом [37]. Мышечную боль достаточно легко диагностируют после определения конкретной страдающей мышцы. Болевой синдром обычно усиливается при растяжении или нагрузке на отдельную мышцу в определенном движении [21].

Боль в области крестцово-подвздошного сустава также может иметь острое или хроническое течение. Причина болевого синдрома до конца не ясна. Считают, что боль может возникать при растяжении капсульно-связочного аппарата сустава, гипер- или гипомобильности и изменении биомеханических нагрузок и движений в суставе, которое приводит к воспалению [38].

Дегенеративный стеноз позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника [5] обычно связан с грыжей межпозвонкового диска, утолщением связочного аппарата и гипертрофией суставных отростков в рамках остеоартритных изменений, которые могут приводить к сужению просвета спинномозгового канала (центральный стеноз), латерального кармана (латеральный стеноз) и межпозвонкового отверстия (фораменальный стеноз) [40]. Некоторые авторы полагают, что болевой синдром в поясничном отделе позвоночника может быть связан непосредственно с компрессией сосудистых и невралгических структур, приводя к денервационным изменениям в параспинальных мышцах [3, 40, 41], этот же процесс формирует вторичный болевой синдром из-за увеличения лордоза и нагрузки на фасеточные суставы [33]. Есть мнение, что сдавление задней первичной ветви (*primary posterior ramus*) также может приводить к синдрому БВП и проявлениям дегенеративного стеноза [3, 41, 42].

Связь остеоартрита и боли в низу спины

Долгое время для дегенеративно-дистрофических изменений в суставах использовали термин «остеоартроз», под которым подразумевалось замедление восстановительных процессов в измененном хряще

в результате биомеханических и биохимических поражений. Однако по мере изучения патогенеза заболевания стало ясно, что основным компонентом этого процесса является хроническое воспаление, в которое вовлечены все компоненты сустава: синовиальная оболочка, хрящ, капсула, связочный и сухожильный аппарат, костные структуры. Основной воспалительный процесс — синовит, с которого всегда начинается поражение сустава. Синовиальные макрофаги вырабатывают провоспалительные медиаторы (основные — интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли α), при этом антагонистов интерлейкина 1 недостаточно, чтобы купировать воспалительный процесс. В результате нарушается баланс восстановления и деструкции хряща с преобладанием последней. Вышеперечисленные изменения свидетельствуют о развитии остеоартрита. Поэтому в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в настоящее время остеоартроз и остеоартрит рассматриваются как синонимы, так как течение первого невозможно без развития 2-го процесса [30].

Боль в низу спины также часто встречается у пациентов с остеоартритными поражениями других суставов, наиболее часто — тазобедренного. Н. Prather и соавт. в исследовании 2017 г. отмечали, что при обследовании пациентов с жалобами на боль в области пояснично-крестцового отдела позвоночника около 80 % имели ограничение сгибания в тазобедренном суставе, 75 % — ограничение внутренней ротации и около четверти (23–32 %) — положительные провокационные тесты на патологию тазобедренного сустава [43]. Взаимосвязь коксартрита и дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника доказана: этому посвящены работы как зарубежных авторов [8, 9, 11], так и отечественных [44–46]. Биомеханические причины возникновения патологических изменений в поясничном отделе позвоночника у пациентов с коксартритом достаточно своеобразны. Даже начальные стадии артрита тазобедренного сустава могут приводить к статическим перегрузкам — гипертонусу мышц-стабилизаторов тазобедренного сустава, в первую очередь приводящей и сгибательной групп. Прогрессирование обычно приводит к стойкой сгибательно-приводящей контрактуре [47]. Японские [48] и отечественные авторы [44–46] описывают влияние коксартрита на формирование антеверсии таза, усиление лордоза в поясничном отделе и увеличение риска спондилолистеза. Ограничение движений в тазобедренном суставе в условиях продолжающейся ходьбы компенсирует чрезмерное движение подвздошной кости [49], что приводит уже к динамическим перегрузкам как связочного аппарата крестцово-подвздошного сочленения, так и фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника. Нарушение походки, неоптимальная амортизационная функция нижней конечности при ходьбе дает постоянные ударные

нагрузки с прогрессированием дегенеративных изменений поясничного отдела [2], что вместе с формированием гиперлордоза может привести к вторичному спондилолистезу [48]. При этих изменениях усиливается риск появления стеноза за счет утолщения связок, гипертрофии костных структур и уменьшения просвета позвоночного канала и межпозвонковых отверстий [11, 50–54]. Ряд авторов, наоборот, отмечали возможность формирования коксартрита вторично по отношению к патологии поясничного отдела позвоночника [54–56]. Они рассматривали особенности осанки при синдроме БВП, а также вариант формирования избыточных нагрузок на тазобедренный сустав и нарушения покрытия головки бедренной кости вертлужной впадины за счет хронического гипертонуса четырехглавых и подвздошно-поясничных мышц у больных с синдромом БВП.

Дифференциальная диагностика

Современные методы дифференциальной диагностики боли при наличии поражения как поясничного отдела позвоночника, так и тазобедренного сустава, несовершенны. Чаще всего при осмотре пациента с коксартритом отмечается болезненное ограничение внутренней ротации в тазобедренном суставе [57]. Тем не менее наличие даже рентгенологических изменений тазобедренного сустава не будет говорить о том, что именно сустав является источником боли [58, 59]. Стандартные ортопедические тесты на провокацию сустава: тест Патрика или тест на сгибание, отведение и внешнюю ротацию (Test stands for: Flexion, Abduction and External Rotation, FABER) и тест на сгибание, приведение и внутреннюю ротацию (Test stands for: Flexion, Adduction and Internal Rotation, FADIR) — показывают невысокую чувствительность (FABER — 57–60 %, FADIR — 78 %) и специфичность (FABER — 18 %, и FADIR — 10 %) [60, 61]. Боль при пальпации в проекции большого вертела чаще характерна для локальной экстраартикулярной патологии [62]. Игольчатая миография позволяет выявить изменения в мышцах при стенозе поясничного отдела позвоночника или радикулопатии [40, 63, 64].

Тем не менее при наличии БВП, особенно у пожилых пациентов, показано обязательное клиническое и рентгенологическое обследование для исключения коксартрита [2]. Для диагностики вовлеченных структур целесообразно пользоваться классическими клиническими тестами на провокацию боли. Тесты Ласега (оценивается до угла подъема ноги не выше 45 градусов), Slump-тест, тесты Вассермана, Мацкевича в сочетании со снижением мышечной силы, рефлексов и чувствительности говорят в пользу вовлечения невралных структур [21, 65]. Фасеточный болевой синдром лучше всего диагностировать при выполнении теста на упругость поясничного отдела и гиперэкстензионного теста одновременно с рота-

цией — нагрузка пораженных суставов вызывает боль. Провокационные тесты на крестцово-подвздошный сустав («тест ремня», тест Патрика, трехэтапный гиперэкстензионный тест, симптомы Меннеля, тесты Laguette и Yeoman) свидетельствуют о его локальной патологии [66]. При отсутствии признаков остеоартрита тазобедренного сустава, «красных флажков» и неврологической симптоматики БВП считают изолированной и неспецифической.

Лечение

Выбор тактики лечения в первую очередь зависит от понимания патогенеза болевого синдрома. В его основе всегда лежит воспалительный компонент. В масштабных плацебоконтролируемых исследованиях подтверждена эффективность назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) как «золотого стандарта» лечения острых болевых синдромов. Целесообразно назначение препарата в среднем на 3–4 нед в зависимости от интенсивности и длительности боли, однако курс должен составлять не менее 2 нед, так как, помимо более быстрого достижения обезболивающего эффекта, необходимо купирование воспалительного процесса, которое требует более длительного срока лечения. Особенность местного воспаления при остеоартрите состоит в том, что хондроциты начинают гиперпродукцию циклооксигеназы (ЦОГ) 2 — фермента, ответственного за синтез простагландинов, которые опосредованно влияют на разрушение хондроцитов под воздействием оксида азота [67]. Соответственно при выборе препарата для лечения фасеточного синдрома особенно следует учитывать направленность действия НПВС.

Консервативное лечение неспецифической БВП разнообразно. Медикаментозная терапия при БВП включает назначение трициклических антидепрессантов (уровень доказательности В), миорелаксантов (уровень доказательности В), НПВС (уровень доказательности В), парацетамол (уровень доказательности В). Из немедикаментозных методов доказана эффективность лечебной физкультуры (ЛФК) (уровень доказательности В), мануальной терапии (уровень доказательности В), психотерапии на этапе реабилитации после устранения органической причины (уровень доказательности В). Не рекомендуют ограничивать повседневную двигательную активность и использовать корсеты, так как это может привести к увеличению сроков болевого синдрома [12, 65]. При наличии сочетанной патологии тазобедренного сустава и синдрома БВП лечение начинают с коксартрита. В стандарты лечения остеоартрита во всем мире входят НПВС, ЛФК, модификация образа жизни, разгрузка сустава [68]. В качестве хирургического лечения при отсутствии результата от консервативной терапии обычно прибегают к тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава.

Подбор противовоспалительной терапии при боли в низу спины

При лечении болевого синдрома любой этиологии, вне зависимости от изолированного или сочетанного поражения позвоночника, его структур и суставов, пациентам, как правило, лечащий врач индивидуально подбирает НПВС, исходя из безопасности и эффективности при минимальной кратности приема в сутки. Широкий спектр НПВС требует от врача хорошей осведомленности о возможных противопоказаниях. Последние зависят от избирательности работы препарата в отношении отдельных типов ЦОГ или отсутствия селективного действия. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВС преимущественно зависят от подавления активности ЦОГ-2, тогда как развитие побочных реакций увеличивается при ингибировании ЦОГ-1 [69]. Изофермент ЦОГ-1 присутствует практически во всех системах организма и, помимо участия в воспалении, обеспечивает нормальные физиологические процессы: синтез простагландинов E₂ в желудке, обеспечивающих защитную функцию желудочно-кишечного тракта, отдельные этапы кроветворения и системы свертывания, почечной фильтрации и реабсорбции. Применение неселективных НПВС обуславливает нарушение этих функций, приводя к побочным эффектам на фоне приема препарата. Чаще всего это осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта разной степени выраженности — от боли в эпигастрии и дискомфорта до язвенного и эрозивного поражения, которое требует длительного дальнейшего периода восстановления. Такие побочные эффекты затрудняют продолжительное использование препарата и снижают приверженность к лечению у пациентов, не позволяя достичь полного противовоспалительного действия. Пациенты принимают препарат исключительно симптоматически и стараются избежать регулярного применения.

Препарат аркоксиа отвечает запросам во многих клинических случаях. Избирательная активность в отношении ЦОГ-2 позволяет избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и системы свертывания крови. Возможность длительного применения способствует достижению не только клинического эффекта в виде симптоматического купирования болевого синдрома, но и устранению местного воспаления, особенно при текущем остеоартрите.

В метаанализе 2018 г. X. Feng и соавт. сравнивали частоту гастроэнтеральных осложнений при назначении коксибов и препаратов с неселективным ингибированием ЦОГ, а также в группе плацебо: по данным 4 рандомизированных исследований риск желудочно-кишечных осложнений был ниже в группе аркоксиа с избирательным влиянием на ЦОГ-2 [70].

При назначении схемы приема препарата имеет значение степень выраженности болевого синдрома и возможность титровать дозу по мере лечения.

Аркоксиа имеет широкий спектр дозировок, позволяя выбрать подходящую в зависимости от профиля пациента (интенсивности и коморбидных состояний).

По данным международных исследований аркоксия доказала свою эффективность в суточной дозе 60 мг при остеоартрите, которая оказалась сопоставима со 150 мг диклофенака в сутки. Отмечено также существенное различие в частоте развития гастроэнтеральных осложнений — достоверно ниже в группе коксиба [71]. Длительное применение препарата в дозе 30 мг/сут также хорошо зарекомендовало себя в исследовании W.N. Huang и T.K. Tso (2018) по сравнению с другими НПВС и группой плацебо по эффективности и переносимости у пациентов пожилого возраста (от 79 до 96 лет) с хроническим болевым синдромом на фоне остеоартрита различной локализации [72, 73]. Таким образом, возможно использование аркоксия и в качестве поддерживающего лечения.

Клинический пример

Пациентка К., 56 лет. На приеме предъявляла жалобы на боль в поясничном отделе позвоночника, правой ягодичной области, области правого бедра до 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), усиливающуюся при перемене положения тела, в утренние часы, после длительной статической нагрузки. Отмечала незначительное облегчение при небольшом наклоне вперед, после непродолжительной активности в утренние часы. Ранее отмечала боли в области паха справа, которые регрессировали после интраартикулярных инъекций в область тазобедренного сустава препаратами гиалуроновой кислоты. Эпизодически беспокоит боль в области запястных суставов после нагрузки (вязания). Боли вышеуказанной локализации беспокоят в течение полугода, ухудшение последние 2 нед.

В неврологическом статусе: асимметрия коленных, ахилловых рефлексов, $D < S$. Снижение силы в тыльных сгибателях правой стопы до 3,5–4 баллов, разгибателя I пальца правой стопы и икроножной мышцы слева до 4 баллов. Чувствительных нарушений, изменений мышечного тонуса нет.

При ортопедическом обследовании: незначительное ограничение ротационных движений и сгибания в правом тазобедренном суставе. Состояние тазобедренного сустава по шкале Харрисона (Harris Hip Score) — 60,6; оценка состояния в связи с БВП — 22 % по опроснику Освестри (Oswestry Disability Index).

Клинический анализ крови: в пределах нормы за исключением скорости оседания эритроцитов = 29 мм/ч (N до 25 мм/ч).

Рентгенография правого тазобедренного сустава: признаки коксартрита II–III стадии (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела (рис. 2–5): минимальный антелистез L3, грыжа диска L4–L5 с признаками правосторонней компрессии корешка L5, грыжа диска L5 — S1



Рис. 1. Пациентка К., 56 лет. Рентгенография правого тазобедренного сустава: признаки коксартрита II–III стадии

Fig. 1. Patient K., 56 y. o. Radiogram of right hip joint: signs of coxarthrosis stage II–III

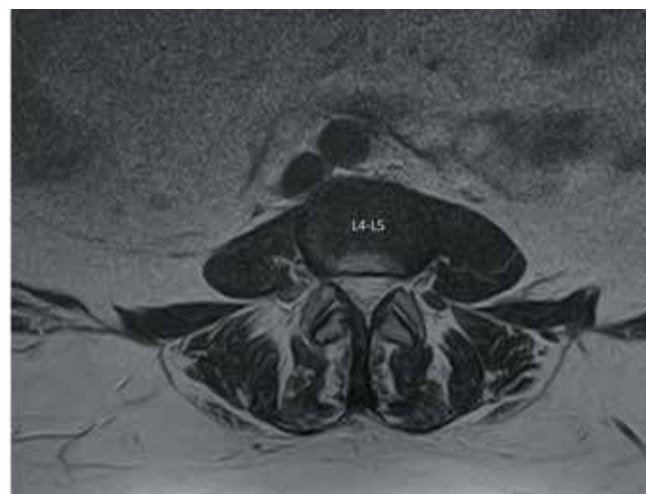


Рис. 2. Пациентка К., 56 лет. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, аксиальная проекция: грыжа диска L4–L5 с признаками правосторонней компрессии корешка L5

Fig. 2. Patient K., 56 y. o. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine, axial projection: herniated disc L4–L5 with signs of right-side compression of the radix L5

с признаками левосторонней компрессии корешка S1. Спондилоартроз, артроз фасеточных суставов.

Диагноз: вертеброгенная люмбоишалгия с мышечно-тоническим синдромом, умеренно выраженное обострение. Остеоартроз фасеточных суставов. Коксартроз.

Рекомендовано: снижение массы тела (на момент приема индекс массы тела 33,6), прием препарата аркоксия в дозе 60 мг/сут в течение 2 нед до снижения выраженности болевого синдрома.

Пациентка отметила улучшение субъективно уже на 2-й день приема препарата. С 5-го дня включены упражнения по ЛФК на укрепление мышц правого бедра и поясничного отдела позвоночника. Проведена коррекция

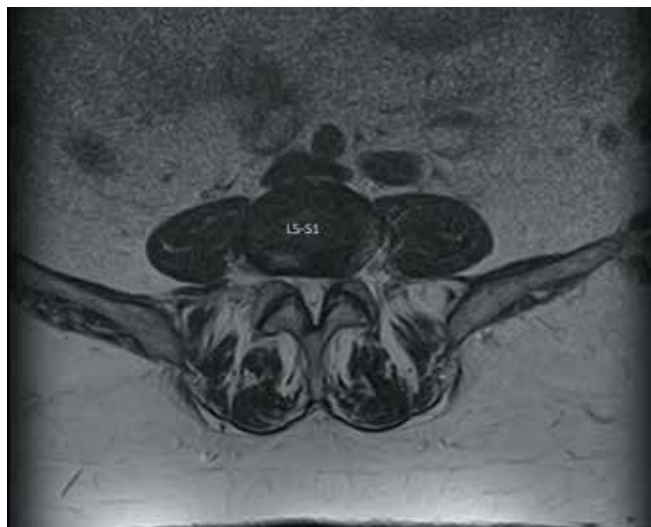


Рис. 3. Пациентка К., 56 лет. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, аксиальная проекция: грыжа диска L5 – S1 с признаками левосторонней компрессии корешка S1

Fig. 3. Patient K., 56 y. o. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine, axial projection: herniated disc L5 – S1 with signs of left-side compression of the radix S1

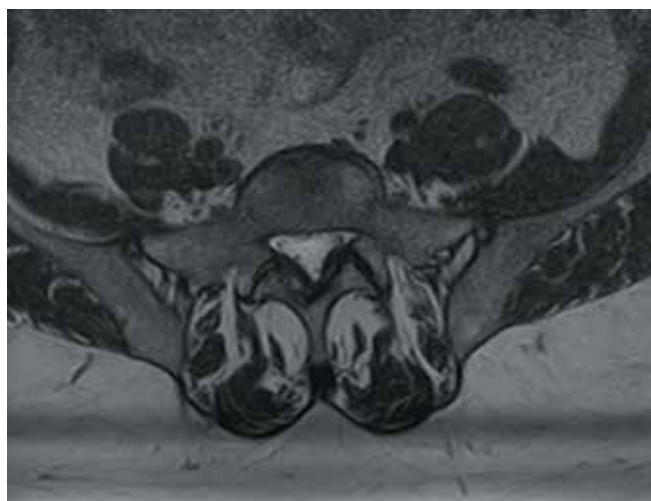


Рис. 4. Пациентка К., 56 лет. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, аксиальная проекция: спондилоартроз, артроз фасеточных суставов

Fig. 4. Patient K., 56 y. o. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine, axial projection: spondyloarthrosis, arthrosis of the facet joints



Рис. 5. Пациентка К., 56 лет. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, сагиттальная проекция: минимальный антелистез L3, грыжа диска L4 – L5, L5 – S1. Спондилоартроз

Fig. 5. Patient K., 56 y. o. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine, sagittal projection: minimal antelolistesis L3, herniated discs L4 – L5, L5 – S1. Spondyloarthrosis

осанки за счет ношения ортопедической обуви (ортопедических стелек).

Пациентка повторно осмотрена через 2 нед от начала лечения. Отметила значительное улучшение в виде увеличения объема движений в поясничном отделе позвоночника, снижение выраженности иррадиации болевого синдрома. Сохраняется боль до 3 баллов по ВАШ в утренние часы, а также после длительных статических нагрузок. Рекомендовано продолжение медикаментозного лечения в виде поддерживающей дозы 30 мг/сут в течение еще 2 нед, курса ЛФК, ортопедической коррекции осанки.

Повторный прием через 3 мес, ИМТ снизился до 30,82. При осмотре: по шкале Харрисона – 80,5 балла, по ВАШ – 0–1 балл, боли эпизодические, по опроснику Освестри – 10 %. Сила мышц нижних конечностей – 5 баллов. Результаты консервативного лечения удовлетворительные, пациентка продолжает ЛФК. Рекомендован повторный курсовой прием препарата при усилении болевого синдрома в дозе 30 мг/сут в течение 10 дней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. Am J Manag Care 2009;15(8 Suppl):S230. PMID: 19817509.
2. Sembrano N.J., Polly W.D. How often is low back pain not coming from the back. Spine 2008;1(34):E27–E32. PMID: 19127145. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31818b8882.
3. Thome C., Borm W., Meyer F. Degenerative lumbar spinal stenosis. Dtsch Arztebl Int 2008;105(20):373–9. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0373.
4. Redmond J.M., Gupta A., Hammarstedt J.E. et al. The hip-spine syndrome: how does back pain impact the indications and outcomes of hip arthroscopy? Arthroscopy 2014;30(7):872–81. PMID: 24746405. DOI: 10.1016/j.arthro.2014.02.033.
5. Lurie J., Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. BMJ 2016;352:h6234. PMID: 26727925. DOI: 10.1136/bmj.h6234.
6. Nicholas J.M., Jillian P.E., David J.H. Hip osteoarthritis: etiopathogenesis and

- implications for management. *Adv Ther* 2016;33:1921–46. PMID: 27671326. DOI: 10.1007/s12325-016-0409-3.
7. Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47(6):805–13. PMID: 29157670. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.
8. Stupar M., Côte P., French M.R., Hawker G.A. The association between low back pain and osteoarthritis of the hip and knee: a population-based cohort study. *J Manipulative Physiol Ther* 2010;33(5):349–54. PMID: 20605553. DOI: 10.1016/j.jmpt.2010.05.008.
9. Eguchi Y., Iida S., Suzuki C. et al. Spinopelvic Alignment and Low Back Pain after Total Hip Replacement Arthroplasty in Patients with Severe Hip Osteoarthritis. *Eur Spine J* 2017;12(2):325–34. PMID: 29713415. DOI: 10.4184/asj.2018.12.2.325.
10. Eneqvist T., Nemes S., Brisby H. et al. Lumbar surgery prior to total hip arthroplasty is associated with worse patient-reported outcomes. *Bone Joint J* 2017;99-B(6):759–65. PMID: 28566394. DOI: 10.1302/0301-620X.99B6.BJJ-2016-0577.R2.
11. Weinberg D.S., Gebhart J.J., Liu R.W. Hip-Spine Syndrome: a cadaveric analysis between osteoarthritis of the lumbar spine and hip joints. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(5):651–6. PMID: 28578098. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.05.010.
12. Денисов И.Н., Кандыба Д.В., Кузнецова О.Ю. и др. Хроническая боль в спине. Клинические рекомендации. Москва–Санкт-Петербург–Ростов-на-Дону, 2014. 20 с. [Denisov I.N., Kandyba D.V., Kuznetsova O.Yu. et al. Chronic back pain. Clinical guidelines. Moscow – St. Petersburg – Rostov-on-Don, 2014. 20 p. (In Russ.)].
13. Павленко С.С. Эпидемиология боли. Неврологический журнал 1999;4(1): 41–6. [Pavlenko S.S. Epidemiology of pain. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *Neurological Journal* 1999;4(1):41–6. (In Russ.)].
14. Матросов Д.Н., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Эпидемиология болей в нижней части спины в амбулаторной практике. Боль 2009;4(25):23–8. [Matrosov D.N., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Epidemiology of pain in the lower back in outpatient practice. *Bol' = Pain* 2009;4(25):23–8. (In Russ.)].
15. Cougot B., Petit A., Paget C. et al. Chronic low back pain among French healthcare workers and prognostic factors of return to work (RTW): a nonrandomized controlled trial. *J Occup Med Toxicol* 2015;10:40. PMID: 26516339. DOI: 10.1186/s12995-015-0082-5.
16. Shmigel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(11):1688–94. PMID: 26991822. DOI: 10.1002/acr.22890.
17. Juniper M., Le T.K., Mladsi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(16): 2581–92. PMID: 19874246. DOI: 10.1517/14656560903304063.
18. Dagenais S., Tricco A.C., Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010;10(6):514–29. PMID: 19874246. DOI: 10.1016/j.spinee.2010.03.032.
19. Philadelphia Panel. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for low back pain. *Phys Ther* 2001;81(10):1641–74. PMID: 11589642. DOI: 10.1093/ptj/81.10.1641.
20. Delitto A., George S.Z., van Dillen L.R. et al. Low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2012;42(4):A1–57. PMID: 22466247. DOI: 10.2519/jospt.2012.0301.
21. Allegri M., Montella S., Salici F. et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000 Faculty Rev* 2016;5:1530. PMID: 27408698. DOI: 10.12688/f1000research.8105.2.
22. Smart K.M., Blake C., Staines A. et al. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitization in patients with low back (+/– leg) pain. *Man Ther* 2012;17(4):336–44. PMID: 22534654. DOI: 10.1016/j.math.2012.03.013.
23. Garland E.L. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care* 2012;39(3):561–71. PMID: 22958566. DOI: 10.1016/j.pop.2012.06.013.
24. Besen E., Young A.E., Shaw W.S. Returning to work following low back pain: towards a model of individual psychosocial factors. *J Occup Rehabil* 2015;25(1):25–37. PMID: 24846078. DOI: 10.1007/s10926-014-9522-9.
25. Deyo R.A., Bryan M., Comstock B.A. et al. Trajectories of symptoms and function in older adults with low back disorders. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40(17): 1352–62. PMID: 25996537. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000975.
26. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15(2):169–91. PMID: 25996537. DOI: 10.1007/s00586-006-1071-2.
27. Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B. et al. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(51–2):883–90. PMID: 29321099. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0883.
28. Van Kleef M., Vanelderen P., Cohen S.P. et al. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract* 2010;10(5):459–69. PMID: 20667027. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00393.x.
29. Cohen S.P., Raja S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007;106(3):591–614. PMID: 17325518. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00024.
30. Weishaupt D., Zanetti M., Hodler J. et al. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiol* 1988;209:661–6. PMID: 9844656. DOI: 10.1148/radiology.209.3.9844656.
31. Воробьева О.В. Фасеточный синдром. Вопросы терапии и профилактики. Русский медицинский журнал 2013;32:1647. [Vorob'eva O.V. Facet syndrome. Issues of therapy and prevention. *Russkiy medicinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2013;32:1647. (In Russ.)].
32. Cavanaugh J.M., Lu Y., Chen C., Kallakuri S. Pain generation in lumbar and cervical facet joints. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(Suppl 2):63–7. PMID: 16595446. DOI: 10.2106/JBJS.E.01411.
33. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med* 2011;12(2):224–33. PMID: 21266006. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x.
34. Filippidis D.K., Kelekis A. A review of percutaneous techniques for low back pain and neuralgia: current trends in epidural infiltrations, intervertebral disk and facet joint therapies. *Br J Radiol* 2016;89(1057):20150357. PMID: 26463233. DOI: 10.1259/bjr.20150357.
35. Peh W. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J* 2011;7(1):e4. PMID: 21655113. DOI: 10.2349/biij.7.1.e4.
36. Beresford Z.M., Kendall R.W., Willick S.E. Lumbar facet syndromes. *Curr Sports Med Rep* 2010;9(1):50–6. PMID: 20071922. DOI: 10.1249/JSR.0b013e3181caba05.
37. Braun J., Baraliakos X., Regel A. et al. Assessment of spinal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(6):875–87. PMID: 26096091. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.031.
38. Dreyfuss P., Dreyer S.J., Cole A. et al. Sacroiliac joint pain. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(4):255–65. PMID: 15473677.
39. Chad D.A. Lumbar spinal stenosis. *Neurol Clin* 2007;25(2):407–18. PMID: 17445736. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.01.003.
40. Kuittinen P., Sipilä P., Aalto T.J. et al. Correlation of lateral stenosis in MRI with symptoms, walking capacity and EMG

- findings in patients with surgically confirmed lateral lumbar spinal canal stenosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:247. PMID: 25051886. DOI: 10.1186/1471-2474-15-247.
41. Haig A.J., London Z., Sandella D.E. Symmetry of paraspinal muscle denervation in clinical lumbar spinal stenosis: support for a hypothesis of posterior primary ramus stretching? *Muscle Nerve* 2013;48(2):198–203. PMID: 23813584. DOI: 10.1002/mus.23750.
42. Takeuchi M., Wakao N., Kamiya M. et al. Diagnostic accuracy of multifidus muscle spontaneous activity by needle electromyography for the detection of lumbar foraminal and lateral exit-zone stenosis. *Eur Spine J* 2015;24(10):2281–7. PMID: 25733203. DOI: 10.1007/s00586-015-3846-9.
43. Prather H., Cheng A., Steger-May K. et al. Hip and lumbar spine physical examination findings in people presenting with low back pain, with or without lower extremity pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2017;47(3):163–72. PMID: 28158964. DOI: 10.2519/jospt.2017.6567.
44. Хоминец В.В., Кудяшев А.Л., Шаповалов В.М., Мироевский Ф.В. Современные подходы к диагностике сочетанной дегенеративно-дистрофической патологии тазобедренного сустава и позвоночника. *Травматология и ортопедия России* 2014;4(74):16–26. [Khominec V.V., Kudyshev A.L., Shapovalov V.M., Miroevsky F.V. Modern approaches to diagnostics of combined degenerative hip and spine pathology. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* = *Traumatology and orthopedics of Russia* 2014;(4):16–26. (In Russ.)]. Кудяшев А.Л., Хоминец В.В., Шаповалов В.М. и др. Особенности хирургической тактики лечения пациентов с коксовертебральным синдромом. *Травматология и ортопедия России* 2017;23(1):122–43. [Kudyshev A.L., Khominec V.V., Shapovalov V.M. et al. Features of surgical tactics for patients with coxo-vertebral syndrome. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* = *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2017;23(1):122–43. (In Russ.)].
45. Кудяшев А.Л., Хоминец В.В., Шаповалов В.М., Мироевский Ф.В. Коксовертебральный синдром в комплексном лечении больных с сочетанием дегенеративно-дистрофической патологии тазобедренного сустава и позвоночника. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2015;2:76–82. [Kudyshev A.L., Khominec V.V., Shapovalov V.M., Miroevskiy F.V. Hip-spine syndrome and its significance in complex treatment of patients with combination of degenerative dystrophic pathology of hip joint and spine (literature review). *Zhurnal travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova* = *Journal of traumatology and orthopedics named N.N. Priorov* 2015;2:76–82. (In Russ.)].
46. Мясоедов А.А. Первичный коксартроз; ревматоидный артрит, подагра с поражением тазобедренных суставов; остеонекроз и кисты головки бедренной кости. Клинические рекомендации. СПб., 2013. 42 с. [Myasoedov A.A. Primary coxarthrosis; rheumatoid arthritis, gout with lesions of the hip joints; osteonecrosis and cysts of the femoral head. Clinical guidelines. St. Petersburg, 2013. 42 p. (In Russ.)].
47. Funayama K., Suzuki T., Irei O. Coxarthropathy and lumbago: hip-spine syndrome. *MB Orthop* 1989;15:85–93.
48. Wang W., Sun M., Xu Z. et al. The low back pain in patients with hip osteoarthritis: current knowledge on the diagnosis, mechanism and treatment outcome. *Ann Joint* 2016;1:9. DOI: 10.21037/aoj.2016.06.03.
49. McNamara M.J., Barrett K.G., Christie M.J., Spengler D.M. Lumbar Spinal Stenosis and Lower Extremity Arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8(3):273–7. PMID: 8326308. DOI: 10.1016/s0883-5403(06)80089-6.
50. Esola M.A., McClure P.W., Fitzgerald G.K. Analysis of lumbar spine and hip motion during forward bending in subjects with and without a history of low back pain. *Spine* 1996;21(1):71–8. PMID: 9122766. DOI: 10.1097/00007632-199601010-00017.
51. Matsuyama Y., Hasegawa Y., Yoshihara H. et al. Hip-spine syndrome: total sagittal alignment of the spine and clinical symptoms in patients with bilateral congenital hip dislocation. *Spine* 2004;29:2432–7. PMID: 15507807. DOI: 10.1097/01.brs.0000143671.67779.14.
52. Nakamura Y., Funayama K., Kita J. et al. Hip-spine syndrome: tracing of coxarthropathy and the relationship between the lumbar and sacral angles. *Sendai Red Cross Mtd J* 1996;5:73–6.
53. Yoshimoto H., Sato S., Masuda T. et al. Spinopelvic alignment in patients with osteoarthritis of the hip. *Spine* 2005;30(14):1650–7. PMID: 16025036. DOI: 10.1097/01.brs.0000169446.69758.f8.
54. Iwahara T., Takemitsu Y., Tokabe M. et al. Physical discussion and roentgenological investigation of degenerative lumbar kyphosis: focus on influence on pelvic inclination and hip joint. *Clin Orthop Surg* 1988;23:811–9.
55. Weiner M.T., Oakley P.A., Dennis A.K. et al. Increasing the cervical and lumbar lordosis is possible despite overt osteoarthritis and spinal stenosis using extension traction to relieve low back and leg pain in a 66-year-old surgical candidate: a CBP® case report. *J Phys Ther Sci* 2018;30(11):1364–9. PMID: 30464366. DOI: 10.1589/jpts.30.1364.
56. Centers for disease control and prevention. Osteoarthritis Fact Sheet. Available at: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/arthritis.htm>
57. Iidaka T., Muraki S., Akune T. et al. Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(1):117–23. PMID: 26241774. DOI: 10.1016/j.joca.2015.07.017.
58. Kinds M.B., Welsing P.M., Vignon E.P. et al. A systematic review of the association between radiographic and clinical osteoarthritis of hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(7):768–78. PMID: 21281726. DOI: 10.1016/j.joca.2011.01.015.
59. Martin R.L., Irrgang J.J., Sekiya J.K. The diagnostic accuracy of a clinical examination in determining intraarticular hip pain for potential hip arthroscopy candidates. *Arthroscopy* 2008;24:1013–8. PMID: 18760208. DOI: 10.1016/j.arthro.2008.04.075.
60. Suttle T.G., Lopez H.P., Schnitker D.E. et al. Development of a clinical prediction rule for diagnosing hip osteoarthritis in individuals with unilateral hip pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2008;38:542–50. PMID: 18758047. DOI: 10.2519/jospt.2008.2753.
61. Speers C.J., Bhogal G.S. Greater trochanteric pain syndrome: a review of diagnosis and management in general practice. *Br J Gen Pract* 2017;67(663):479–80. PMID: 28963433. DOI: 10.3399/bjgp17X693041.
62. Geisser M.E., Haig A.J., Tong H.C. et al. Spinal canal size and clinical symptoms among persons diagnosed with lumbar spinal stenosis. *Clin J Pain* 2007;23(9):780–5. PMID: 18075405. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31815349bf.
63. Haig A.J., Geisser M.E., Tong H.C. et al. Electromyographic and magnetic resonance imaging to predict lumbar stenosis, low-back pain, and no back symptoms. *J Bone Joint Surg* 2007;89(2):356–66. PMID: 17272451. DOI: 10.2106/JBJS.E.00704.
64. Сергеев А.В. Боль в нижней части спины: терапия с позиции доказательной медицины и новые возможности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2013;(3):78–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2346. [Sergeev A.V. Lower back pain: therapy in the context of evidence-based medicine and new possibilities. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics* 2013;(3):78–85. (In Russ.)].
65. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. М.: Медицинская литература, 2015. С. 33–53. [Bukup K. Clinical examination of bones, joints and muscles. Moscow: Medical Literature, 2015. Pp. 33–53 (In Russ.)].
66. Amin A.R., Abramson S.B. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10(3):263–8. PMID: 9608331. DOI: 10.1097/00002281-199805000-00018.
67. Geenen R., Overman C.L., Christensen R. et al. EULAR recommendations for

- the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):797–807. PMID: 29724726. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
68. Brooks P., Emery P., Evans J.F. et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(8):779–88. PMID: 10501435. DOI: 10.1093/rheumatology/38.8.779.
69. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(1):e0190798. PMID: 29320568. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.
70. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368(9549):1771–81. PMID: 17113426. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
71. Huang W., Tso T.K. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18(1):87–94. PMID: 28954205. DOI: 10.17305/bjbms.2017.2214.
72. Croom K.F., Siddiqui M.A. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs* 2009;69(11):1513–32. PMID: 19634927. DOI: 10.2165/00003495-200969110-00008.

Вклад авторов

A.A. Каргальцев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 M.A. Макаров: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, получение данных для анализа.

Authors's contributions

A.A. Kargaltsev: review of publications of the article's theme, writing the text of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 M.A. Makarov: review of publications of the article's theme, editing the text of the article, obtaining data for analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.11.2018. **Принята к публикации:** 24.12.2018.

Article received: 27.11.2018. **Accepted for publication:** 24.12.2018.