

toms and signs and douleur neuropathique 4 questions neuropathic pain screening tools in subjects with low back-related leg pain. *J Manipul Physiol Ther* 2012;35(3):196–202.

20. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tölle T.R. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Cur Med Res Opin* 2006;22:1911–20.

21. Scholz J., Mannion R.J., Hord D.E. et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6(4): e1000047. doi:10.1371/journal.pmed.1000047.

22. Smart K.M., Blake C.C., Doody C.C. et al. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with

low back (\pm leg) pain. *Man Ther* 2012;17:345–51.

23. Smith B.H., Torrance N., Ferguson J.A. et al. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 2012;12:29.

24. Torrance N., Ferguson A.J., Afolabi E. et al. Neuropathic pain in the community: More under-treated than refractory? *Pain* 2013;154:690–9.

25. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.

26. Moulin D.E., Clark A.J., Gilron I. et al. for the Canadian Pain Society. Pharmacological

management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12:13–21.

27. Attal N., Cruccu G., Haanpää M. et al. for the EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.

28. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. Available at: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Accessed March 24, 2009.

29. Cruccu G., Aziz T.Z., Garcia-Larrea L. et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.

В.В.Бадюкин

ГБОУ ДПО «РМАПО», Минздрава России, Москва

Терапия пролонгированными кристаллическими глюкокортикоидами заболеваний опорно-двигательного аппарата

Локальная терапия глюкокортикоидами (ГК) патологии опорно-двигательного аппарата является чрезвычайно важным компонентом комплексной программы лечения воспалительных и в меньшей степени дегенеративных заболеваний. Она на 5–10 дней уменьшает период госпитализации больных этого профиля, оказывает быстрое и мощное противовоспалительное действие и отличается предсказуемой эффективностью. Такая терапия характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, позволяет избежать развития серьезных побочных реакций на лечение ГК.

Ключевые слова: заболевания опорно-двигательного аппарата, пролонгированные кристаллические глюкокортикоиды.
Контакты: Владимир Васильевич Бадюкин vbadokin@yandex.ru

Locomotor therapy with extended-release crystalline glucocorticoids

V.V. Badokin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Topical glucocorticoid (GC) therapy for locomotor diseases is an extremely important component of a comprehensive program to treat inflammatory and, to a lesser extent, degenerative diseases. It reduces the time of hospitalization by 5–10 days in this category of patients, has a prompt and potent anti-inflammatory effect, and shows predictable efficiency. This therapy shows good tolerability and high safety and prevents serious adverse reactions to GC treatment.

Key words: locomotor diseases, extended-release crystalline glucocorticoids.

Contact: Vladimir Vasilyevich Badokin vbadokin@yandex.ru

Терапия глюкокортикоидами (ГК) наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — основа симптоматической противовоспалительной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата. ГК являются самыми мощными противовоспалительными средствами и препаратами выбора при многих патологических состояниях, когда необходимо быстро купировать или существенно уменьшить интенсивность боли, воспалительную активность, экс-

судативные явления в пораженных суставах и улучшить функциональную способность суставов и позвоночника [1].

Терапия ГК имеет различные варианты. Наиболее часто прибегают к системному применению ГК, которое в свою очередь также неоднородно и варьирует от ежедневного приема низких, средних или высоких доз до альтернирующего их применения, классической пульс-терапии или мини-пульс-терапии. Высокие дозы ГК (60–100 мг/сут) ис-

пользуют для подавления высокой воспалительной активности при дерматомиозите или системной красной волчанке, средние дозы (20–40 мг/сут) – при некоторых васкулитах, ревматоидном (РА) или псориатическом артрите, а низкие (до 10–15 мг/сут) – в качестве поддерживающей терапии, например при РА или других диффузных заболеваниях соединительной ткани. Классическая пульс-терапия метипредом применяется при тяжелом течении системной красной волчанки с быстро прогрессирующим люпус-нефритом или нейрولوпусом, аутоиммунных кризах различного происхождения, генерализованном ревматоидном васкулите, синдроме и болезни Шёгрена или синдроме «конского хвоста» у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Местное применение ГК в виде мазей, капель, аэрозолей и других форм практикуется прежде всего в дерматологии и офтальмологии, а также при многих ревматических заболеваниях, при которых поражение глаз, кожи или слизистых оболочек является проявлением системности воспалительного процесса. Большое значение придается внутрисуставному и периартикулярному введению ГК.

С терапией ГК связан значительный прогресс в лечении ревматических заболеваний. Она изменила течение и прогноз при многих ревматических заболеваниях, которые раньше казались безнадежными. Такая терапия способствует не только значительному снижению воспалительной активности и улучшению качества жизни, но и повышению выживаемости тяжело больных, а при некоторых заболеваниях, например ревматической полимиалгии, и полному выздоровлению.

В то же время лечение ГК сопряжено с многочисленными нежелательными явлениями и формированием «стероидной болезни» [2]. Все препараты этой группы активно влияют на белковый, углеводный, жировой и минеральный обмен. Это приводит к развитию артериальной гипертензии, дистрофии миокарда, недостаточности кровообращения, глюкокортикоидному остеопорозу. Нередко при их применении развиваются эрозивный гастрит или пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, амилоидоз, некрозы костей, эндокринологические нарушения (сахарный диабет, вторичная аменорея и синдром Кушинга), психические нарушения, поражение органа зрения (катаракта, глаукома). Частное, порой катастрофическое, нежелательное явление – инфекционные осложнения, которые обычно наблюдаются при длительной системной терапии ГК. При локальной терапии ГК также могут наблюдаться побочные реакции, но они возникают несравненно реже и бывают менее выраженными, чем при системной терапии.

Начало эры терапии ГК относится к 1948 г., когда Ph. Hench впервые применил кортизон у больной РА. Через 2 года Thonp ввел в коленный сустав больному с РА 10 мг кортизона, при этом был получен незначительный и кратковременный положительный эффект, который можно объяснить быстрой элиминацией ГК из полости пораженного сустава. Эффект препаратов этой группы прямо пропорционален длительности их пребывания в тканях сустава, прежде всего в синовиальной жидкости. Кристаллические формы ГК замедляют их элиминацию из полости сустава, что и приводит к нарастанию терапевтического действия. В 1951 г. J. Hollander и соавт. впервые применили для внутрисуставного введения кристаллическую суспензию гидрокортизон-ацетата и наблюдали выраженный противовоспалительный эффект [3].

Локальная терапия ГК используется при различных воспалительных ревматических заболеваниях [3, 4]. Первые позиции в этом ряду занимают РА, ювенильный РА и ювенильный хронический артрит, АС и другие спондилоартриты, острые микрокристаллические артриты (подагра, пирофосфатная артропатия). Существенно реже такая терапия применяется при диффузных заболеваниях соединительной ткани, артритах неуточненной этиологии (интермиттирующий гидрартроз, палиндромный ревматизм и т. д.). Кроме того, ГК как внутрисуставно, так и периартикулярно назначаются при остеоартрозе с явлениями реактивного (вторичного) артрита и разнообразных заболеваниях внесуставных мягких тканей.

Показания к локальной терапии ГК:

- воспалительный процесс в ограниченном числе суставов (моно-, олиго, полиартрит);
- ярко выраженный артрит 1–2 суставов у больного с умеренным полиартритом;
- воспалительный процесс в периартикулярных тканях;
- противопоказания к системному применению ГК;
- малая эффективность симптоммодифицирующих препаратов;
- снижение суточной дозы системных ГК;
- синдром отмены ГК.

При некоторых заболеваниях внутрисуставное введение ГК предпочтительнее их системного применения. Это относится прежде всего к спондилоартритам – большой группе заболеваний, ассоциированных с HLA-B27, в которую входят АС, псориатический артрит, реактивные артриты и поражение опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона и неспецифическом язвенном колите).

При спондилоартритах локальная терапия ГК более эффективная, чем системная, что можно объяснить наличием не столько синовита, сколько распространенной энтезопатии (энтезиты), причем как на периферии, так и в осевом скелете [5]. Кстати, при этих заболеваниях имеет место и низкая эффективность пульс-терапии сверхвысокими дозами метипреда. Выбор локальной терапии при спондилоартритах объясняется и другими факторами: ограниченным числом пораженных суставов, высокой местной воспалительной активностью, упорным артритом, рефрактерным к другим видам лечения, что является одним из показаний к такой терапии при любых заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Нередко при спондилоартритах приходится прибегать к периартикулярному введению ГК, что оправдано наличием выраженных энтезопатий, сопровождающихся дактилитами, талалгией и т. д.

Как известно, при остеоартрозе (ОА) показана только локальная терапия ГК. Хотя ОА рассматривается как основное дегенеративное заболевание суставов, для него характерно воспаление в тканях сустава, которое приводит к развитию рецидивирующего синовита, хондрита, остита и периартрита, проявляющегося, например, синдромом «гусиной лапки». Персистирующий воспалительный процесс в свою очередь способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных нарушений гилаинового хряща [6]. В настоящее время расщепляются молекулярные основы развития ОА. При этом заболевании наблюдается повышение экспрессии металлопротеиназ, включая коллагеназу и стромелизин, протеаз, ИЛ1, ИЛ6,

Таблица 1. ГК для внутривенного введения

Действие	Препарат	Доза	Характеристика
Длительное	Бетаметазона фосфат/бетаметазона дипропионат (дипроспан, флостерон)	2,5 мг+5 мг, ампулы 1 мл	Комбинированный препарат, содержащий быстро- и медленнорастворимую соли. Быстрый и длительный эффект. Вводится периартикулярно без осложнений
	Триамцинолона ацетонид (кеналог, трикорт)	40 мг, ампулы 1 мл	Фторсодержащий препарат. При повторном введении обычны системные эффекты. Нежелательно вводить периартикулярно
Средней длительности	Метилпреднизолона ацетат (метипред, депо-медрол)	40 мг, ампулы 1 мл	Уступает по длительности действия триамцинолону, но вызывает меньше побочных реакций
Короткое	Гидрокортизона ацетат	125 мг, флаконы 5 мл	Применяется при артикулярных поражениях, умеренном синовите. Нередко развивается местная реакция

фактора некроза опухоли (ФНО) α , циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и оксида азота. Эти изменения приводят к развитию воспаления в тканях сустава, прежде всего к синовиту, чем и объясняется целесообразность применения ГК при ОА.

Введение ГК при ОА должно проводиться только по строгим показаниям – при наличии вторичного артрита с выпотом в полость сустава. Это объясняется негативным влиянием ГК на метаболизм остеоартрозного хряща, что способствует его дегенерации, а также возможностью развития асептических некрозов костной ткани, прежде всего головки бедра или эпифизов костей коленного сустава, что наблюдается при многократном применении ГК.

Локальную терапию ГК часто используют при заболеваниях мягких тканей. ГК вводят в воспаленные бursы (киста Бейкера, субакромиально-поддельтовидная bursa, bursa в области задней поверхности локтевого сустава, bursa под ахилловым сухожилием, бурситы в области тазобедренного сустава). ГК используют при тендинитах и тендовагинитах (теносиновит дистальных отделов сухожилий сгибателей пальцев рук – «зашелкивающийся палец», тендинит ахиллова сухожилия, стенозирующий теносиновит длинного абдуктора и короткого сгибателя I пальца кисти – болезнь де Кервена, синдром карпального канала и др.). При заболеваниях мягких тканей не следует применять кеналог из-за его повреждающего действия на сухожильные структуры [7].

Положительным свойством локальной стероидной терапии является возможность снизить суточную потребность в системных ГК, что подчас не удается осуществить другими методами. Нередко это единственный способ предупредить развитие синдрома отмены или купировать его развернутую картину.

ГК для внутрисуставного введения должны соответствовать следующим требованиям: давать выраженный противовоспалительный эффект при введении небольших доз и малом объеме, оказывать пролонгированное действие (оставаться в полости сустава не менее 7 дней), иметь небольшой спектр системных проявлений и стабильное качество (предсказуемость результата). К сожалению, этим требованиям соответствуют не все инъекционные ГК. Необходимо следовать общепринятым рекомендациям по определению дозы ГК, которая зависит от размера сустава, при этом содержащее 1 ампулы соответствует 1 дозе. В крупные суставы (коленный, плечевой) вводится 1 целая доза, в

средние (локтевые, голеностопные, лучезапястные) – 1/2 дозы и в мелкие суставы (межфаланговые, пястно- и плюснефаланговые – 1/4–1/5 дозы [8].

Пролонгированные ГК классифицируются по длительности действия. К препаратам длительного действия относятся дипроспан, флостерон и кеналог, средней длительности действия – метипред и депо-медрол и короткого действия – гидрокортизон. (табл. 1). Противовоспалительная активность препаратов обычно прямо пропорциональна продолжительности их действия. Так, наибольшая эффективность наблюдается у дипроспана, флостерона и кеналога и наименьшая – у гидрокортизона.

При терапии пролонгированными ГК следует учитывать рекомендации относительно кратности внутрисуставного введения. Кратность введения во многом определяется эффективностью предыдущей дозы. Инъекции длительно действующих препаратов в один и тот же сустав проводят раз в 1–2 мес, среднедействующих – раз в 2–3 нед и короткодействующих – раз в 5–7 дней. Недопустима курсовая терапия пролонгированными стероидными гормонами. Если после 2 инъекций не получен явный противовоспалительный эффект, следует искать причину такого явления. Это может быть септический артрит или иная причина, непосредственно не связанная с активностью синовита.

Врачи должны быть хорошо осведомлены о возможных осложнениях локальной внутрисуставной и периартикулярной терапии ГК, как и об абсолютных и относительных противопоказаниях к ее проведению [8]. К абсолютным противопоказаниям относятся инфекционный артрит или инфекция околосуставных мягких тканей, а также другие инфекционные заболевания, патологическая кровоточивость (эндогенная или индуцированная приемом лекарств), выраженная костная деструкция и хондромалиция и, конечно, отсутствие воспалительного процесса в тканях сустава. Относительные противопоказания включают: асептический некроз кости, выраженный остеопороз, выраженную деформацию сустава, фиброзный анкилоз. Относительным противопоказанием является и неэффективность предыдущих внутрисуставных инъекций [7], при этом следует выяснить ее причины. Во всяком случае повторное введение дипроспана или другого кристаллического ГК всегда дает отчетливый терапевтический эффект при асептическом артрите. Чтобы избежать возможных осложнений, внутрисус-

тавное введение ГК необходимо проводить по строгим показаниям с соблюдением правил асептики и антисептики.

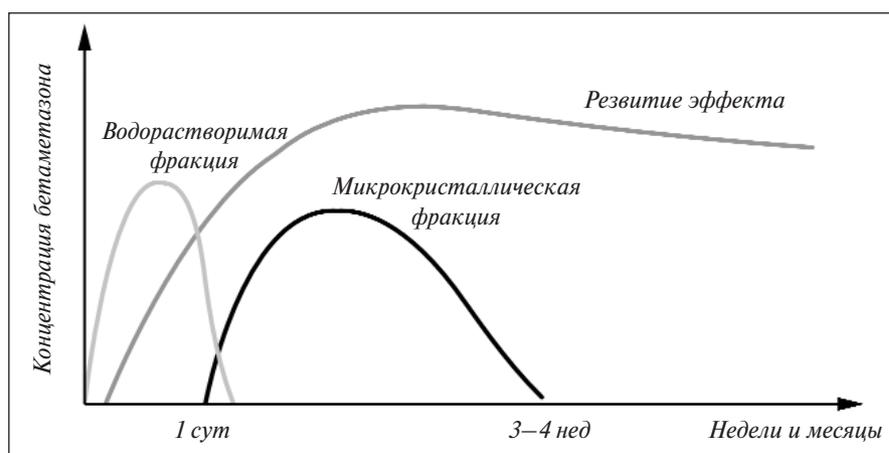
Одним из инъекционных ГК с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности является дипроспан, который отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам для внутрисуставной или периартикулярной терапии [8]. Это пролонгированный двухкомпонентный ГК, в состав которого входят бетаметазона натрия фосфат (2 мг) и бетаметазона дипропионат (5 мг). Бетаметазона натрия фосфат – быстрорастворимая соль, что обеспечивает быстрое (через 20–40 мин после введения) начало действия дипроспана, в то время как бетаметазона дипропионат – микрокристаллическая медленно растворимая соль, что способствует поддержанию продолжительного противовоспалительного эффекта в течение 4 нед и более (см. рисунок).

Особенностью дипроспана являются и малые размеры его кристаллов (5,3 мкм). Они в 3 раза меньше, чем у кеналога, и в 5 раз меньше, чем у депо-медрола. Малые размеры кристаллов этого ГК обеспечивают возможность использовать его интра- и периартикулярно, не вызывая кристаллического синовита или местнодистрофических реакций в виде очагов депигментации, атрофии кожи и мышц, липодистрофии (табл.2) [3]. В то же время дипроспан обладает наиболее мощным противовоспалительным эффектом по сравнению с другими ГК пролонгированного действия. В частности, он мощнее кортизона в 33 раза и метилпреднизолона в 5,33 раза. Препарат характеризуется стойким и предсказуемым эффектом. Через 7 дней после введения дипроспана у 24% больных РА наблюдается полное купирование боли в целевом суставе, у 55% – значительное улучшение и у 21% – умеренное.

Интересно мнение пациентов о сравнительной эффективности дипроспана и кеналога. По их оценке, дипроспан оказался эффективнее кеналога в 55% случаев и имел равную эффективность с кеналогом в 18%. Только 27% больных отметили, что кеналог по эффективности превосходит дипроспан.

При использовании любых ГК необходимо учитывать степень их системной безопасности. Этот показатель рассчитывается как отношение пороговой дозы ГК, необходимой для развития синдрома Кушинга (в мг), к противовоспалительной дозе (в мг). Согласно данным R. Plaue и P. Hinz [9], такое отношение оказалось наибольшим у дипроспана (2,6), наименьшим у гидрокортизона (1,3) и было одинаковым у метилпредна и триамцинолона (1,6). Эти данные свидетельствуют о том, что дипроспан характеризуется наиболее высокой степенью системной безопасности среди инъекционных ГК.

В настоящее время появилась новая лекарственная форма дипроспана – одноразовый шприц, предварительно



Механизм действия дипроспана

Таблица 2. Профиль безопасности пролонгированных ГК при локальном введении

Препарат	Местнодистрофическое действие	Микрокристаллические реакции	Системное побочное действие
Триамцинолон	+	+	+
Метилпреднизолон	–	+	±
Гидрокортизон	–	+	±
Дипроспан	–	–	±

заполненный 1 мл суспензии. Шприцевая форма обладает рядом преимуществ, в частности она удобна для использования. Благодаря наличию уже готового к применению предварительно заполненного шприца сокращается время на подготовку к манипуляции, кроме того шприц имеет конус Люэра, который обеспечивает плотную фиксацию иглы. При использовании такой лекарственной формы существенно снижается риск развития инфекционных осложнений. Шприцы комплектуются 2 иглами с силиконовым покрытием и атравматической заточкой, что снижает травматизацию тканей при проведении манипуляции. Цилиндр шприца изготовлен из специального сополимера полипропилена, обеспечивающего кристальную прозрачность и повышенную эластичность корпуса, что позволяет четко определить емкость шприца и объем раствора. Безлатексный, полностью синтетический поршень исключает возможность развития латексной аллергии как у медицинского персонала, так и у пациента. Особенность шприца – апиrogenность и нетоксичность.

Таким образом, локальная терапия ГК ревматических заболеваний – чрезвычайно важный компонент комплексной программы лечения воспалительных и в меньшей степени дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Она на 5–10 дней сокращает время госпитализации больных, оказывает быстрое и мощное противовоспалительное действие и обладает предсказуемой эффективностью. Такая терапия характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, а также позволяет избежать серьезных побочных реакций, связанных со стероидной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003;507 с.
2. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
3. Dixon A. Local injection therapy in rheumatic diseases. EULAR bulletin monograph series. Basle:Eular Publishers, 1983;181 p.
4. Загородний Н.В. Внутрисуставная и периартикулярная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. М:Изд-во Российского университета дружбы народов, 2001;48 с.
5. Бадюкин В.В. Рациональная терапия идиопатического анкилозирующего спондилоартрита. Леч врач 2005;4:14–8.
6. Бадюкин В.В. Новые возможности терапии остеоартроза: комбинированная форма мелоксикама и хондроитина сульфата. РМЖ 2013;3:139–43.
7. Бельский А.Г. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов в ревматологии. М.:РМАПО, 1997;89 с.
8. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. МЗ РФ, Методические указания №2001/25. М.:2001;12 с.
9. Plaupe R., Hinz P. Gelenkinfection nach intraartikularer Corticosteroidtherapie. Arch orthop Unfall-Chir 1969;67:101–13.

М.И. Корешкина

Центр лечения головной боли клиники «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

Современные аспекты диагностики и лечения мигрени

Мигрень, по данным ВОЗ (Global Burden of Disease Study, 2010), признана 3-м (14,4%) по распространенности заболеванием в мире среди мужчин и женщин. В Российской Федерации в популяционном исследовании мигрень выявлена в 20,8% случаев. В диагностике мигрени большую роль играют анкеты, шкалы нетрудоспособности, дневники головной боли, использование которых помогает пациенту и врачу понять характер, интенсивность и частоту приступов головной боли, выявить провоцирующие факторы и оценить результаты лечения. Для получения лучших результатов при купировании приступов мигрени используется стратифицированный подход, в соответствии с которым терапия первой линии определяется в зависимости от интенсивности симптомов мигрени (выраженности головной боли и сопутствующих симптомов, в том числе снижения трудоспособности). Купирование приступа мигрени с помощью элетриптана в дозе 40 мг оказалось высокоэффективным в отношении не только уменьшения интенсивности головной боли и сопутствующих симптомов в течение 1-го часа после приема препарата, но и быстрого восстановления работоспособности.

Ключевые слова: мигрень, триптаны, элетриптан.

Контакты: Марина Игоревна Корешкина Koreshkina-MI@avaclinic.ru

Current aspect of the diagnosis and management of migraine

M.I. Koreshkina

Scandinavia Clinic, Pain Management Center; ООО TAVA-PETERY, Saint Petersburg

According to the WHO data from the Global Burden of Disease Study 2010, migraine is recognized to be third (14.4%) in its worldwide prevalence among men and women. In the Russian Federation, a population-based study has revealed migraine in 20.8% of cases. Questionnaires, disability scales, and headache diaries, the use of which helps a patient and a physician understand the nature, intensity, and frequency of headache attacks, to identify predisposing factors, and to assess treatment results, play a large role in the diagnosis of migraine. The stratified approach where which first-line therapy is determined depending on the intensity of migraine symptoms (the magnitude of headache and concomitant symptoms, including diminished working capacity) is applied to obtain better results in relieving migraine attacks. A migraine attack relieved with eletriptan 40 mg has proved to be highly effective in not only reducing the intensity of headache and concomitant symptoms within an hour after the intake of the drug, but also in promptly restoring the working capacity.

Key words: migraine, triptans, eletriptan.

Contact: Marina Igorevna Koreshkina Koreshkina-MI@avaclinic.ru

Головная боль является наиболее частой жалобой: каждый хотя бы однажды ее испытывал, около 10% взрослых периодически ее страдают, 3% имеют хроническую головную боль [1]. Одной из важнейших форм головной боли является мигрень. По заключению ВОЗ, в 2000 г. мигрень была на 19-м месте как причина нетрудоспособности в мире у мужчин и женщин и на 12-м месте у женщин [2–4].

По новым данным ВОЗ (2010 г.), головная боль напряжения (ГБН) и мигрень признаны 2-м и 3-м заболеваниями по распространенности в мире среди мужчин и женщин; мигрень заняла 7-е место (из 289 заболеваний) среди специфических причин нетрудоспособности и вошла в 10 первых расстройств, вызывающих нетрудоспособность в 14 из 21 регионах мира, преимущественно в развитых странах [5].