

Межрегиональная общественная организация
«Российское общество по изучению боли»

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Том 20

www.painrussia.ru

1'2022

«Российский журнал боли» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 2002 году

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ), Scopus.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329
Факс: +7(495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы: +7(495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7(495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329, +7(499) 248-5222
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Зав. редакцией: Л.Н. Афанасьева

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.Л. Калужник
Корректор: Е.М. Кулыгина

Решением президиума ВАК РФ журнал включен
в перечень периодических изданий, рекомендованных
для публикации работ соискателей ученых степеней.
Все права защищены. Ни одна часть этого издания
не может быть занесена в память компьютера либо
воспроизведена любым способом без предварительного
письменного разрешения издателя.
Рукописи и иллюстрации не возвращаются.
За содержание рекламных публикаций ответственность
несет рекламодатель.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по
надзору за соблюдением законодательства в сфере мас-
совых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-4182 от 30
августа 2010 г.

Подписной индекс по каталогу «Почты России» — ПМ046

Формат 60×90 1/8; тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. . Заказ . Подписано в печать
Отпечатано в

Кукушкин Михаил Львович (главный редактор) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Яхно Николай Николаевич (председатель редакционного совета) — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», президент Российского общества по изучению боли, Москва
Абузарова Гузель Рафаиловна — д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) имени П.А. Герцена, Москва
Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург
Балазин Виктор Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета, вице-президент Российского общества по изучению боли, Ростов-на-Дону
Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор Института клинической неврологии и реабилитационной медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета, директор Института вертеброневрологии и мануальной медицины, Владивосток
Бухасира Дилье (Didier Bouhassira) — профессор Центра изучения и лечения боли Университета Версаль Сен-Квентин, Франция
Вельтишев Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств Московского НИИ психиатрии — филиал ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
Давыдов Олег Сергеевич (ответственный секретарь) — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Древалев Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва
Евзиков Григорий Юльевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва
Еременко Александр Анатольевич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Загорюлько Олег Иванович — д.м.н., профессор, руководитель Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва
Крупина Наталья Александровна — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Курушина Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета
Майчук Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва
Мельдеева Людмила Анатольевна (ответств. секретарь) — д.м.н., главный научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Моро Андре (André Mouraux), профессор Института нейронаук, Научная группа исследования боли, Брюссель, Бельгия
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва
Никола Владимир Владимирович — д.м.н., зав. отделением общей реанимации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», Москва
Новиков Георгий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», Москва
Овечкин Алексей Михайлович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва
Перлов Сергей Сергеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва
Плаки Леон (Leon Plaghki), почетный профессор Католического Университета Лёвина, Лёвин, Бельгия
Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезболивания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва
Стрোক Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва
Табеева Поэзия Рафкатовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Президент Российского общества по изучению головной боли, Москва
Хабиров Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, Казань
Чуруканов Максим Валерьевич (ответственный секретарь) — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», старший научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», член Правления Европейской федерации боли EFIC, Москва
Шпроков Василий Афанасьевич — д.м.н., профессор, заведующий научным отделом «Неврологическая клиника» ФБУН «Екатеринбургский медицинский — научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий», Екатеринбург
Экклестон Кристофер (Christopher Eccleston) — профессор, директор Центра изучения боли, Университет Бата, Великобритания

Russian Association for the Study of Pain
MEDIA SPHERA Publishing House

RUSSIAN JOURNAL OF PAIN

ROSSIJSKY ZHURNAL BOLI

www.painrussia.ru

Vol. 20

1'2022

Russian Journal of Pain is quarterly
peer-reviewed journal. It was established in 2002 and
is published by MEDIA SPHERA Publishing House

Articles published in The Russian Journal of Pain
are indexed in the following international databases
of references and abstracts: Russian Science Citation
Index — RSCI, Scopus.



FUNDAMENTAL AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

EDITORIAL BOARD

Mikhail L. Kukushkin (Editor-in-Chief) — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Nikolay N. Yakhno (Chairman of the Editorial Board) — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Research Department of Neurology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), President of the Russian Society for Pain Study, Moscow, Russia

Alexander V. Amelin — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Neurology of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pain Pharmacology of the A.V. Waldman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, Russia

Guzel R. Abuzarova — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Center Palliative Care for Cancer Patients, Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia

Victor A. Balyazin — PhD, Doctor of Medicine, professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Vice-President of the Russian Society for the Study of Pain, Rostov-on-Don, Russia

Anatoly F. Belyaev — PhD, Doctor of Medicine, professor, Pacific State Medical University, professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine; Primorsky Institute of Vertebrology and Manual Medicine, Director, Vladivostok, Russia

Didier Bouhassira — Professor, Center for the study and treatment of pain, the University of Versailles Saint-Quentin, Paris, France

Dmitry Y. Veltyshev — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Stress Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia

Oleg S. Davydov (Executive Secretary) — Ph.D, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Oleg N. Dreval — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow, Russia

Grigory Yu. Evzikov — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander A. Eremenko — PhD, Doctor of Medicine, professor, Corr. member of RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Department of Cardio-Intensive Care and Intensive Therapy of the B.V. Petrovsky Russian State Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Oleg I. Zagorulko — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

Andrey E. Karateev — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculoskeletal Diseases V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Olga V. Kurushina — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics of the Volgograd State Medical University

Natalia A. Krupina — PhD, Doctor of Biology, Principal Investigator, Laboratory of General Pathology of Nervous System, The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Elena Y. Maychuk — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Lyudmila A. Medvedeva (executive secretary) — PhD, Doctor of Medicine, Principal Investigator, Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

André Mouraux — professor, Institute of Neuroscience, Scientific Group Pain Research, Brussels, Belgium

Evgeniy L. Nasonov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor of the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Vladimir V. Nikoda — PhD, Doctor of Medicine, Department of General Resuscitation, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

Georgiy A. Novikov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Palliative Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, President of the All-Russian Public Movement «Medicine for Quality of Life», Moscow, Russia

Alexey M. Ovechkin — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey S. Pertsov — PhD, Doctor of Medicine, Corr. member of RAS, Professor, Director of the P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Medical Faculty of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Leon Plaghki — Emeritus Professor, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

Solomon A. Rabinovich — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Anesthesia in Dentistry of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

Igor A. Strokov — PhD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gyuzal R. Tabeeva — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), President of the Russian Society for the Study of Headache, Moscow, Russia

Farit A. Khabirov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Chair of Vertebrology and Manual Therapy of the Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Maksim V. Churyukanov (executive secretary) — PhD, EPD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), member of the Board of the European Federation of Pain EFIC, Moscow, Russia

Vasily A. Shirokov — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific Department "Neurological Clinic, Ekaterinburg Medical-Scientific Center for the Prevention and Protection of Health of Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia

Christopher Eccleston — Professor, Director of the Center for Pain Study, University of Bath, Bath, U

MEDIA SPHERA Publishing House

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
Website: www.mediasphera.ru

Correspondence:

MEDIA SPHERA
P.O. Box 54, Moscow 127238, Russia
Advertising: +7 (495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription: +7 (495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru

Managing editor: L.N. Afanasieva

The Russian Journal of Pain is on the official List of leading peer-reviewed scientific journals and publications produced in the Russian Federation and commended by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the publication of the primary results of dissertation research for Candidate of Sciences and Doctor of Sciences degrees.

Only manuscripts complying with the explicit instructions to authors will be accepted for publication. In submitting an article to the Editorial Board, authors agree to the journal's Terms of Service. The instructions to authors and the Terms of Service agreement can be viewed on the journal's website: www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all of the contents or materials published in the Russian Journal of Preventive Medicine in any form without the written permission of MEDIA SPHERA Publishing House is prohibited.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Е. Барулин, О.В. Курушина, Черноволенко Е.П.*
Биомеханика и боль у молодых 5
- Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Проскураков К.В., Бердникова А.В.*
Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при неспецифической боли в шее, сочетающейся с головными болями 12
- Лихачев С.А., Миронов С.А.*
Результаты лечения миофасциального болевого синдрома с помощью аппаратно-пунктурной противоболевой терапии. 21
- Санькова М.В., Николенко В.Н.*
Выявление признаков дисплазии соединительной ткани как один из факторов профилактики формирования хронического болевого синдрома в посттравматическом периоде 27
- Амелин А.В., Балязин В.А., Давыдов О.С., Зырянов С.К., Киселев Д.В., Курушина О.В., Медведева Л.А., Терещенко Н.М., Широков В.А., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н.*
Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника 33

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Путилина М.В., Петрикеева А.Е., Арискина И.Е.*
Боль в спине, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 42

ОБЗОРЫ

- Маневич Т.М.*
Кишечная микробиота, боль, деменция. 48
- Торшин И.Ю., Громова О.А.*
О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆ и В₁₂ 56
- Широков В.А., Новикова А.В.*
О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике 65
- Чурюканов М.В.*
Циклобензаприн в лечении скелетно-мышечной боли. 71

ORIGINAL ARTICLES

Barulin A.E., Kurushina O.V., Chernovolenko E.P.
Biomechanics and pain in young people5

Bakhtadze M.A., Kukushkin M.L., Filatova E.G., Latysheva N.V., Proskuryakov K.V., Berdnikova A.V.
Russian language version of the Central Sensitization Inventory: A study of validity and reliability
in nonspecific neck pain, accompanied by headaches 12

Likhachev S.A., Mironov S.A.
Results of treatment of myofascial pain syndrome using apparatus-punctural anti-pain therapy.21

Sankova M.V., Nikolenko V.N.
Identifying connective tissue dysplasia signs as one of the factors in the prevention of chronic pain syndrome
formation in the post-traumatic period27

*Amelin A.V., Balyazjn V.A., Davydov O.S., Zyryanov S.K., Kiselev D.V., Kurushina O.V., Medvedeva L.A.,
Tereshchenko N.M., Shirokov V.A., Kukushkin M.L., Yakhno N.N.*
Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy
and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief33

CASE REPORTS

Putilina M.V., Petrikeeva A.E., Ariskina I.E.
Back pain associated with a new coronavirus infection COVID-1942

REVIEWS

Manevich T.M.
Intestinal microbiota, pain, dementia48

Torshin I.Yu., Gromova O.A.
Neurological functions and synergism of vitamins B1, B6 and B1256

Shirokov V.A., Novikova A.V.
The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice.65

Churyukanov M.V.
Cyclobenzaprine in the treatment of musculoskeletal pain.71

Биомеханика и боль у молодых

© А.Е. БАРУЛИН, О.В. КУРУШИНА, Е.П. ЧЕРНОВОЛЕНКО

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить особенности болевых проявлений, двигательного стереотипа, психоэмоционального статуса, дыхательной сферы и вегетативной нервной системы у лиц молодого возраста для выявления группы риска развития обострения дорсопатии.

Материал и методы. С помощью оригинальной методики тестирования двигательного стереотипа человека из общей группы молодых лиц ($n=918$) в возрасте 18–35 лет сформированы две исследуемые группы: группа риска (мужчин — 42, женщин — 62), включающая лиц с признаками дорсопатии преимущественно грудного отдела позвоночника и дыхательными нарушениями, и группа контроля (мужчин — 46, женщин — 60), состоящая из здоровых лиц. В обеих группах проводили вертеброневрологический осмотр, оценку психоэмоционального и вегетативного статуса, исследование дыхательного цикла. Достоверность различий показателей между группами определяли по t -критерию Стьюдента.

Результаты. В группе риска биомеханические изменения (асимметрия осанки, сколиотическая деформация, функциональная разница в длине ног) регистрировались в среднем на 42% чаще, чем в группе контроля. Смещение общего центра тяжести позвоночника отмечено у 90 и 23% лиц группы риска и группы контроля соответственно. В группе риска отмечается дисфункция преимущественно грудного региона позвоночника (59% случаев), что сочетается с включением вспомогательной мускулатуры в акт дыхания и изменениями показателей дыхательного цикла (укорочением длительности фаз вдоха и выдоха) по сравнению с нормальными показателями здоровых лиц. Такие изменения отмечены на фоне симпатикотонии в виде тенденции к повышению соотношения LF/HF по данным кардиоинтервалографии, а также более высокого общего балла по вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна в группе риска при сохранении вегетативного баланса в контрольной группе. Анализ психоэмоционального статуса выявил также преобладание слабовыраженных тревожно-фобических проявлений у лиц группы риска по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

Заключение. Биомеханические перестройки у молодых лиц двигательного стереотипа в сочетании с психоэмоциональными изменениями, дыхательной и вегетативной дисфункцией могут рассматриваться в качестве донозологических признаков дорсопатии.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине, дорсопатия, неоптимальная статика и динамика, дыхательный паттерн, вегетативный дисбаланс.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барулин А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Черноволенко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0001-6517-9062>

Автор, ответственный за переписку: Барулин Александр Евгеньевич — e-mail: barulin23@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Барулин А.Е., Курушина О.В., Черноволенко Е.П. Биомеханика и боль у молодых. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):5–11.

<https://doi.org/10.17116/pain2022200115>

Biomechanics and pain in young people

© А.Е. BARULIN, O.V. KURUSHINA, E.P. CHERNOVOLENKO

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the features of the pain signs, motor stereotype, psycho-emotional status, the respiratory system and the autonomic nervous system in young people to identify the risk group for the development of dorsopathies.

Material and methods. 2 study groups were formed from the general group of young people ($n=918$) at the age of 18–35 years using the original method of the person's motor stereotype testing: the risk group (42 men and 62 women), including people with signs of dorsopathy, predominantly of the thoracic spine and respiratory disorders, and a control group (46 men and 60 women), with healthy individuals. In both groups, a physical examination of the spine, an assessment of the psycho-emotional and the autonomic nervous system status, and a study of the respiratory cycle were carried out. The significance of differences in indicators between groups was determined by the Student's t -test.

Results. Biomechanical changes (body posture asymmetry, scoliosis, functional leg length discrepancies) were recorded on average 42% more often in the risk group than in the control group. The displacement of the spine center of gravity was observed in 90% and 23% of people in the risk and control groups, respectively. In the risk group, dysfunction of the thoracic spine was noted predominantly (59% of cases), which was combined with the activation of auxiliary breathing muscles and changes in the respiratory cycle parameters (reduce of inhalation and exhalation steps duration) in comparison with the normal parameters of healthy individuals. These changes were noted in persons with sympathicotonia as a tendency to the LF/HF ratio increase according to cardio-intervalography data, as well as a higher total score on the A.M. Wayne's questionnaire for identifying signs of autonomic changes

by in the risk group while the autonomic balance is maintained in the control group. Also, analysis of the psycho-emotional status revealed the predominance of mild anxiety disorders in the risk group compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. In young people the frequent occurrence of the motor stereotype biomechanical changes in combination with psycho-emotional, respiratory and autonomic dysfunction can be considered as prenosological signs of dorsopathy.

Keywords: nonspecific back pain, dorsopathy, suboptimal statics and dynamics, respiratory pattern, autonomic imbalance.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Barulin A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Chernovolenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0001-6517-9062>

Corresponding author: Barulin A.E. — e-mail: barulin23@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Barulin AE, Kurushina OV, Chernovolenko EP. Biomechanics and pain in young people. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):5–11.

(In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022200115>

Введение

В современном мире болевые синдромы различной локализации находятся на первом месте среди остальных причин снижения трудоспособности, и с этим связаны и финансовые расходы государства [1, 2]. Согласно результатам различных эпидемиологических исследований распространенность болевых синдромов различной локализации варьирует в пределах 40–80%. При этом на долю неспецифических болевых синдромов приходится до 89% пациентов, обратившихся за медицинской помощью. Среди них у 20% трудоспособных лиц происходит формирование хронических болевых синдромов, а у 30% — развитие обострений уже в первый год заболевания. Часто первые эпизоды алгий появляются в возрасте 20–30 лет при отсутствии структурных и дегенеративных изменений в позвоночнике [3, 4]. Причиной неспецифического характера болей являются различные статодинамические перестройки двигательного стереотипа, формирующиеся под действием таких провоцирующих факторов, как длительные статические и динамические физические нагрузки, хронический стресс, избыточный вес, гиподинамия. Эти факторы зачастую неразрывно связаны с профессиональной деятельностью и социально-бытовыми условиями пациентов, рентными установками, что способствует хронизации болей [5, 6]. Согласно литературным данным, изменения в локомоторной сфере могут сочетаться с психоэмоциональными, дыхательными и вегетативными нарушениями, что указывает на наличие структурно-функциональной взаимосвязи данных систем при формировании неспецифических дорсопатий [7, 8].

Лечебные мероприятия, как правило, сводятся к купированию болевого синдрома без диагностики причины алгий. На начальных стадиях перестройки в локомоторной сфере носят главным образом функциональный характер и, соответственно, могут быть полностью скорректированы при своевременном лечении [9, 10]. Терапевтические мероприятия должны носить комплексный характер с применением преимущественно немедикаментозных реабилитационных методик (мануальной терапии, лечебной физкультуры, биологической обратной связи, физиотерапии, иглорефлексотерапии и др.) с коррекцией психоэмоционального статуса пациента, дыхательных и вегетативных нарушений. Ввиду вышеизложенного в настоящее время актуальным является проведение комплексной донозоло-

гической диагностики неспецифических болевых синдромов в области спины с дальнейшей своевременной их коррекцией [11, 12].

Цель работы — комплексная оценка болевых проявлений, двигательного стереотипа, психоэмоционального статуса, дыхательной сферы и вегетативной нервной системы (ВНС) у лиц молодого возраста для выявления группы риска развития обострения дорсопатии.

Материал и методы

На этапе верификации оригинального скринингового метода «Донозологическая система прогнозирования риска развития дорсопатии и ее неврологических проявлений» обследованы 918 молодых лиц в возрасте 18–35 лет для формирования способа анкетирования и создания системы вертеброневрологического скрининга (ВС). Полученный исследовательский инструмент может быть использован для оценки биомеханических составляющих двигательного стереотипа человека с помощью картографии и визуально-оптического анализа (ВОА), что было закреплено Свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ №2012618316 от 14.09.2012. По результатам использования ВС отобраны две группы: группа риска и группа контроля. Группу риска составили 104 человека (мужчин — 42, женщин — 62) с донозологическими признаками формирования дорсопатии и дисфункции преимущественно грудного отдела позвоночника, сочетающимися с такими дыхательными симптомами, как периодические ощущения нехватки воздуха, скованности в области грудной клетки и наличия «тоскливых вздохов». Группа контроля включает 106 человек (мужчин — 46, женщин — 60), имеющих нормальные показатели по результатам тестирования. Лицам обеих групп в дальнейшем проводилось клиничко-неврологическое обследование в сочетании с анализом индивидуальных медицинских карт студентов для исключения какой-либо другой органической и соматической причины биомеханических и дыхательных нарушений. Психоэмоциональный статус респондентов оценивался с помощью тестов ММРІ (Minnesota Multiphasic Personality Inventory — Миннесотский многоаспектный личностный опросник), Спилбергера и опросника Бека. Состояние ВНС оценивалось по данным вопросника для выявления признаков вегетативных

Таблица 1. Показатели характеристик личности обследуемых по данным ММПИ ($M \pm m$)Table 1. Indicators of personality characteristics of participants according to MMPI ($M \pm m$)

Шкала ММПИ	Группа риска, $n=104$	Группа контроля, $n=106$
Ложь (L)	44,8±0,78	42,9±0,81
Достоверность (F)	61,3±0,89	59,2±0,84
Коррекция (K)	50,3±0,51	52,0±0,79
Ипохондрия (Hs)	67,4±0,75*	62,6±0,63
Депрессия (D)	72,0±0,79*	61,4±0,43
Истерия (Hy)	65,7±0,71	63,7±0,49
Психопатия (Pd)	61,2±0,58	60,5±0,73
Мужественность/женственность (Mf)	62,0±0,69	61,1±0,48
Паранойя (Pa)	55,8±0,67	53,9±0,64
Психастения (Pt)	69,1±0,79*	61,1±0,56
Шизофрения (Sc)	56,9±0,76	57,1±0,54
Гипомания (Ma)	61,1±0,81	64,0±0,51
Социальная интроверсия (Si)	51,8±0,63	51,0±0,71

Примечание. * — различия между группами риска и контроля статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. * — differences between risk and control groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2. Показатели реактивной и личностной тревожности обследуемых лиц согласно тесту Спилберга

Table 2. Indicators of reactive and personal anxiety of participants according to the Spielberger test

Показатель	Группа риска, $n=104$	Группа контроля, $n=106$
Реактивная тревожность	36,2±0,78*	33,1±0,73
Личностная тревожность	38,1±0,39*	33,8±0,53

Примечание. * — различия между группами риска и контроля статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. * — differences between risk and control groups are statistically significant ($p < 0.05$).

изменений (А.М. Вейн, 1991) и показателям кардиоинтервалографии (КИГ) (ЧСС, LF, HF, LF/HF), полученным на программно-аппаратном комплексе «ВНС-Спектр» (Россия). Для объективизации дыхательной функции использовался компьютерный программно-аппаратный комплекс «ДиаТреК-М». Фиксировались различные показатели дыхательного цикла: длительность вдоха, выдоха, дыхательной паузы, всего цикла, инспираторный и экспираторный коэффициенты (распределение ВолГМУ №34-2002 от 25.10.2002). Состояние позвоночника и паравerteбральных тканей изучалось по данным вертеброневрологического осмотра, включающего оценку симметричности границ регионов позвоночника, регионального постурального мышечного дисбаланса, выраженности сколиотической деформации, наличия функциональных блоков (ФБ) в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0. Достоверность различий показателей между группами определяли по t -критерию Стьюдента, а уровень значимости различий (p) принимался равным 0,05.

В первую очередь исследовали психоэмоциональный статус студентов обеих групп. Результаты опросника ММПИ по всем шкалам в контрольной группе находились в пределах нормы (45—65 Т-баллов). В группе риска зафиксировано повышение значения относительно верхней границы нормы по шкалам невротической триады — «ипохондрия», «истерия», «психастения» в среднем до 67,4 Т-баллов и по шкале «депрессия» до 72,0 Т-баллов (табл. 1). Данные изменения в группе риска свидетельствуют о наличии в структуре личности слабовыраженных тревожно-фобических проявлений, вероятно, конституциональной природы за счет недостаточности физических

и психических ресурсов. О преобладании тревожных проявлений у лиц группы риска говорят также и данные теста Спилберга. Суммарный балл по шкалам реактивной и личностной тревожности в группе риска достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (табл. 2).

Результаты

Анализ вертеброневрологических показателей выявил достоверное преобладание значений по всем составляющим в группе риска по сравнению с группой контроля. Так, функциональное блокирование в шейном, грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника в среднем наблюдается у 62,5% обследуемых группы риска, что на 47,8% выше среднего значения в контрольной группе. При этом в группе риска на каждом уровне данные изменения сопровождалось наличием мышечно-тонических проявлений — в среднем у 48% лиц от числа респондентов этой группы. Сравнительный анализ показал, что частота встречаемости таких изменений в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника у лиц мужского и женского пола в обеих группах существенно не отличается. Функциональные блоки в грудном регионе позвоночника несколько чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, что объясняется наличием «синдрома дамской застежки». В группе риска кинетическая дисфункция грудных ПДС выявлена более чем в 65% случаев всех биомеханических нарушений, она проявляется вышеописанными дыхательными феноменами (ощущением периодической нехватки воздуха и др.), а также нефизиологическим «распространением дыхательной волны». Эти изменения расцениваются как гипервентиляционные признаки неорганической природы. Локально-мышечные

Таблица 3. Вертеброневрологические показатели в группах риска и контроля, абс/%

Table 3. Vertebral neurological indicators in risk and control groups, abs/%

Функциональное нарушение	Группа риска, n=104	Группа контроля, n=106
Триггерные зоны:		
шейный отдел позвоночника	35/33,6	8/7,5
грудной отдел позвоночника	20/19,3	5/4,8
пояснично-крестцовый отдел позвоночника	26/25,0	8/7,5
Нарушение симметрии осанки	65/62,6	15/14,1
Кососкрученный таз	59/56,7	12/11,5
Кинетическая дисфункция грудных ПДС	61/58,7	19/17,9
Функциональные блоки:		
шейный отдел позвоночника	67/64,6	18/16,7
грудной отдел позвоночника	59/56,7	12/11,3
пояснично-крестцовый отдел позвоночника	69/66,3	17/16,0
Функциональное укорочение нижней конечности	50/48,1	4/3,3

Таблица 4. Частота встречаемости отклонения вертикальных биомеханических показателей у лиц групп риска и контроля, абс/%

Table 4. The occurrence frequency of vertical biomechanical parameters deviations in persons of risk and control groups, abs/%

Регион	Вертикальные показатели							
	Группа риска, n=104				Группа контроля, n=106			
	Фронтальная ось		Сагиттальная ось		Фронтальная ось		Сагиттальная ось	
	смещение влево	смещение вправо	смещение вентрально	смещение дорсально	смещение влево	смещение вправо	смещение вентрально	смещение дорсально
Общий центр тяжести	31/29,8	49/47,1	77/74,0	11/10,6	8/7,5	5/4,7	13/12,3	5/4,7
Центр тяжести шейного отдела	26/25	78/75	73/70,2	16/15,4	5/4,7	11/10,4	11/10,4	5/4,7
Центр тяжести грудного отдела	26/25	31/29,8	42/40,4	62/59,6	11/10,4	11/10,4	16/15,1	13/12,3
Центр тяжести пояснично-крестцового отдела	42/40,4	52/50	83/79,8	21/20,2	11/10,4	16/15,1	21/19,8	5/4,7
Центр тяжести нижних конечностей	31/29,8	36/34,6	83/79,8	10/9,6	5/4,7	8/7,5	16/15,1	6/5,7

Примечание. Угол отклонения считался более 4°.

Note. The deflection angle was considered more than 4°.

уплотнения (триггерные зоны) также чаще встречаются у лиц группы риска по сравнению с контрольной группой — в среднем по всем отделам позвоночника в 26 и 9,9% случаев соответственно. Значение данного показателя не различается среди лиц мужского и женского пола, только у мужчин частота встречаемости триггерных пунктов увеличивается с возрастом (табл. 3).

Результаты вертеброневрологического осмотра выявили нарушение осанки более чем у половины обследуемых группы риска (в 62,6% случаев), тогда как в группе контроля большинство лиц имели нормальную осанку (в 86% случаев). В группе риска С-деформация позвоночника регистрировалась на 32,7% чаще S-деформации. Также в группе риска на фоне сколиотической деформации у 56,7% лиц были описаны различные патологические формы таза: чаще кривой таз — в 40,4% случаев, реже скрученный и кососкрученный таз — в 4,8 и 11,5% случаев соответственно. Функциональная разница длины ног определена почти у половины обследуемых группы риска (в 48,1% случаев) и только у 4 человек группы контроля (табл. 3).

По данным ВОА выявлены отклонения общего центра тяжести (ОЦТ) и центра тяжести (ЦТ) отдельных регионов (вертикальные показатели) и изменения параллельности границ регионов (горизонтальные показатели). В целом отклонения от оптимального двигательного паттерна чаще определяются у лиц группы риска, чем в группе контроля. Так, смещение ОЦТ у лиц группы риска наблюдается в 89,4% случаев, преимущественно вентрально в сагиттальной плоскости (74%) и вправо во фронтальной плоскости (47,1%). Отдельно в каждом регионе позвоночника и нижних конечностях также прослеживается тенденция к отклонению ЦТ вентрально и вправо — в среднем у 70,3 и 49,3% обследуемых соответственно. Таким образом, данные изменения ЦТ способствуют формированию двигательного стереотипа «остановленного падения тела», что вызывает статическую перегрузку отдельных регионов позвоночника с целью удержания равновесия и пролонгацию болевых синдромов различной локализации. При этом в контрольной группе отмечаются более низкие значения (табл. 4).

Таблица 5. Частота встречаемости отклонения вертикальных биомеханических показателей у лиц групп риска и контроля, абс/%
Table 5. The occurrence frequency of vertical biomechanical parameters deviations in persons of risk and control groups, abs/%

Регион	Горизонтальные показатели							
	Группа риска, n=104				Группа контроля, n=106			
	Фронтальная ось		Сагиттальная ось		Фронтальная ось		Сагиттальная ось	
	смещение влево	смещение вправо	смещение вентрально	смещение дорсально	смещение влево	смещение вправо	смещение вентрально	смещение дорсально
Шейный отдел	63,5/29,8	19/18,3	74/71,2	11/10,6	8/7,5	6/5,7	11/10,4	3/2,8
Грудной отдел	58/55,8	27/26,0	52/50	33/31,7	7/6,6	7/6,6	5/4,7	9/8,5
Пояснично-крестцовый отдел	73/70,2	12/11,6	75/72,1	10/9,6	10/9,4	4/3,8	10/9,4	4/3,8

Примечание. Угол отклонения считался более 4°.

Note. The deflection angle was considered more than 4°.

Таблица 6. Показатели дыхательного цикла у лиц групп риска и контроля, M±m

Table 6. Indicators of the respiratory cycle in persons of risk and control groups, M±m

Исследуемый показатель	Группа риска, n=104	Группа контроля, n=106
Частота дыхания, с	16,8±1,12*	13,25±1,15
Длительность вдоха, с	1,60±0,062*	2,01±0,074
Длительность выдоха, с	1,80±0,069*	2,31±0,072
Длительность дыхательной паузы, с	0,4±0,021	0,4±0,018
Инспираторный коэффициент	0,42±0,018	0,42±0,032
Экспираторный коэффициент	0,47±0,024	0,49±0,034
Амплитуда экскурсии грудной клетки, у.е.	124,3±12,4*	147,9±11,6

Примечание. * — различия между группами риска и контроля статистически достоверны ($p<0,05$).

Note. * — differences between risk and control groups are statistically significant ($p<0.05$).

При анализе горизонтальных показателей в разных регионах позвоночника в группе риска также отмечаются более высокие показатели угла отклонения по сравнению с данными группы контроля. В группе риска одинаково часто отмечается формирование открытого угла вентрально и латерофлексионное отклонение влево (в среднем в 67% случаев) по сравнению с контрольной группой (в среднем в 8,5% случаев). Средняя степень отклонений (в градусах) от нормы показателя «параллельность границ различных регионов» составила $7,4\pm 0,49^\circ$. Во фронтальной плоскости наибольшее отклонение фиксируется по биоартикулярной и биакромиальной линиям, в сагиттальной плоскости — по затылочно-скуловой и биспинальной линиям. Данные показатели указывают на наличие постурального дисбаланса между укороченными (расположенными в месте сближения границ регионов) и расслабленными (расположенными в месте удаления границ регионов) мышцами (**табл. 5**).

Ввиду частой встречаемости у исследуемых изменений в ПДС грудного региона позвоночника были изучены показатели дыхательной системы. Статистически достоверные отличия в двух группах отмечены практически по всем параметрам ($p<0,05$). Так, частота дыхательных движений в обеих группах находится в границах нормальных значений, в группе риска значение данного показателя на 3,5 дыхательных движения в минуту выше, чем в группе контроля. Длительность фаз вдоха и выдоха в группе риска в среднем на 0,46 с ниже, чем в группе контроля, а по длительности дыхательной паузы обе группы сопоставимы. При этом соотношение вдоха и выдоха в обеих группах соответствует нормальному значению. В то же время у 74,5% респондентов группы риска выявлена четкая зависимость между наличием дисфункций в грудных ПДС и включением в акт дыхания вспомогательной мускулатуры (лест-

ничных, трапециевидных мышц и малой грудной мышцы), что сопровождается изменением респираторных показателей, в том числе более низкой амплитудой экскурсии грудной клетки, чем в группе контроля ($p<0,05$) (**табл. 6**).

Общее представление о состоянии ВНС обследуемых получали по данным вопросника для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна. Результаты вопросника не имеют значимых различий между группами, а суммарный балл варьирует в пределах 11–43 баллов, что в целом только подтверждает наличие вегетативной дисфункции. О балансе симпатического и парасимпатического отделов ВНС судили по параметрам КИГ. Так, значения ЧСС и АД сопоставимы в обеих группах. В группе риска отмечено более высокое соотношение LF/HF ($1,42\pm 0,15$), чем в группе контроля, свидетельствующее о симпатикотонии (**табл. 7**). Кроме того, наличие дермографизма, гипергидроза, эмоциональной лабильности и других вегетативных изменений у лиц группы риска также говорит в пользу преобладания симпатических влияний. В группе контроля соотношение LF/HF составило $1,11\pm 0,15$, что указывает на состояние вегетативного баланса. Симпатическое преобладание может быть обусловлено, с одной стороны, активацией симпатических волокон корешков спинного мозга на фоне длительно существующего мышечного дисбаланса, с другой стороны, перестройка дыхательного стереотипа через систему блуждающего нерва снижает активность парасимпатического контура.

Заключение

Таким образом, данные вертеброневрологического осмотра и визуально-оптического анализа четко

Таблица 7. Вегетативные и гемодинамические показатели у лиц групп риска и контроля ($M \pm m$)Table 7. Autonomic and hemodynamic parameters in persons of risk and control groups ($M \pm m$)

Изучаемый показатель	Группа риска, n=104	Группа контроля, n=106
ЧСС, мин	83,1±2,8	83,8±2,3
САД, мм рт.ст.	116,3±2,9	113,9±2,3
ДАД, мм рт.ст.	79,0±1,5	77,8±2,1
LF, н.е.	59,8±3,90*	39,8±3,55
HF, н.е.	42,1±4,27*	59,9±4,97
LF/HF	1,42±0,15*	1,11±0,15

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; LF — низкочастотные колебания; HF — высокочастотные колебания. * — различия между группами риска и контроля статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. ЧСС — heart rate; САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; LF — low frequency; HF — high frequency.* — differences between risk and control groups are statistically significant ($p < 0.05$).

указывают на более высокую частоту встречаемости нарушения осанки, признаков неоптимальной статики и различных биомеханических нарушений у лиц группы риска, чем у лиц группы контроля. Высокая распространенность патологических перестроек двигательного стереотипа у лиц молодого возраста, вероятно, обусловлена современными условиями жизни (длительными статическими нагрузками, вынужденными позами, повышенным стрессогенным фоном). Пролонгация данных изменений может приводить к мышечному дисбалансу и появлению функциональных, а затем и стойких компрессионно-ишемических состояний со стороны нервной системы. Соответственно, представленные выше биомеханические маркеры могут рассматриваться в качестве донозологических признаков неврологических проявлений дорсопатии. Также прослеживается частая сочетаемость изменений в позвоночно-двигательных сегментах грудного региона позвоночника с перестрой-

кой дыхательного стереотипа, которая, в свою очередь, может влиять на выраженность вегетативных проявлений. Все это говорит о необходимости применения комплексного подхода к донозологической диагностике и коррекции дорсопатии у лиц молодого возраста. Актуальным является включение в образовательные программы различных школ боли, в работу кабинетов боли системы, включающей комплекс мероприятий по выявлению и коррекции вертеброневрологических предикторов дорсопатий, а также связанных с ними возможных перестроек дыхательного паттерна, вегетативных и психоэмоциональных нарушений. Ввиду того, что вышеописанные нарушения носят функциональный характер, рекомендуется применение преимущественно немедикаментозных методик коррекции [13, 14].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Angst F, Angst J, Ajdacic-Gross V, Aeschlimann A, Rössler W. Epidemiology of back pain in young and middle-aged adults: a longitudinal population cohort survey from age 27–50 years. *Psychosomatics*. 2017;58(6):604–613.
- Загорюлько О.И., Медведева Л.А., Кукушкин М.Л. Междисциплинарный подход в изучении и лечении боли. *Российский журнал боли*. 2021;19(2):42–46.
Zagorulkov OI, Medvedeva LA, Kukushkin ML. Interdisciplinary approach in research and treatment of pain. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(2):42–46. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/pain20211902142>
- Becker VA, Childress MA. Nonspecific low back pain and return to work. *Am Fam Physician*. 2019;100(11):697–703. PMID: 31790184.
- Курушина О.В., Барулин А.Е. Гендерные особенности болевых установок пациентов с хроническими алгическими расстройствами. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011;22(39):322–323.
Kurushina OV, Barulin AE. Gendernye osobennosti boleivykh ustanovok patsientov s khronicheskimi algicheskimi rasstrojstvami. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2011;22(39):322–323. (In Russ.).
- Барулин А.Е., Мозарова О.А., Черноволенко Е.П. Клинико-физиологическое прогнозирование развития неспондилогенных дорсопатий у лиц молодого возраста с синдромом психосоциальной дезадаптации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(2):394–399.
Barulin AE, Mozharova OA, Chernovolenko EP. Clinico-physiological prediction of nonspondilogenic dorsopathy in young adults with the syndrome of psycho-social dysadaptation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(2):394–399. (In Russ.).
- Reith W. Nichtspezifische Kreuzschmerzen und Chronifizierung [Nonspecific low back pain and chronification]. *Radiologe*. 2020;60(2):117–122. (In German). PMID: 31970425.
<https://doi.org/10.1007/s00117-019-00636-7>
- Барулин А.Е., Матохина Н.В., Черноволенко Е.П. Дорсалгии: болевые установки и эмоциональный статус пациентов. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4(36):30–32.
Barulin AE, Matokhina NV, Chernovolenko EP. Dorsalgii: bolevye ustanovki i jemocional'nyj status pacientov. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2012;4(36):30–32. (In Russ.).
- Kurushina OV, Barulin AE, Karpov SM, Chernovolenko EP. Effects of BFB-therapy on respiratory dysfunction and asthenia in patients with Parkinson's disease. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):500–502.
- Баринев А.Н., Рожков Д.О., Махинов К.А. Лечение неспецифической боли в спине. *ПМЖ*. 2017;21:1553–1560.
Barinov AN, Rozhkov DO, Makhinov KA. Treatment of nonspecific back pain. *RMZh*. 2017;21:1553–1560. (In Russ.).
- Бородулина И.В., Супонова Н.А., Бадалов Н.Г. Неспецифическая боль в спине: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии. *ПМЖ*. 2016;25:1699–1704.
Borodulina IV, Suponeva NA, Badalov NG. Nonspecific back pain: clinical pathogenic features and therapeutic modalities. *RMZh*. 2016;25:1699–1704. (In Russ.).
- Барулин А.Е., Курушина О.В., Думцев В.В. Современные подходы к терапии хронической тазовой боли. *ПМЖ*. 2016;24(13):847–851.
Barulin AE, Kurushina OV, Dumtsev VV. Current approaches to management of chronic pelvic pain. *RMZh*. 2016;24(13):847–851.
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенко Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2019;1:58–63.
Kurushina OV, Barulin AE, Chernovolenko EP. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Medical Council*. 2019;1:58–63. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>

13. Russo M, Deckers K, Eldabe S, Kiesel K, Gilligan C, Vieceli J, Crosby P. Muscle control and non-specific chronic low back pain. *Neuromodulation*. 2018;21(1):1-9. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29230905; PMCID: PMC5814909. <https://doi.org/10.1111/ner.12738>
14. Fuss I, Angst F, Lehmann S, Michel BA, Aeschlimann A. Prognostic factors for pain relief and functional improvement in chronic pain after inpatient rehabilitation. *Clin J Pain*. 2014;30(4):279-285.

Поступила 24.11.2021

Received 24.11.2021

Принята к печати 11.01.2022

Accepted 11.01.2022

Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при неспецифической боли в шее, сочетающейся с головными болями

© М.А. БАХТАДЗЕ^{1, 2}, М.Л. КУКУШКИН³, Е.Г. ФИЛАТОВА^{4, 5}, Н.В. ЛАТЫШЕВА^{4, 5}, К.В. ПРОСКУРЯКОВ², А.В. БЕРДНИКОВА⁵

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

²ГБУЗ Москвы «Центр мануальной терапии ДЗМ», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

⁵Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Валидизация опросника для оценки центральной сенситизации (ОЦС) при неспецифической боли в шее, сочетающейся с головными болями, — мигренью, головной болью напряжения и цервикогенной головной болью.

Материал и методы. С участием 37 пациентов с неспецифической болью в шее и 167 пациентов с болью в шее, сочетающейся с эпизодическими и хроническими головными болями, — мигренью и головной болью напряжения, проведена оценка психометрических свойств русскоязычной версии ОЦС, таких как конструктивная валидность, конвергентная валидность, надежность «тест — ретест». Проведен факторный анализ ОЦС.

Результаты. Валидизированная версия обладает хорошей внутренней согласованностью (α Кронбаха = 0,88) и надежностью «тест — ретест» (коэффициент внутриклассовой корреляции $ICC_{2,1}$ для абсолютного согласия = 0,91). Коэффициент корреляции r Спирмена при оценке корреляции ОЦС с Госпитальной шкалой тревоги и депрессии: для субшкалы «Тревога» $r=0,57$, для субшкалы «Депрессия» $r_s=0,56$ при $p<0,05$. Факторный анализ выявил однофакторную структуру опросника. «Эффектов пола и потолка» выявлено не было. Разница между группами «боль в шее» (32 балла) и «боль в шее, сопровождающаяся хроническими головными болями» (45 баллов) составила по ОЦС 13 баллов. Минимальные клинически значимые изменения составили 10 баллов.

Вывод. В группе пациентов с неспецифической болью в шее, сочетающейся с эпизодическими и хроническими головными болями, валидизированная русскоязычная версия ОЦС обладает хорошими психометрическими свойствами. Необходимы дальнейшие исследования для оценки других психометрических свойств опросника.

Ключевые слова: синдромы центральной сенситивности, дисфункциональные болевые синдромы, центральная сенситизация, мигрень, головная боль напряжения, боль в шее.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

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

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

Проскуряков К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4351-0505>

Бердникова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

Автор, ответственный за переписку: Бахтадзе Максим Альбертович — e-mail: bmaksb@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Проскуряков К. В., Бердникова А.В. Русскоязычная версия Опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при хронической неспецифической боли в шее, сочетающейся с головными болями. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):12–20. <https://doi.org/10.17116/pain20222001112>

Russian language version of the Central Sensitization Inventory: A study of validity and reliability in nonspecific neck pain, accompanied by headaches

© М.А. BAKHTADZE^{1, 2}, М.Л. KUKUSHKIN³, Е.Г. FILATOVA⁴, Н.В. LATYSHEVA⁴, К.В. PROSKURYAKOV², А.В. BERDNIKOVA⁵

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

²Center for Manual Therapy, Moscow, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁵Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. Validation of the Central Sensitization Inventory (CSI) in nonspecific neck pain, accompanied by headaches — migraine, tension type headache, and cervicogenic headache.

Material and methods. With the participation of 37 patients with nonspecific neck pain and 167 patients with neck pain, accompanied by episodic and chronic headaches — migraine and tension headache, the psychometric properties of the Russian language version of the Central Sensitization Inventory were evaluated, such as constructive validity, convergent validity, test-retest reliability. Factor analyses were performed.

Results. Validated Russian language version showed good internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.88$), test-retest reliability ($ICC_{2,1}$ for absolute agreement = 0.91). Convergent validity with the Hospital anxiety and depression scale: Spearman's correlation coefficient $r=0.57$ for anxiety and $r=0.56$ for depression subscales at $p<0.05$. Factor analyses revealed 1-factor structure of the questionnaire. No «floor or ceiling effects» were found. Russian version can distinguish between neck pain group and neck pain, accompanied by headaches group (32 vs 45 points of total score). Minimal clinical detectable changes (MDC) = 10 points.

Conclusion. In the group of patients with nonspecific neck pain, accompanied by headaches — migraine and tension type headache, validated Russian language version of the Central Sensitization Inventory showed good psychometric properties. Further research are needed for evaluation another psychometric properties.

Keywords: central sensitivity syndromes, central sensitization, migraine, tension type headache.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

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

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

Proskuryakov K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4351-0505>

Berdnikova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

Corresponding author: Bakhtadze M.A. — e-mail: bmaksb@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Filatova EG, Latysheva NV, Proskuryakov KV, Berdnikova AV. Russian language version of the Central Sensitization Inventory: A study of validity and reliability in nonspecific neck pain, accompanied by headaches. *Russian journal of pain.* 2022;20(1):12–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022200112>

Актуальность

На протяжении нескольких десятилетий внимание специалистов привлекает группа гетерогенных хронических болевых синдромов (таких как фибромиалгия, мигрень, синдром раздраженного кишечника, головная боль напряжения), возникновение которых нельзя объяснить соматическими заболеваниями или повреждением нервной системы [1]. В англоязычной литературе благодаря работам американского ревматолога Мухаммада Юнуса за этой группой синдромов закрепилось название «синдромы центральной чувствительности» (от *англ.* central sensitivity syndromes), поскольку их объединяет повышенная чувствительность центральной нервной системы (ЦНС) к различным, в том числе и неболевым, стимулам [1–9].

Несомненно, что нарушение многих функций ЦНС — концентрации, внимания, памяти, эмоций, сна, восприятия, свойственное синдромам центральной чувствительности, в сочетании с нарушением ощущения боли дает основание определить их как *дисфункциональные болевые синдромы* [10–12]. При дисфункциональных болевых синдромах возбуждение афферентной ноцицептивной системы может происходить опосредованно. При этом свет, звук, запахи, эмоции, то есть обычные стимулы, могут активировать ноцицепторы и запускать механизмы периферической и центральной чувствительности (ЦС) [11]. В клинической практике эти синдромы проявляются соответствующими жалобами. Пациенты испытывают постоянные боли в различных частях тела, им трудно сосредоточиться, они рассеяны, забывчивы, у них нарушается сон, нередко эти жалобы сочетаются с вегетативными и аффективными нарушениями в виде тревоги и депрессии. На этом

фоне пациентам становится трудно заниматься обычной деятельностью, у них появляется потребность в посторонней помощи, возникает катастрофизация боли, формируется поведение избегания различных действий, в том числе боязнь двигательной активности. Все это угнетает пациентов и способствует снижению адаптации к обычным физическим, психологическим и социальным нагрузкам.

В помощь практикующим специалистам для быстрого выявления болевых синдромов были разработаны различные опросники. К скрининговым болезнью-специфичным опросникам можно отнести опросники для выявления фибромиалгии (FiRST) и мигрени (ID-Migraine^M) [13–15]. Каждый из них содержит минимальное количество ключевых утверждений (6 и 3 соответственно), характеризующих фибромиалгию и мигрень.

К опросникам общего типа можно отнести Опросник для оценки центральной чувствительности (ОЦС), в названии которого отражена связь синдромов центральной чувствительности с патофизиологическим механизмом, лежащим в их основе, а именно с центральной чувствительностью [2, 4, 16–21]. ОЦС, по замыслу авторов, задуман как «скрининговый инструмент, помогающий клиницистам идентифицировать пациентов с ключевыми симптомами, ассоциированными с центральной чувствительностью, и оценивать степень выраженности этих симптомов количественно» [4, 22].

Поскольку ОЦС задуман как опросник общего типа, он сконструирован так, чтобы выявлять симптомы центральной чувствительности при широком спектре дисфункциональных болевых синдромов — при интерстициальном цистите, фибромиалгии, синдроме хронической усталости, мигрени, головной боли напряжения (ГБН), синдроме множественной гиперчувствительности, дисфункции

височно-нижнечелюстного сустава, синдроме раздраженного кишечника, синдроме беспокойных ног, синдроме хронической тазовой боли и др. [4]. Заполняя опросник, пациенты отмечают симптомы, беспокоящие их в течение длительного времени, а не только на момент посещения врача. Это помогает врачу своевременно выявить максимальное число коморбидных дисфункциональных синдромов и правильно определить тактику лечения.

Психометрические свойства опросников общего типа, в том числе и ОЦС, могут зависеть от свойств исследуемой группы. Поэтому важно изучить психометрические свойства ОЦС в различных относительно гомогенных группах пациентов с дисфункциональными болевыми синдромами, в частности, с хроническими головными болями (ГБ) — мигренью, ГБН и цервикогенной головной болью (ЦГБ) [4, 23, 24]. Эти формы ГБ, особенно ГБН и мигрень, достаточно широко распространены в популяции. Также они часто сочетаются с неспецифической болью в шее. Так, например, преваленс боли в шее при мигрени составляет 76,2%; при ГБН — 88,4%; а при их сочетании — 89,3% [25]. С одной стороны, неспецифическая боль в шее, являясь одним из триггеров мигрени, может способствовать ее хронизации [24—29]. С другой стороны, приступ мигрени может начинаться с боли в шее, не имеющей отношения к патологии структур шейного отдела позвоночника (ШОП) и сопряженных с ним мягких тканей [24, 25].

ЦС играет важную роль в патогенезе хронических ГБ, в частности, мигрени и ГБН [12, 16—19, 22, 25]. Кроме того, в недавнем (2021) исследовании было показано, что экспериментальный протокол, основанный на применении медленно повторяющейся вызванной боли (от *англ.* slowly repeated evoked pain — SREP), может быть маркером ЦС и при эпизодической мигрени [30]. Также при эпизодической мигрени общий балл по ОЦС выше, чем у здоровых добровольцев, не страдающих ГБ [31]. В связи с этим валидизация русскоязычной версии ОЦС в группах пациентов с ГБ представляется актуальной. Это позволит применять валидизированный опросник как в практической работе, так и в научных исследованиях.

Цель исследования — оценить психометрические свойства русскоязычной версии опросника для оценки центральной сенситизации в группе пациентов с неспецифической болью в шее, сочетающейся с головными болями, — мигренью и головной болью напряжения.

Материал и методы

Объект исследования

Группы пациентов сформированы в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и диагностическими критериями Международной классификации головных болей (МКГБ, 3-е издание) [32]. В 1-ю группу включены пациенты с неспецифической болью в шее (код М54.2 по МКБ-10), не сопровождающейся ГБ. Во 2-ю и 3-ю группы включены пациенты с неспецифической болью в шее, сочетающейся с головными болями — мигренью и ГБН. При этом критерием включения во 2-ю группу были эпизодические ГБ, в 3-ю группу — хронические ГБ.

ГБ расценивали как хронические, когда приступы ГБ продолжались ≥ 15 дней в месяц на протяжении >3 мес (см. раздел 1.3 МКГБ) [32]. ГБ расценивали как эпизодические,

когда приступы ГБ у хронических пациентов продолжались <15 дней в месяц (см. разделы 2.1 и 2.2 МКГБ) [32].

Группы сформированы из пациентов в возрасте от 18 до 25 лет, подписавших информированное добровольное согласие.

Критерии исключения из исследования: 1) боль в шее, сопровождающаяся симптомами радикулопатии или невропатии; 2) боль в шее, обусловленная специфическими причинами, такими как травма, ревматоидный артрит, метастазы опухоли и т.п. В исследуемые группы не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, органическими заболеваниями нервной системы, деменцией, выраженными психическими нарушениями, а также пациентов моложе 18 лет и старше 65 лет.

Опросники

Опросник для оценки центральной сенситизации

Опросник состоит из двух частей — А и Б. В часть А включено 25 утверждений, отражающих нарушение различных общих (сон) и специфических (концентрация, память, эмоции и др.) функций организма, относящихся к его различным системам (нервной, скелетно-мышечной, урогенитальной и др.). Эти утверждения составляют 25 разделов опросника. Для каждого вопроса есть 5 вариантов ответа: никогда (0 баллов), редко (1 балл), иногда (2 балла), часто (3 балла), всегда (4 балла). Пациенту предлагают ответить на каждое из утверждений, выбирая один, наиболее подходящий вариант ответа. Баллы суммируют и вычисляют общий балл. Тяжесть феномена ЦС оценивают по общему баллу следующим образом: ЦС субклиническая — 0—29 баллов, легкая — 30—39 баллов, умеренная — 40—49 баллов, сильная — 50—59 баллов, экстремальная — 60—100 баллов [4].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Шкала предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у стационарных пациентов. В нее включено 14 утверждений, составляющих 2 субшкалы — А (от *англ.* Anxiety — тревога) и D (от *англ.* Depression — депрессия). Каждая субшкала содержит по 7 утверждений; для каждого утверждения предусмотрено по 4 варианта ответа. Каждому варианту ответа присваивают соответствующий балл от 0 до 4. После подсчета общего балла по каждой из субшкал результаты интерпретируют: норма — 0—7 баллов, субклинически выраженная тревога/депрессия — 8—10 баллов, клинически выраженная тревога/депрессия — 11 баллов и более.

Содержательная валидность

Содержательная валидность показывает, насколько разделы опросника соответствуют его концепции. Чтобы избежать ошибочной интерпретации названия опросника, необходимо помнить о том, что он не оценивает ЦС непосредственно, но позволяет количественно оценить степень выраженности симптомов, свойственных хроническим дисфункциональным болевым синдромам [4].

Внутренняя согласованность

Для оценки внутренней согласованности рассчитывали коэффициенты α Кронбаха и межпунктовой

корреляции как для всего опросника, так и для каждого фактора, выявленного в результате факторного анализа. Значения α Кронбаха интерпретировали следующим образом: $0,6 < \alpha < 0,7$ — значение сомнительное, $0,7 < \alpha < 0,8$ — значение достаточное, $0,8 < \alpha < 0,9$ — значение хорошее, $\alpha > 0,9$ — значение очень хорошее. Оптимальный показатель межпунктовой корреляции не превышает значения 0,5 (оптимальный — 0,35, удовлетворительный диапазон — 0,2–0,5).

Ретестовая надежность

Для оценки ретестовой надежности рассчитывали внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC) при 95% доверительном интервале (95% CI). В качестве модели выбрали двусторонний дисперсионный анализ, в качестве типа внутриклассового коэффициента корреляции — тип $ICC_{2,1}$, в качестве определения для коэффициента — $ICC_{2,1}$ для «абсолютного согласия». Значение $ICC_{2,1}$ интерпретировали так: корреляция умеренная — 0,50–0,77, корреляция хорошая — 0,75–0,90, корреляция отличная — $>0,90$. Интервал между первым и вторым заполнением опросника составлял от 2 до 5 дней. При оценке надежности «тест — ретест» учитывали показатели только тех пациентов, чье состояние за этот интервал времени не изменилось.

Факторный анализ

При проведении факторного анализа применяли три метода: 1) выделения главных компонент; 2) каменной осыпи; 3) максимального правдоподобия [33–35]. Предположив наличие корреляции между выделенными факторами ОЦС, применили косоугольное вращение (промакс). Выявленный фактор должен был удовлетворять следующим трем условиям: 1) точку перегиба можно легко определить на графике методом каменной осыпи; 2) собственное значение фактора >1 ; 3) фактор должен объяснять $>10\%$ дисперсии [34, 35].

Интервалы для интерпретации факторных нагрузок были следующими: нагрузка слабая — 0,32–0,44, нагрузка умеренная — 0,45–0,54, нагрузка хорошая — 0,55–0,62, нагрузка очень хорошая — 0,63–0,70, нагрузка отличная — $>0,71$. Значение факторной нагрузки = 0,40 определили как точку отсечения [36, 37].

Минимальные выявляемые изменения

Минимальные выявляемые изменения (minimal detectible changes — MDC) вычисляли по формуле $MDC = SEM \times \sqrt{2} \times 1,96$, где SEM — стандартная ошибка измерения (standard error of measurement — SEM), 1,96 — коэффициент для 95% доверительного интервала. Стандартная ошибка измерения представляет собой индекс надежности, указывающий на степень вариабельности значений, получаемых от измерения к измерению [37]. SEM вычисляли по формуле $SEM = Sd / \sqrt{2}$, где Sd — стандартное отклонение разницы значений общего балла по ОЦС, полученных методом «тест — ретест».

«Эффект пола и потолка»

Для оценки «эффекта пола и потолка» рассчитывали процент ответов с минимальным и максимальным значе-

нием для каждого утверждения ОЦС. «Эффект пола и потолка» присутствует в тех случаях, когда ответ с минимальным («эффект пола») или максимальным («эффект потолка») значением выбирают более 15% респондентов [37].

Конвергентная валидность

Конвергентная валидность — это степень «схождения» результатов измерения уровня сенситизации по ОЦС с результатами измерения по другим опросникам — Индексу ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (NDI-RU), Второй сокращенной форме Макгилловского болевого опросника (SF-MPQ-2), Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Конвергентную валидность оценивали по значениям коэффициента корреляции Пирсона r (при $p < 0,05$). Значения r Пирсона интерпретировали следующим образом: корреляция высокая при $r \geq 0,5$, корреляция умеренная при $r = 0,3–0,5$, корреляция низкая при $r < 0,3$ [38].

Степень ограничения жизнедеятельности по NDI-RU в 1-й группе легкая, во 2-й и 3-й группах умеренная. В 1-й группе степень ограничения жизнедеятельности достоверно ниже по сравнению со 2-й и 3-й группами.

Результаты

Всего в исследовании приняли участие 204 пациента (173 женщины и 31 мужчина; средний возраст $38,4 \pm 10,5$ года). Длительность заболевания составила в среднем $6,2 \pm 5,9$ года (от 3 мес до 30 лет). Большинство исследуемых — работающие (62,3%) женщины (84,4%) с высшим (68,3%) или средним специальным (23,8%) образованием.

Вся выборка разделена на три группы: пациенты с неспецифической болью в шее, не сопровождающейся ГБ, составили 1-ю группу; пациенты с неспецифической болью в шее в сочетании с эпизодическими ГБ (ЭГБ) составили 2-ю группу; пациенты с хроническими ГБ составили 3-ю группу. Описательные характеристики групп представлены в **табл. 1**.

Все группы сопоставимы по возрасту и половому составу. Интенсивность боли в шее в 1-й группе (в среднем легкая) ниже, чем во 2-й и 3-й группах.

В соответствии с критериями включения пациентов 1-й группы не беспокоила ГБ. Интенсивность ГБ во 2-й группе в среднем ниже, чем в 3-й. Статистически значимых различий по степени ограничения жизнедеятельности между 2-й и 3-й группами не выявлено.

В 1-й и 2-й группах уровень центральной сенситизации по ОЦС легкий, без статистически значимых различий. В 3-й группе общий балл по ОЦС достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах.

Надежность — внутренняя согласованность

Внутренняя согласованность ОЦС оказалась хорошей: α Кронбаха = 0,88, коэффициент межпунктовой корреляции = 0,24. Распределение значений для каждого утверждения ОЦС и корреляция каждого утверждения с остальными утверждениями опросника представлены в **табл. 2**.

Как следует из **табл. 2**, хорошая корреляция каждого утверждения ОЦС со всем опросником выявлена в большинстве случаев.

Таблица 1. Описательные характеристики исследуемых групп (среднее \pm ст. откл. или медиана (Q1; Q3))Table 1. Descriptive characteristics of the groups ($M \pm SD$ or Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа			Статистическая значимость различий между группами		
	1-я	2-я	3-я	1–2-я	1–3-я	2–3-я
	хроническая цервикалгия	хроническая цервикалгия + эпизодическая ГБ	хроническая цервикалгия + хроническая ГБ	уровень значимости p		
Число больных	37	30	137			
Соотношение женщины/мужчины, %	73/27	73/27	79/21	—	—	—
Средний возраст, лет	39,6 \pm 11,6	37,9 \pm 10,6	37,8 \pm 10,1	—	—	—
Интенсивность боли в шее, баллы	3 (1; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 6)	—	=0,02	—
Интенсивность ГБ, баллы	0 (0; 1)	3 (2,5; 4)	5 (3; 7)	<0,01	<0,01	—
Общий балл по NDI-RU	11 \pm 6	17 \pm 9	16 \pm 7	<0,005	<0,001	—
Общий балл по ОЦС	32 \pm 13	35 \pm 11	45 \pm 13	—	<0,0001	<0,0003

Таблица 2. Описательные характеристики распределения значений каждого утверждения ОЦС и корреляция каждого утверждения с остальными утверждениями опросника, $n=204$ Table 2. Descriptive data and distribution of responses for CSI-RU and Pearson correlation between item score and total score, $n=204$

Раздел ОЦС	Корреляция утверждения с остальными утверждениями опросника	α Кронбаха, если удалить утверждение
1. Усталость после сна	0,52	0,88
2. Напряжение и боль в мышцах	0,47	0,88
3. Тревога	0,49	0,88
4. Сжимаю зубы	0,40	0,88
5. Проблемы со стулом	0,29	0,88
6. Потребность в помощи	0,48	0,88
7. Чувствительность к яркому свету	0,42	0,88
8. Усталость от нагрузки	0,56	0,88
9. Боли по всему телу	0,53	0,88
10. Головные боли	0,43	0,88
11. Дискомфорт при мочеиспускании	0,29	0,88
12. Плохой сон	0,51	0,88
13. Проблемы с концентрацией	0,54	0,88
14. Проблемы с кожей	0,32	0,88
15. Стресс ухудшает симптомы	0,47	0,88
16. Депрессия	0,54	0,88
17. Мало сил	0,64	0,87
18. Напряжены мышцы шеи	0,50	0,88
19. Болят челюсти	0,41	0,88
20. Раздражают запахи	0,57	0,88
21. Частое мочеиспускание	0,34	0,88
22. Дискомфорт в ногах	0,51	0,88
23. Проблемы с запоминанием	0,49	0,88
24. Травмирующие события	0,34	0,88
25. Боли в области таза	0,35	0,88

Конкурентная валидность

При оценке конкурентной валидности ОЦС выявлена высокая корреляция с NDI-RU ($rS=0,57$ при $p<0,05$), а также с Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS): для субшкалы «Тревога» $rS=0,57$ при $p<0,05$, для субшкалы «Депрессия» $rS=0,56$ при $p<0,05$. Кроме того, была выявлена умеренная корреляция ОЦС с Макгилловским болевым опросником (SF-MPQ-2) ($rS=0,46$ при $p<0,05$).

Минимальные выявляемые изменения

Минимальные выявляемые изменения для ОЦС составили 10 баллов.

«Эффекты пола и потолка» для каждого утверждения опросника

Для всех утверждений опросника получены все категории ответов. Минимальные значения, выраженные

Таблица 3. Значения коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) для всего опросника и для его разделов, $n=204$ Table 3. ICC values for each item and the whole questionnaire, $n=204$

Разделы ОЦС	ICC	95% ДИ
1. Усталость после сна	0,69	0,53—0,80
2. Напряжение и боль в мышцах	0,69	0,49—0,76
3. Тревога	0,78	0,69—0,84
4. Стискиваю зубы	0,84	0,78—0,89
5. Проблемы со стулом	0,85	0,79—0,89
6. Потребность в помощи	0,81	0,75—0,87
7. Чувствительность к яркому свету	0,82	0,74—0,87
8. Усталость от нагрузки	0,76	0,68—0,83
9. Боли по всему телу	0,71	0,61—0,79
10. Головные боли	0,74	0,65—0,81
11. Жжение при мочеиспускании	0,61	0,48—0,71
12. Плохой сон	0,70	0,60—0,79
13. Проблемы с концентрацией	0,77	0,68—0,83
14. Проблемы с кожей	0,86	0,78—0,89
15. Стресс ухудшает симптомы	0,88	0,82—0,91
16. Депрессия	0,76	0,67—0,83
17. Мало сил	0,69	0,53—0,79
18. Напряжены мышцы шеи	0,73	0,62—0,81
19. Болят челюсти	0,79	0,71—0,85
20. Раздражают запахи	0,82	0,75—0,87
21. Частое мочеиспускание	0,84	0,77—0,88
22. Дискомфорт в ногах	0,79	0,71—0,85
23. Проблемы с запоминанием	0,74	0,65—0,81
24. Травма	0,80	0,73—0,86
25. Боли в области таза	0,79	0,71—0,85
Общий балл	0,91	0,87—0,98

наречием «никогда», были получены для жалоб, не характерных для неспецифической боли в шее, сопровождающейся ГБ. Тем не менее «эффектов пола и потолка» для всего ОЦС выявлено не было.

Ретестовая надежность

В табл. 3 представлены результаты оценки ретестовой надежности ОЦС. Как следует из табл. 3, ретестовая надежность для всего опросника оказалась отличной ($ICC=0,91$), а для его разделов — от умеренной до хорошей.

Факторный анализ

Выборка адекватна для эксплораторного факторного анализа: значение коэффициента Кайзера—Мейера—Олкина (КМО) = 0,864. Критерий $\chi^2 = 566,15$; число степеней свободы = 275. Тест Баттлера: $p=0,000$.

Эксплораторный факторный анализ, проведенный методом выделения главных компонент, выявил 8 факторов с собственными значениями >1 . Метод каменной осыпи указал на однофакторную модель ОЦС: существенное уменьшение собственных значений факторов имело место при переходе от 1-го фактора (6,20) ко 2-му фактору (1,71) (см. рисунок).

В этой модели 1-й фактор позволил объяснить 27,5% дисперсии. Однако 8 из 25 утверждений имели факторные нагрузки ниже 0,40 (табл. 4). Эти утверждения отражают жалобы, не характерные для пациентов с болью в шее и ГБ.

Помимо однофакторной модели мы исследовали и четырехфакторную модель, предложенную разработчика-

ми для оригинального ОЦС. Такая модель была получена. Однако она показала достаточно высокую взаимную корреляцию между 1-м и 2-м факторами (0,565), между 1-м и 4-м факторами (0,547), а также между 2-м и 4-м факторами (0,524). В нашем случае для описания структуры ОЦС однофакторная модель оказалась оптимальной.

Обсуждение

Цель нашего исследования — валидизация русскоязычной версии ОЦС в группах пациентов с неспецифической болью в шее, сочетающейся с головными болями, — мигренью и ГБН. При исследовании было выявлено, что в этих группах ОЦС обладает хорошими психометрическими свойствами — содержательной, конструктивной и конвергентной валидностью, а также ретестовой надежностью.

В группе пациентов с неспецифической болью в шее уровень центральной сенситизации оказался легким, что согласуется с данными литературы: неспецифической боли в шее не свойственна центральная сенситизация [39].

В группах пациентов с хроническими ГБ уровень центральной сенситизации оказался в среднем умеренным. Это также согласуется с данными литературы: центральная сенситизация играет важную роль в патогенезе хронической мигрени и ГБН [12, 16—19].

В группе пациентов с ЭГБ уровень центральной сенситизации оказался легким: выше, чем при цервикал-

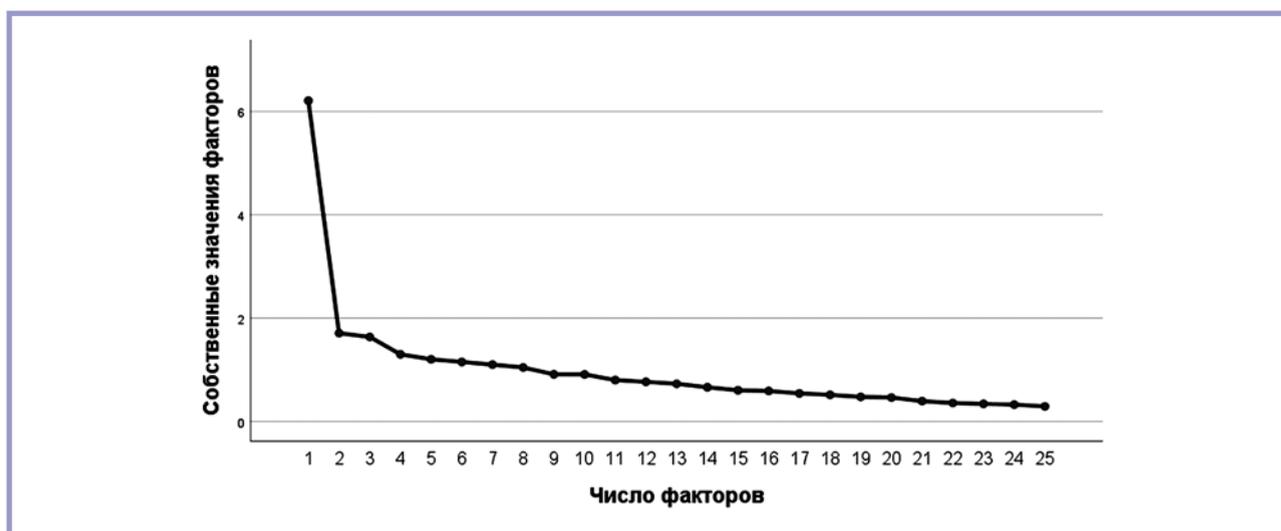


График собственных значений факторов.

Существенное уменьшение собственных значений имеется при переходе от 1-го фактора ко 2-му фактору.

Scree plot Exploratory Factor Analyses.

A significant decrease in the eigenvalues takes place during the transition from the 1st factor to the 2nd factor.

Таблица 4. Факторные нагрузки для однофакторной модели ОЦС, $n=204$

Table 4. Factor loadings for 1-factors model of the CSI-RU, $n=204$

Раздел ОЦС	Факторная нагрузка
1. Усталость после сна	0,603
2. Напряжение и боль в мышцах	0,511
3. Тревога	0,526
4. Сжимаю зубы	0,386
5. Проблемы со стулом	0,280
6. Потребность в помощи	0,514
7. Чувствительность к яркому свету	0,440
8. Усталость от нагрузки	0,613
9. Боли по всему телу	0,572
10. Головные боли	0,476
11. Жжение при мочеиспускании	0,263
12. Плохой сон	0,566
13. Проблемы с концентрацией	0,588
14. Проблемы с кожей	0,322
15. Стресс ухудшает симптомы	0,521
16. Депрессия	0,611
17. Мало сил	0,715
18. Напряжены и болезненны мышцы шеи	0,528
19. Болят челюсти	0,394
20. Раздражают запахи	0,584
21. Частое мочеиспускание	0,330
22. Дискомфорт в ногах	0,524
23. Проблемы с запоминанием	0,519
24. Травма	0,316
25. Боли в области таза	0,337

гии, но ниже, чем при хронических ГБ. Это также согласуется с недавними (2020) исследованиями: центральная сенситизация наблюдается при эпизодической мигрени, хотя и не в такой степени, как при хронической мигрени [30, 31].

Получена хорошая внутренняя согласованность ОЦС (α Кронбаха = 0,88), что соотносится с внутренней согласованностью, оригинальным опросником и его адаптированными версиями. Получена отличная ретестовая надежность ОЦС ($ICC_{2,1}=0,91$), что также согласуется с результатами других исследователей. Оценка конвергентной валидности выявила сильную корреляцию ОЦС с NDI-RU, а также умеренную корреляцию со Второй сокращенной формой Макгилловского болевого опросника.

В нашей выборке выявлена сильная корреляция между уровнем тревоги и депрессии (оцененным по Госпитальной шкале тревоги и депрессии) и уровнем центральной сенситизации (оцененным по ОЦС). Это можно объяснить тем, что тревога и депрессия коморбидны ГБ — мигрени и ГБН [40–43]. Более того, центральная сенситизация играет важную роль в патогенезе мигрени и ГБН [12, 16–19, 44–45]. Поскольку в исследуемую нами выборку включены пациенты как с мигренью, так и с ГБН, полученные результаты имеют под собой основание.

Различные методы факторного анализа, примененные для оценки структуры ОЦС, выявили наличие двух возможных моделей — многофакторной и однофакторной. Многофакторная модель соответствует структуре оригинального англоязычного опросника [4], голландской [45], французской [47] и бразильской [48] версий, а также русскоязычной версии, адаптированной нами в группе пациентов с неспецифической болью в шее и спине [49]. Известно, что эксплораторный факторный анализ, выявивший многофакторную модель ОЦС, рекомендован в случаях, когда необходимо сократить число утверждений опросника или выделить в нем отдельные субшкалы [36, 50]. Однако сокращение числа утверждений нарушило бы целостность ОЦС, а выделение в его структуре нескольких субшкал вряд ли было бы целесообразным.

Однофакторная модель больше соответствует замыслу ОЦС — опросника, выявляющего симптомы, свойственные целому ряду дисфункциональных болевых синдромов [4, 36, 50]. В нашем случае однофакторная мо-

дель оптимально описывает структуру опросника, что соответствует его испанской [36] и немецкой [50] версиям.

Вывод

Исходя из результатов исследования, можно заключить, что русскоязычная версия ОЦС, валидизированная

в группе пациентов с неспецифической болью в шее, сочетающейся с головными болями, — мигренью и ГБН, является надежным инструментом, который может быть использован как в практической работе, так и в клинических исследованиях.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012;67(9):54-58. Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medico-biologic and socioeconomic aspects. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(9):54-58. (In Russ.).
2. Yunus MB. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Current Rheumatology Reviews*. 2015;11(2):70-85. <https://doi.org/10.2174/157339711102150702112236>
3. Adams L, Turk D. Psychosocial Factors and Central Sensitivity Syndromes. *Current Rheumatology Reviews*. 2015;11(2):96-108. <https://doi.org/10.2174/1573397111666150619095330>
4. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MW, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2012;12(4):276-285. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
5. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10-16. Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronisation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):10-16. (In Russ.).
6. Давыдов О.С., Глебов М.В. Фибромиалгия. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):66-74. Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):66-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201803166>
7. Aurora S, Wilkinson F. The Brain is Hyperexcitable in Migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(12):1442-1453. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01502.x>
8. Wilbarger JL, Cook DB. Multisensory Hypersensitivity in Women With Fibromyalgia: Implications for Well Being and Intervention. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(4):653-656. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.10.029>
9. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2002;51(suppl 1):67-71. https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i67
10. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110-117. Kukushkin ML. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110-117. (In Russ.).
11. Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Шевцова Г.Е. Ноципластическая боль — новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему? *Российский журнал боли*. 2018;56(2):269-270. Kukushkin ML, Yakhno NN, Churyukanov MV, Davydov OS, Shevtsova GE. Nociplastic pain — new descriptor or simplified view on the problem? *Russian Journal of Pain*. 2018;56(2):269-270. (In Russ.).
12. Кукушкин М.Л. Что является причиной боли при мигрени? *Российский журнал боли*. 2018;57(3):87-95. Kukushkin ML. What is the cause of pain in migraine? *Russian Journal of Pain*. 2018;57(3):87-95. (In Russ.).
13. Fan A, Tournadre A, Pereira V, Tatar Z, Couderc M, Malochet-Guinamand S, et al. Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2016;55(10):1746-1750. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew244>
14. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003;61(3):375-382. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078940.53438.83>
15. Peng K-P, Wang S-J. Migraine diagnosis: Screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2012;50(2):69-73. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2012.05.002>
16. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: A multi-method study. *The Journal of Headache and Pain*. 2008;9(5):295-300. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0061-7>
17. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache — possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>
18. De Tommaso M, Delussi M, Vecchio E, Scirciuchio V, Invitto S, Livrea P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(1):64. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-64>
19. Dodick D, Silberstein S. Central Sensitization Theory of Migraine: Clinical Implications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(s4):182-191. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x>
20. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*. 2009;10(9):895-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
21. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):2-15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
22. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Cohen H, Gatchel RJ. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2017;17(2):166-175. <https://doi.org/10.1111/papr.12440>
23. Табеева ГР. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;2:90-96. Tabeeva GR. Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):90-96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-90-96>
24. Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV. Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):29-34. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-29-34>
25. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajjiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia*. 2015;35(3):211-219. <https://doi.org/10.1177/0333102414535110>
26. Goadsby PJ. Cervicogenic headache: a pain in the neck for some neurologists? *Lancet Neurol*. 2009;8(10):875-877. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70243-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70243-1)
27. Aoyama N. Involvement of cervical disability in migraine: A literature review. *British Journal of Pain*. 2020;15(2):199-212. <https://doi.org/10.1177/2049463720924704>
28. Искра Д.А., Кошкарев М.А., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е., Коваленко А.П. Мануальная дифференциальная диагностика мигрени и цервикогенной головной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):80-85. Iskra DA, Koshkarev MA, Litvinenko IV, Dyskin DE, Kovalenko AP. Manual differential diagnosis of migraine and cervicogenic headache. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5):80-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905180>

29. Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Кузьминов К.О., Болотов Д.А. Вторая сокращенная форма Макгилловского болевого опросника как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики мигрени и цервикогенной головной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):70-76.
Bakhtadze MA, Lusnikova IV, Kuzminov KO, Bolotov DA. The Second Short Form of the McGill Pain Questionnaire as the useful additional tool for differential diagnostics of migraine and cervicogenic headache. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3):70-76. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112103170>
30. De La Coba P, Bruehl S, Del Paso GAR. Slowly repeated evoked pain (SREP) as a central sensitization marker in episodic migraine patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):4582.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84157-1>
31. Nihl MA, Santos PSF, Almeida DB. Central sensitization in episodic and chronic migraine. *Headache Medicine*. 2020;11(4):85-89.
<https://doi.org/10.48208/HeadacheM ed.2020.25>
32. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3-rd edition. *Cephalgia*. 2018;38(1):1-211.
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
33. Ledesma RD, Valero-Mora P, Macbeth G. The Scree Test and the Number of Factors: A Dynamic Graphics Approach. *The Spanish Journal of Psychology*. 2015;18:E11.
<https://doi.org/10.1017/sjp.2015.13>
34. Goretzko D, Pham TTH, Bühner M. Exploratory factor analysis: Current use, methodological developments and recommendations for good practice. *Current Psychology*. 2021;40(7):3510-3521.
<https://doi.org/10.1007/s12144-019-00300-2>
35. Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research and Evaluation*. 2005;10:1-9.
36. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springer Plus*. 2016;5(1):1837.
<https://doi.org/10.1186/s40064-016-3515-4>
37. Terwee CB, Bot SDM, De Boer MR, Van Der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60(1):34-42.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
38. Balk EM, Gazula A, Markozannes G, Kimmel HJ, Saldanha IJ, Resnik LJ, Trikalinos TA. *Lower Limb Prostheses: Measurement Instruments, Comparison of Component Effects by Subgroups, and Long-Term Outcomes [Internet]*: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531523>
39. Malfliet A, Kregel J, Cagnie B, Kuipers M, Dolphens M, Roussel N, Meeus M, Danneels M, Bramer WM, Nijs J. Lack of evidence for central sensitization in idiopathic, non-traumatic neck pain: A systematic review. *Pain Physician*. 2015;18(3):223-236.
40. Karimi L, Wijeratne T, Crewther SG, Evans AE, Ebaid D, Khalil H. The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020;11:613372.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613372>
41. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn J-I, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, 38. Puma M, Sforza G, Tobia A, Ornello R, Serafini G. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):51.
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
42. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1):37.
<https://doi.org/10.1186/s10194-017-0742-1>
43. Song T-J, Cho S-J, Kim W-J, Yang KI, Yun C-H, Chu MK. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165316.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316>
44. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2003;7(6):460-465.
<https://doi.org/10.1007/s11916-003-0062-9>
45. Bendtsen L. Central Sensitization in Tension-Type Headache — Possible Pathophysiological Mechanisms. *Cephalgia*. 2000;20(5):486-508.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>
46. Kregel J, Vuijk PJ, Descheemaeker F, Doeke K, van der Noord R, Nijs J, Cagnie B, Meeus M, van Wilgen P. The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI). *The Clinical Journal of Pain*. 2016;32(7):624-630.
<https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000306>
47. Pitance L, Piroux E, Lannoy B, Meeus M, Berquin A, Eeckhout C, Dethier V, Robertson J, Meeus M, Roussel N. Cross cultural adaptation, reliability and validity of the French version of the Central Sensitization Inventory. *Manual Therapy*. 2016;25:83-84.
<https://doi.org/10.1016/j.math.2016.05.139>
48. Caumo W, Antunes L, Lorenzi Elkfury J, Herbstrith E, Busanello Sipmann R, Souza A, et al. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Pain Research*. 2017;10:2109-2122.
<https://doi.org/10.2147/jpr.s131479>
49. Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Проксuryakov К.В., Качановский М.С. Русскоязычная версия Опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при неспецифической боли в шее и спине. *Российский журнал боли*. 2021;19(3):12-21.
Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Proskuryakov KV, Kachanovsky MS. Russian language version of the Central Sensitization Inventory: validity and reliability of the questionnaire for chronic nonspecific neck and back pain. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(3):12-20. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/pain20211903112>
50. Klute M, Laekeman M, Kuss K, Petzke F, Dieterich A, Leha A, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the German Central Sensitization Inventory (CSI-GE). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):708.
<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04481-5>

Поступила 02.11.2021

Received 02.11.2021

Принята к печати 08.12.2021

Accepted 08.12.2021

Результаты лечения миофасциального болевого синдрома с помощью аппаратно-пунктурной противоболевой терапии

© С.А. ЛИХАЧЕВ¹, С.А. МИРОНОВ²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь;

²УЗ «Верхнедвинская центральная районная больница», Верхнедвинск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) является полифакторным заболеванием. Для того чтобы выставить пациенту этот диагноз при осмотре, врачу необходимо обращать внимание не только на данные анамнеза, жалобы и неврологический осмотр, но и на данные мануального мышечного тестирования. Обнаруженные при его использовании триггерные точки (ТТ) и болезненные мышечные тяжи в пораженных мышцах подтверждают этот диагноз, а также позволяют нам целенаправленно использовать наш метод лечения для эффективного устранения болевого синдрома.

Цель исследования. Оценить результаты лечения пациентов с МФБС с применением аппаратно-пунктурной противоболевой терапии (АПП-терапии), осуществляемой посредством введения лекарственного средства при помощи аппарата ППА-01.

Материал и методы. В период с ноября 2020 г. по октябрь 2021 г. в исследование был отобран 51 человек (женщин — 29 (57%), мужчин — 22 (43%)) с МФБС различной локализации. Использовали мануальное мышечное тестирование, цифровую рейтинговую шкалу боли, опросник качества жизни Oswestry, опросник боли Макгила, эстезиометрическое исследование, термографическое исследование.

Результаты. Установлено что наиболее часто встречается МФБС мышц поясничной локализации — 55%, далее идут шейная — 37% и грудная локализация — 8% от количества обследованных пациентов. Разработан алгоритм подбора зоны воздействия при МФБС различной локализации, позволяющий воздействовать на ТТ во всех заинтересованных мышцах. Во время исследования выявлено снижение интенсивности боли, порогов тактильной и болевой чувствительности и улучшение качества жизни практически у всех (у 94%) пролеченных пациентов.

Заключение. Использование АПП-терапии в лечении МФБС различной локализации позволит повысить эффективность лечения, улучшить качество жизни пациентов и сократить сроки лечения.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, АПП-терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лихачев С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6019-042X>

Миронов С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0737-8204>

Автор, ответственный за переписку: Миронов Сергей Александрович — e-mail: crafte@tut.by

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лихачев С.А., Миронов С.А. Результаты лечения миофасциального болевого синдрома с помощью аппаратно-пунктурной противоболевой терапии. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):21–26. <https://doi.org/10.17116/pain20222001121>

Results of treatment of myofascial pain syndrome using apparatus-punctural anti-pain therapy

© S.A. LIKHACHEV¹, S.A. MIRONOV²

¹Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus;

²Verkhnedvinsk Central District Hospital, Verkhnedvinsk, Belarus

ABSTRACT

Myofascial pain syndrome (MFPS) is a multifactorial disease. In order to expose it to the patient during examination, the doctor needs to pay attention not only to the data of anamnesis, complaints and neurological examination, but also to the data of manual muscle testing. The trigger points and painful muscle cords found during its use in the affected muscles confirm this diagnosis, and also allows us to purposefully use our treatment method to effectively eliminate pain syndrome.

Objective. To evaluate the results of treatment of patients with MFPS with the use of apparatus-punctural anti-pain therapy (APP therapy), carried out through the administration of Midocalm drugs using the PPA-01 device.

Material and methods. Between November 2020 and October 2021 51 people were recruited into the study (29 women (57%), 22 men (43%)) with MFPS of various localization. We used: manual muscle testing, digital pain rating scale, Oswestry quality of Life questionnaire, McGill pain questionnaire, estesiometric study, thermographic study.

Results. It was found that the most common is the MFPS of the muscles of the lumbar localization — 55%, then the cervical — 37% and the thoracic — 8% of the number of patients examined. An algorithm has been developed for the selection of the zone of influence in case of MFPS of various localization, which allows to influence TP in all interested muscles. The study revealed a decrease in pain intensity, thresholds of tactile and pain sensitivity, and an improvement in the quality of life in almost all treated patients (94%).

Conclusion. The use of APP therapy in the treatment of MFPS of various localization will increase the effectiveness of treatment, improve the quality of life of patients and reduce the duration of treatment.

Keywords: myofascial pain syndrome, APP therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Likhachev S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6019-042X>

Mironov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0737-8204>

Corresponding author: Mironov S.A. — e-mail: crafte@tut.by

TO CITE THIS ARTICLE:

Likhachev SA, Mironov SA. Results of treatment of myofascial pain syndrome using apparatus-punctural anti-pain therapy. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001121>

Введение

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) — синдром-хамелеон, так как в своих клинических проявлениях имитирует множество заболеваний, связанных и не связанных с костно-мышечной системой. В связи с этим идет нарастание количества пациентов, обращающихся в поликлиники с болевыми синдромами неясной этиологии. Работая с такими пациентами, нам важно установить, является ли боль миофасциальной или нет, а также выделить методы, которые позволят эффективно лечить таких пациентов.

Для верификации диагноза стоит опираться на следующие клинические проявления МФБС:

— острые, интенсивные боли, возникающие при функциональной активности пораженной мышцы или при надавливании на триггерную точку (ТТ);

— отраженные боли;

— парестезии, возникающие при надавливании на триггерную точку;

— локальная напряженность мышц;

— ограничение объема движений в пораженной мышце вследствие болезненности;

— вегетативная дисфункция (нарушение потоотделения, изменение цвета кожи).

Но нельзя достоверно оценить генез боли, опираясь только на клинические проявления, поэтому при осмотре таких пациентов применяется мануальное мышечное тестирование. Целью применения мануального метода диагностики является поиск в описываемых зонах боли ТТ и болезненных мышечных тяжей, которые указывают на наличие МФБС [1].

Существует множество способов лечения МФБС: медикаментозные, немедикаментозные и пункционные методы лечения. К пункционным методам относятся: пункция ТТ сухой иглой, локальная инъекционная терапия [2]. Отдельным представителем пункционных методов лечения является разработанный авторами метод лечения МФБС, который получил название аппаратно-пунктурная противоболевая терапия (АПП-терапия).

АПП-терапия — это новый пункционный патогенетический метод лечения МФБС, осуществляемый посредством разработанного авторами полуавтоматического противоболевого аппарата «ППА-01» [3].

Данный метод используется для эффективного лечения МФБС различной локализации посредством локального введения малых доз раствора лекарственного средства (ЛС) миодакалм.

Цель исследования — оценить результаты лечения пациентов с МФБС с применением АПП-терапии.

Материал и методы

Пациенты отбирались, исходя из клинической картины МФБС и рентгенологических данных. Рентгенологическая картина дегенеративных изменений позвоночника различной степени выраженности обнаружена в 100% случаев.

За период с ноября 2020 г. по октябрь 2021 г. пролечен 51 пациент с МФБС различной локализации, из них женщин 29 (57%), мужчин 22 (43%), средний возраст составил $48 \pm 5,7$ года. Лечение получили пациенты со следующими локализациями боли: шейная локализация и верхние конечности — 19 (37%) пациентов, грудная локализация — 4 (8%) пациента, поясничная локализация и нижние конечности — 28 (55%) пациентов.

Для оценки эффективности лечения пациентов с применением АПП-терапии использовали мануальное мышечное тестирование, цифровую рейтинговую шкалу боли (ЦРШ), опросник качества жизни Oswestry [4], опросник боли Макгилла [5], эстезиометрическое исследование (эстезиметр «Э-01» производства ОАО «МПОВТ», РБ), термографическое исследование (NEC Thermo Tracer TH-9100 производства NEC Avio Infrared Technologies Co. Ltd., Япония). Кроме этого оценивалось наличие побочных реакций после проводимого лечения — образования подкожных гематом, аллергических реакций.

Критерии включения в исследование: наличие болевого синдрома, обнаружение в описанных зонах боли ТТ и болезненных мышечных тяжей, воспроизведение боли при раздражении ТТ.

Для определения тактики лечения и зон предполагаемого воздействия всем пациентам проводился сеанс лечебно-диагностической акупрессуры.

Лечение пациентов производилось в разработанной последовательности лечебно-диагностических мероприятий, включающей:

1) тактильный ориентир. Определяется в виде локального судорожного мышечного ответа, идущего от первичной инактивированной ТТ к следующей заинтересованной ТТ;

2) миогелозные цепи. Определяются при инактивации ТТ по ходу распространения локального судорожного мышечного ответа от первичной ТТ до конечной ТТ, от которой не было дальнейшей мышечной реакции;

3) карту боли. Это ограниченная зона гиперемии, возникающая за счет улучшения локального кровотока в мышцах, расслабленных после проведенного сеанса акупрессуры или АПП-терапии. Карт боли может быть несколько — в зависимости от локализации болевого синдрома. На основании совокупности полученных карт боли выделяются треугольники мышечной боли, анализ которых позволяет предположить срок существования болевого синдрома и спрогнозировать динамику его изменения;

4) треугольники мышечной боли. Это зоны терапевтического воздействия, локализация которых корректируется жалобами самого пациента и ограничивается условными графическими границами, которые можно привязать к определенным анатомическим образованиям;

5) картину боли. Это завершающий этап лечебно-диагностической последовательности, осуществляемый для контроля полноты проведенной АПП-терапии. Оцениваются выраженность гиперемии, полнота заполнения треугольника мышечной боли, расположение зон без ги-

перемии. При пальпации участка без гиперемии («пробел») обнаруживаются болезненные тяжи с содержащимися в них ТТ, которые до этого не определялись за счет поверхностного рефлекторного напряжения мышц [6].

Суть разработанного метода АПП-терапии в проколе ТТ неполой иглой, на поверхности которой находится ЛС, оно попадает в ТТ путем «орошения» ее и надлежащих тканей при проколе, дополнительно к этому часть препарата, оставшаяся на поверхности кожи при проколе, затекает в сформировавшуюся при пункции воронку [7]. Воздействие осуществляется разработанным авторами аппаратом «ППА-01», который имеет внешнюю схожесть с индукционной тату-машинкой, но при этом модифицирован и полностью приспособлен для выполнения лекарственных микропункций. Особенности аппарата являются увеличенный объем хода иглы и сила прокола, которые позволяют делать микропункции на большую глубину. Микропункции осуществляются посредством нажатия педали управления: одно нажатие — один прокол. Также в конструкции аппарата учитывается принцип fast in/fast out, что обеспечивает меньшую болезненность прокола.

Метод осуществляют следующим образом: пациента укладывают на кушетку, зону воздействия обрабатывают раствором антисептика, затем к «ППА-01» присоединяют одноразовый стерильный картридж с иглой [8], извлеченный из индивидуальной стерильной упаковки. Далее к канюлю картриджа погружают в контейнер с ЛС для набора раствора в канюлю, под углом 90° пункционную иглу приставляют к коже в проекции ТТ, после чего ногой нажимают на педаль управления, при этом пункционная игла прокалывает кожу, подкожную жировую клетчатку, мышцы с послойным орошением пункционного канала раствором ЛС. В это время вторая рука, которой пальпируются ТТ, смещается примерно на 2 см по ходу мышечных волокон. При попадании иглы в ТТ по ходу мышечного пучка пальпаторно ощущается распространение волны локального мышечного судорожного ответа. Параллельно с этим по команде пациент выполняет движения, приносящие боль до начала процедуры, для контроля эффективности и определения дальнейшей зоны воздействия.

Необходимое количество пункций зависит от выраженности МФБС и данных анализа картин боли, полученных после проведения каждого из сеансов. Примерный расход ЛС на одну пункцию в одну ТТ — 0,002 мл. Необходимое количество процедур составляет 3—5 с промежутком в один день между процедурами.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0. Проверка нормальности осуществлялась с использованием критерия Холмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро—Уилка. Тип распределения количественных данных при распределении признака, отличном от нормального, представлен как медиана значений и интерквартильный интервал (Ме [25%; 75%]).

Результаты

В процессе лечения воздействие производилось на группы мышц, которые располагались в подобранных индивидуально для каждого пациента треугольниках мышечной боли. Ниже приведен анализ данных, полученных при обследовании пациентов.

Улучшение наступило у 48 (94%) пациентов. Показатели ЦРШ: до лечения — 9 [4; 9] баллов; после лечения — 0 [0; 5] баллов. Индекс Oswestry (макс. 100 баллов): до лечения — 62 [34; 100]%; после лечения — 24 [20; 36]%

Порог тактильной чувствительности: до лечения — 16 [8; 28] мА; после лечения — 12 [8; 20] мА. Порог болевой чувствительности: до лечения — 28 [20; 60] мА; после лечения — 16 [10; 32] мА.

Побочные реакции и осложнения при проведении лечения: небольшие подкожные гематомы у 9 (17%) пациентов из 51 пролеченного.

Клинический случай

Пациентка В., 64 года, находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом: «дискогенная (L4—L5) радикулопатия L5 справа, стойкий выраженный болевой синдром, мышечно-тонический синдром, чувствительные нарушения». Пациентка предъявляла жалобы на выраженные ноющие, колющие, жгучие, стреляющие боли в пояснице, иррадиирующие в правую ногу, онемение в стопе. Болевой синдром сильно ограничивал ее социально-бытовую активность: не могла длительно ходить, переносить какие-либо предметы, возникали сложности с повседневной работой в быту.

Анамнез. Боли в пояснице беспокоили около 10 мес. Обследована у ревматолога по поводу болей в коленях, где ей был выставлен диагноз: «двусторонний гонартроз 2 ст.» Появление болей пациентка связывала с сидячей работой и малоподвижным образом жизни. Была выполнена магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, по результатам которой выявлен дегенеративный стеноз на поясничном уровне L4—L5 до 9 мм. В течение 10 мес пациентка самостоятельно и по назначению ревматолога принимала нестероидные противовоспалительные средства — без значимого эффекта. Далее пациентка в связи с наличием стойкого болевого синдрома была госпитализирована в неврологическое отделение для дообследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. Во время госпитализации в рамках комплексной терапии болевого синдрома пациентка получала и сеансы АПП-терапии.

Неврологический статус. Сознание ясное. Ориентирована верно. Адекватна. Зрачки равновелики, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Рефлексов орального автоматизма нет. Сила в конечностях 5 баллов. Сухожильно-периостальные рефлексы равновеликие, средней живости. Подошвенные, брюшные рефлексы одинаковы, вызываются с обеих сторон. Патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую, коленопяточную пробу выполняет удовлетворительно. Гипостезия в зоне иннервации корешка L5 справа. Суставно-мышечная чувствительность не нарушена. Менингеальных симптомов нет. При ходьбе шадит правую ногу. Рефлекторное напряжение мышц поясничного отдела позвоночника, больше справа. Выраженное ограничение активных движений в поясничном отделе позвоночника и пассивных движений в правом тазобедренном суставе за счет нарастания болевого синдрома. Симптом Ласега справа 30°, слева 90°. Мышечный тонус в конечностях не изменен.

Мануальное тестирование. Для проведения тестирования пациентка располагалась на кушетке в следующем положении: лежа на животе, кисти лежат одна на другой, голова опущена на кисти. Была проведена описанная выше лечебно-диагностическая последовательность с применением акупрессуры. Для работы с данной пациенткой был выбран треугольник мышечной боли, ограниченный остистым отростком позвонка L1, большим вертелом бедренной кости, латеральной лодыжкой голени (**рис. 1**).

В этом треугольнике находятся следующие группы мышц: широчайшая мышца спины, мышца, выпрямляющая позвоночник, большая и средняя ягодичные мышцы, двуглавая мышца бедра, наружная головка икроножной мышцы и камбаловидная мышца. При их пальпации выявлялись болезненные мышечные тяжи с определяемыми в них ТТ. При компрессии ТТ в паравертебральных мышцах поясницы вызывались локальное усиление болевого синдрома, появление парестезий, иррадиация боли в правую ногу. Боли в пояснице и ноге справа по шкале ЦРШ — 8 баллов. Ранговый индекс боли по опроснику боли Макгилла — 30 баллов. Индекс Oswestry — 67 баллов.

По данным термографии у пациентки выявлено повышение температурных показателей в зоне боли и окружающих тканях от $32,95^\circ$ до $34,4^\circ$, в зонах, не сопряженных с болью, температура составляла $31,05^\circ$ ($p < 0,05$) (**рис. 2**).

При проведении мануального тестирования непосредственно перед первым сеансом АПП-терапии в мышцах поясницы было выявлено около 80 ТТ. В связи с выраженной интенсивностью болевого синдрома и с целью наилучшей переносимости для пациента было решено проводить воздействие только на паравертебральные мышцы поясницы. Произведено около 80 пункций — паравертебрально, с обеих сторон. При оценке состояния через 10 мин после процедуры пациентка отмечала сохранение незначительного дискомфорта (ЦРШ 1 балл) и улучшение подвижности в пояснице.

Перед началом второго сеанса пациентка отмечала, что боли в пояснице уменьшились, но сохранялись выраженные боли в ягодице и ноге справа. Повторно проведены вышеописанные манипуляции с воздействием на области ягодицы и заднелатеральной поверхности бедра и голени. Всего произведено около 50 пункций — паравертебрально справа, на правой ягодице, заднелатеральной поверхности бедра и голени. При оценке состояния через 10 мин после процедуры пациентка отмечала отсутствие боли в проработанных зонах (ЦРШ 0 баллов) и улучшение подвижности в пояснице и тазобедренном суставе справа. Ранговый индекс боли по опроснику боли Макгилла — 0 баллов. Индекс Oswestry — 24 балла.

Во время контрольного осмотра пациентка отметила наличие легкого дискомфорта в пояснице. Через 10 дней после проведения последней манипуляции пациентка отметила отсутствие боли (ЦРШ 0 баллов), увеличился объем движений в пояснице и правом тазобедренном суставе, уменьшились симптомы натяжения, пациентка перестала шадить ногу при ходьбе.

На первом и на последнем сеансе пациентке проводилось эстезиометрическое исследование. Оценивались пороги тактильной и болевой чувствительности до и после каждого из сеансов (**таблица**).

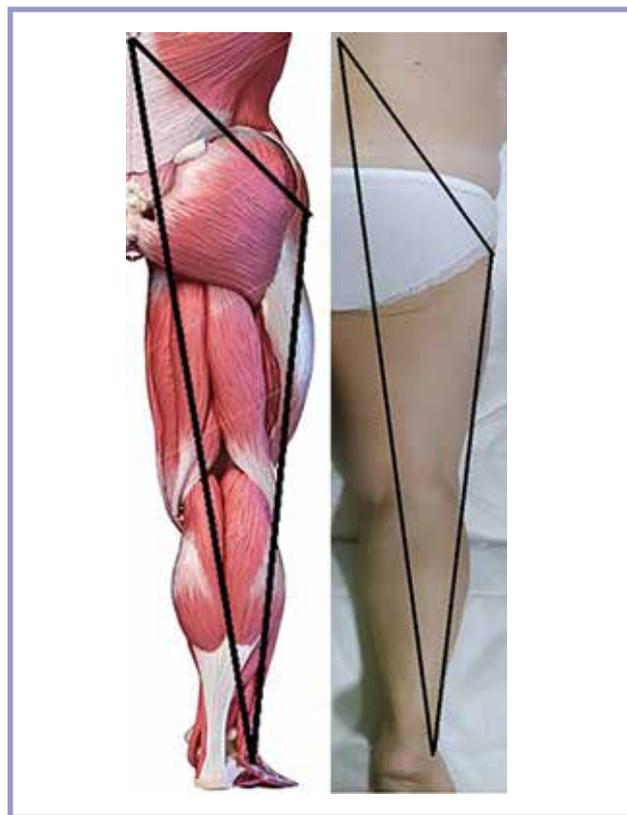


Рис. 1. Треугольник мышечной боли, используемый при лечении люмбоишалгии (радикулопатии).

Fig. 1. Triangle of muscle pain used in the treatment of lumbosciatica (radiculopathy).

Обсуждение

МФБС является следствием цепной реакции включения компенсаторных механизмов, запущенных болевым синдромом, вызванным патологией мышц различной локализации [9].

Так как МФБС — это биохимическая и биомеханическая патология, то к ее лечению нужно подходить, не только опираясь на мануальное мышечное тестирование с поиском спазмированных мышц и ТТ и их инактивацией, но и учитывая патогенез данной патологии для достижения максимального эффекта от лечения.

С помощью разработанного метода можно воздействовать практически на все звенья патогенеза развития МФБС в связи с тем, что при его использовании мы воздействуем на ТТ не только физическим фактором, но и химическим.

Химический фактор связан с введением в ТТ раствора комбинированного ЛС мидокалм [10, 11], в состав которого входит лидокаин и толперизон.

В рамках разработанного метода ЛС начинает действовать непосредственно в очаге боли, не оказывая системного действия. При этом противовоспалительный эффект достигается благодаря четырем механизмам:

1. Физическое воздействие достигается за счет инактивации ТТ путем ее прокола, что приводит к расслаблению спазмированной мышцы и улучшению локального кровотока.

2. Эффект местной анестезии достигается комплексным воздействием лидокаина вместе с основным

Показатели эстеziометрии, полученные во время лечения

Indicators of aesthesiometry obtained during treatment

Зона воздействия	Порог тактильной чувствительности				Порог болевой чувствительности			
	1-й сеанс		3-й сеанс		1-й сеанс		3-й сеанс	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Поясничный отдел позвоночника слева:								
верхняя половина	16	16	16	16	68	24	24	20
нижняя половина	18	24	16	16	24	16	28	20
Проекция грушевидной мышцы слева	28	18	12	24	44	32	32	32
Поясничный отдел позвоночника справа:								
верхняя половина	16	12	12	16	36	16	28	20
нижняя половина	12	12	12	12	24	16	20	20
Проекция грушевидной мышцы справа	20	20	16	20	44	24	24	20

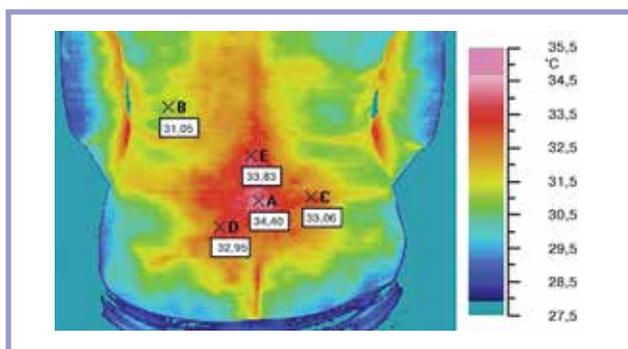


Рис. 3. Термографическая картина, полученная при обследовании пациентки.

Fig. 3. Thermographic picture obtained during the examination of the patient.

вводимым препаратом. Эффективность анестезии подтверждается данными эстеziометрии, проведенной через 10 мин после окончания процедуры, в виде увеличения порогов тактильной и болевой чувствительности после сеанса и ее снижения после окончания действия лидокаина. Кроме того, обезболивающий эффект подтверждается самими пациентами, указывающими на онемение в зоне воздействия.

3. Релизинг мышечного перераздражения. Купирование биоэлектрического перераздражения тканей за счет наличия эффекта местной анестезии. Произведенный эффект подтверждается данными эстеziометрии в виде снижения порогов тактильной и болевой чувствительности на следующий день после сеанса.

4. Продолженная миорелаксация идет параллельно с местной анестезией за счет попадающего в пункционный канал и ТТ толперизона; максимальный эффект от миорелаксации пациент отмечает на следующий день после сеанса [12].

Проанализировав полученные результаты применения АПП-терапии, мы выделили следующие положительные черты разработанного метода:

- малая травматичность;
- микродозы препарата (0,002 мл на одну пункцию);
- возможность прорабатывать большие зоны боли, не превышая максимальную суточную дозу ЛС;
- быстрое наступление обезболивающего эффекта;
- нарастание миорелаксации в течение суток;
- возможность увеличения кратности сеансов;
- распределение препарата по ходу всего пункционного канала;
- максимальное количество вводимого препарата колеблется от 0,2 до 0,6 мл в зависимости от треугольника мышечной боли, где происходит воздействие;
- количество выполненных микропункций колеблется от 50 до 150;
- анализ результатов применения опросника качества жизни Oswestry показывает улучшение качества жизни пациентов уже после первого сеанса;
- средний срок лечения составляет 6 дней (три сеанса АПП-терапии с перерывом в один день между ними);
- незначительное число возникающих побочных эффектов (подкожных гематом).

Заключение

Применение метода в практике врачей, работающих с болевым синдромом, позволит улучшить качество жизни пациента уже после первого сеанса, существенно снизить риски развития побочных эффектов и возможных осложнений, минимизировать риск сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений от применения ЛС, сократить сроки лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина; 2004.
Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli*. M.: Meditsina; 2004. (In Russ.).
- Годзенко А.А., Бадюкин В.В. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома. *РМЖ. Ревматология*. 2007;26:1998-2003.
Godzenko AA, Badokin VV. Lokal'naya terapiya myofastsial'nogo bolevoogo sindroma. *RMZh. Rheumatologiya*. 2007;26:1998-2003. (In Russ.).
- Лихачев С.А., Миронов С.А., Мурзо Е.А. Лечение миофасциального болевого синдрома с помощью полуавтоматического противоболевого аппарата «ППА-01». *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2021;11(2):145-155.
Likhachev SA, Mironov SA, Murzo EA. Treatment of Myofascial Pain Syndrome with the Help of Semi-Automatic Analgesic Device «PPA-01». *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;11(2):145-155. (In Russ.).
- Черепанов Е.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность. *Хирургия позвоночника*. 2009;3:093-098.
Cherepanov EA. Russkaya versiya oprosnika Oswestry: kul'turnaya adaptatsiya i validnost'. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2009;3:093-098. (In Russ.).
- Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников*. Под ред. Беловой А.Н., Щепетовой О.Н. М.: Антидор; 2002;439.
Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii: rukovodstvo dlya vrachej i nauchnykh rabotnikov. Belova A.N., Shchepetova O.N. M.: Antidor; 2002;439. (In Russ.).
- Лихачев С.А., Миронов С.А. Лечебно-диагностическая последовательность при миофасциальном болевом синдроме. *Рецензируемый сборник научных трудов «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии»*. 2021;24:130-141.
Likhachev SA, Mironov SA. Lechebno-diagnosticheskaya posledovatelnost' pri miofastsial'nom bolevoem sindrome. *Retsenziruemyj sbornik nauchnykh trudov «Aktual'nye voprosy nevrologii i neyrokhirurgii»*. 2021;24:130-141. (In Russ.).
- Миронов С.А., Лихачев С.А., Мурзо Е.А. Заявка на патент №2021/ЕА/0006 от 22.01.21. *Способ лечения миофасциального болевого синдрома*.
Mironov SA, Likhachev SA, Murzo EA. Zayavka na patent №2021/EA/0006 ot 22.01.21. *Sposob lecheniya miofastsial'nogo bolevoogo sindroma*. (In Russ.).
- Патент US8029527B2-01 Соединенные Штаты Америки, А61В 17/34. *Устройство для локальной пункции кожи*. Заявитель Лисек В.; патентообладатель МТ Derm GmbH, заявл. 24.01.2005, опубликовано 04.10.11.
Patent US8029527B2-01 the United States of America, A61B 17/34. *Device for local skin puncture*. Applicant Lisek V.; patent holder MT Derm GmbH, application 24.01.05, published 04.10.2011. (In English).
- Тревелл Д.Г., Симонс Д.Г. *Миофасциальные боли*. 1989;864.
Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction*. 1989;864. (In Russ.).
- Широков В.А. Миофасциальный болевой синдром: проблемы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;21:22-28.
Shirokov VA. Myofastsialnyj bolevoj syndrom: problemy diagnostiki i lecheniya. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;21:22-28. (In Russ.).
https://umedp.ru/articles/miofastsialnyy_bolevoiy_sindrom_problemy_diagnostiki_i_lecheniya.html
- Широков В.А., Юн О.П., Бахтерева Е.В. Эффективность локальной инъекционной терапии препаратом мидокалм при миофасциальных болевых синдромах шейноплечевой области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109:78-81.
Shirokov VA, Yun OP, Bakhtereva EV. Efficiency local injection therapy with preparation Mydocalm in myofascial painful syndromes cervicobrachial region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;109:78-81. (In Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=13123780>
- Миронов С.А., Лихачев С.А., Мурзо Е.А. Первый опыт лечения миофасциального болевого синдрома с помощью полуавтоматического противоболевого аппарата «ППА-01». *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2021;11(2):156-166.
Mironov SA, Likhachev SA, Murzo EA. The First Experience of Treatment of Myofascial Pain Syndrome Using the Semi-Automatic Analgesic Device «PPA-01». *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;11(2):156-166. (In Russ.).

Поступила 16.12.2022

Received 16.12.2022

Принята к печати 24.12.2022

Accepted 24.12.2022

Выявление признаков дисплазии соединительной ткани как один из факторов профилактики формирования хронического болевого синдрома в посттравматическом периоде

© М.В. САНЬКОВА¹, В.Н. НИКОЛЕНКО^{1, 2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Скелетно-мышечная боль, возникающая после рецидивирующих травм опорно-двигательного аппарата, является одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества. Показано, что повторно возникающие повреждения опорно-двигательного аппарата обусловлены в первую очередь исходными изменениями соединительной ткани, которые существенно ухудшают восстановление таких пациентов и являются одним из значимых факторов формирования хронического болевого синдрома.

Цель исследования. Определить диагностически значимые фенотипы дисплазии соединительной ткани у пациентов со скелетно-мышечной болью, возникшей после рецидивирующих травм опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы. Клинико-инструментальное обследование в Сеченовском университете прошли пациенты с рецидивирующими травмами опорно-двигательного аппарата, ведущим клиническим проявлением которых была скелетно-мышечная боль продолжительностью более полугода. Выявленные изменения соединительной ткани регистрировались в специально разработанном на кафедре анатомии опроснике. Группа сравнения состояла из здоровых молодых людей соответствующего возраста.

Результаты. Ранжирование наиболее часто встречающихся признаков патологии соединительной ткани в зависимости от их клинической значимости позволило установить диагностически значимые фенотипы у пациентов со скелетно-мышечной болью, возникшей после рецидивирующих травм опорно-двигательного аппарата. К ним относятся: кифотическое искривление позвоночника, деформации грудной клетки, изменения формы ног, готическое небо, гипермобильность суставов, хруст при движениях в височно-нижнечелюстном суставе, миопия средней и высокой степени, мягкие ушные раковины, варикозное расширение вен нижних конечностей и геморрой.

Заключение. Раннее выявление установленных фенотипов дисплазии соединительной ткани у пациентов в посттравматическом периоде будет способствовать своевременной коррекцией терапии, подбору адекватных видов физической нагрузки и профилактике формирования хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: рецидивирующие травмы опорно-двигательного аппарата, скелетно-мышечная боль, дисплазия соединительной ткани, диагностически значимые фенотипы, ранняя диагностика, профилактика хронического болевого синдрома.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Санькова М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Николенко В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Санькова Мария Вячеславовна — e-mail: cankov@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Санькова М.В., Николенко В.Н. Выявление признаков дисплазии соединительной ткани как один из факторов профилактики формирования хронического болевого синдрома в посттравматическом периоде. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):27–32.

<https://doi.org/10.17116/pain20222001127>

Identifying connective tissue dysplasia signs as one of the factors in the prevention of chronic pain syndrome formation in the post-traumatic period

© M.V. SANKOVA¹, V.N. NIKOLENKO^{1, 2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Musculoskeletal pain following recurrent musculoskeletal injuries is one of the most important medico-social problems of modern society. It was shown that recurrent musculoskeletal injuries are primarily due to initial connective tissue changes, which significantly impair the recovery of such patients and are one of the significant factors in the chronic pain syndrome formation.

Objective. To determine diagnostically significant phenotypes of connective tissue dysplasia in patients with musculoskeletal pain following recurrent musculoskeletal injuries.

Material and methods. Patients with recurrent musculoskeletal injuries, the leading clinical manifestation of which was musculoskeletal pain lasting more than six months, underwent clinical and instrumental examination at the Sechenov University. The revealed changes in connective tissue were recorded in a questionnaire specially developed at the Department of Anatomy. The comparison group consisted of healthy young people of the corresponding age.

Results. The ranking of the most common signs of connective tissue pathology, depending on their clinical significance, made it possible to establish diagnostically significant phenotypes of connective tissue dysplasia in patients with musculoskeletal pain following recurrent musculoskeletal injuries, which include kyphotic spine curvature, thoracic deformities, changes in the legs shape, gothic palate, joint hypermobility, temporomandibular joint crunch when moving, moderate and high myopia, soft auricles, varicose veins of the lower extremities and hemorrhoids.

Conclusion. Early detection of the established connective tissue dysplasia phenotypes in patients in the post-traumatic period will contribute to the timely therapy correction, the selection of adequate physical activity and prevention of chronic pain syndrome formation.

Keywords: recurrent musculoskeletal injuries, musculoskeletal pain, connective tissue dysplasia, diagnostically significant phenotypes, early diagnosis, pathognomonic markers, chronic pain syndrome prevention.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sankova M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Nikolenko V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Corresponding author: Sankova M.V. — e-mail: cankov@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sankova MV, Nikolenko VN. Identifying connective tissue dysplasia signs as one of the factors in the prevention of chronic pain syndrome formation in the post-traumatic period. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022001127>

Введение

Скелетно-мышечная боль, возникшая после рецидивирующих травм опорно-двигательного аппарата (ОДА), является одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, влияющих на повседневную активность и качество жизни трудоспособного населения [1, 2]. Актуальность этого вопроса в последнее время обусловлена прежде всего значительным ростом обращений к врачам общей практики по поводу хронических вертеброгенных и суставных болей, наблюдаемых в посттравматическом периоде [3, 4]. Показано, что повторно возникающие повреждения ОДА ассоциируются в первую очередь с исходными изменениями соединительной ткани, которая неспособна выдерживать полноценную механическую нагрузку [5, 6]. Сопутствующие диспластические нарушения существенно ухудшают восстановление таких пациентов и являются одним из значимых факторов формирования хронического болевого синдрома [7]. Многообразие клинических признаков дисплазии соединительной ткани существенно затрудняет ее своевременную диагностику, а задержка оптимального лечения и отсутствие профилактических мероприятий приводят к рецидивам травм, прогрессированию изменений и ухудшению прогноза [7–9]. В этой связи особую актуальность приобретает определение диагностически значимых фенотипических признаков дисплазии.

Цель исследования — скрининг состояния соединительной ткани у пациентов со скелетно-мышечной болью, возникшей после рецидивирующих травм ОДА, для определения диагностически значимых фенотипов дисплазии соединительной ткани, введения обязательного принципа их учета с целью своевременной коррекции проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий и профилактики формирования хронического болевого синдрома.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с рецидивирующими травмами ОДА (вывихами, травмами сухожилий,

растяжениями и разрывами капсульно-связочного аппарата суставов), прошедшие полное клиническо-инструментальное обследование в Сеченовском университете в период с 2019 по 2020 г. по поводу скелетно-мышечного болевого синдрома длительностью более полугода, который являлся ведущим клиническим проявлением данной патологии. Средний возраст обследуемых составил $36,4 \pm 6,0$ года (от 26 до 47 лет). Комплекс стандартного терапевтического осмотра был дополнен оценкой пропорциональности телосложения и лицевого скелета с помощью расчета индексов Варге, Кетле, Вервека, Пинье и лицевого показателя [3]. Выявление признаков долихостеномелии проводилось путем вычисления соотношений верхнего и нижнего сегментов тела, длины кистей/стоп и роста, размаха рук и роста, арахнодактилии (по специфическим тестам большого пальца и запястья). Критерии Бейтона использовались для диагностики гипермобильности суставов [10]. Инструментальные обследования включали ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопию и рентгеновское исследование. Выявленные изменения соединительной ткани регистрировались в специально разработанном на кафедре анатомии опроснике, содержащем 66 характерных диспластических признаков.

Группа сравнения состояла из здоровых молодых людей в возрасте $24,9 \pm 6,6$ года. Исследование выполнялось в соответствии с утвержденным постановлением локального этического комитета Сеченовского университета. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Microsoft Excel 2010, в которой достоверные различия анализировались по критериям достоверности различия долей Фишера и Крамера—Уэлча при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Комплекс определенных морфометрических признаков является высокоинформативным и позволяет предположить с большой долей вероятности, что у пациента имеется сопутствующая несостоятельность соединительной ткани, отягощающая течение посттравматического

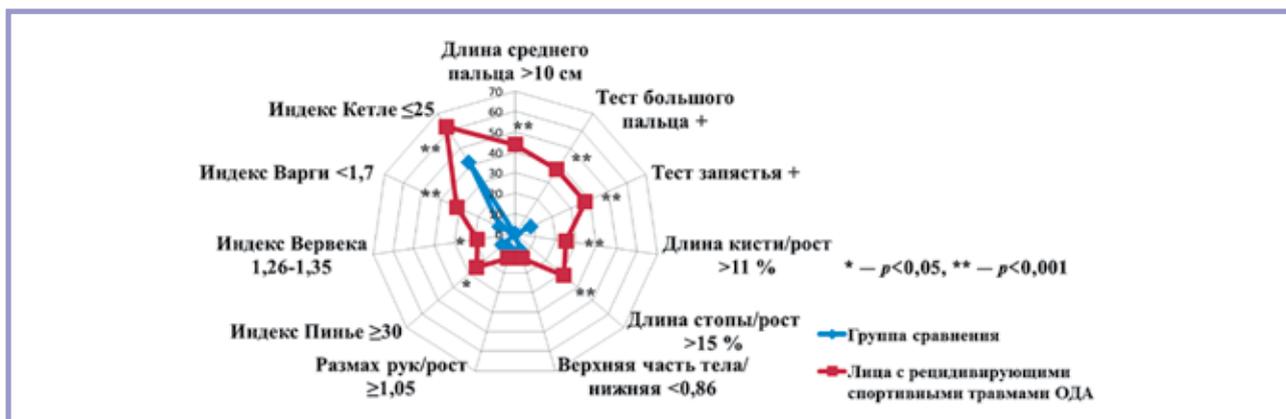


Рис. 1. Распространенность диагностически значимых индексов пропорциональности тела, долихостеномелии и арахнодактилии у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА.

Fig. 1. Prevalence of diagnostically relevant indexes of body proportion, dolichostenomelia and arachnodactyly in persons with posttraumatic musculoskeletal disorders.

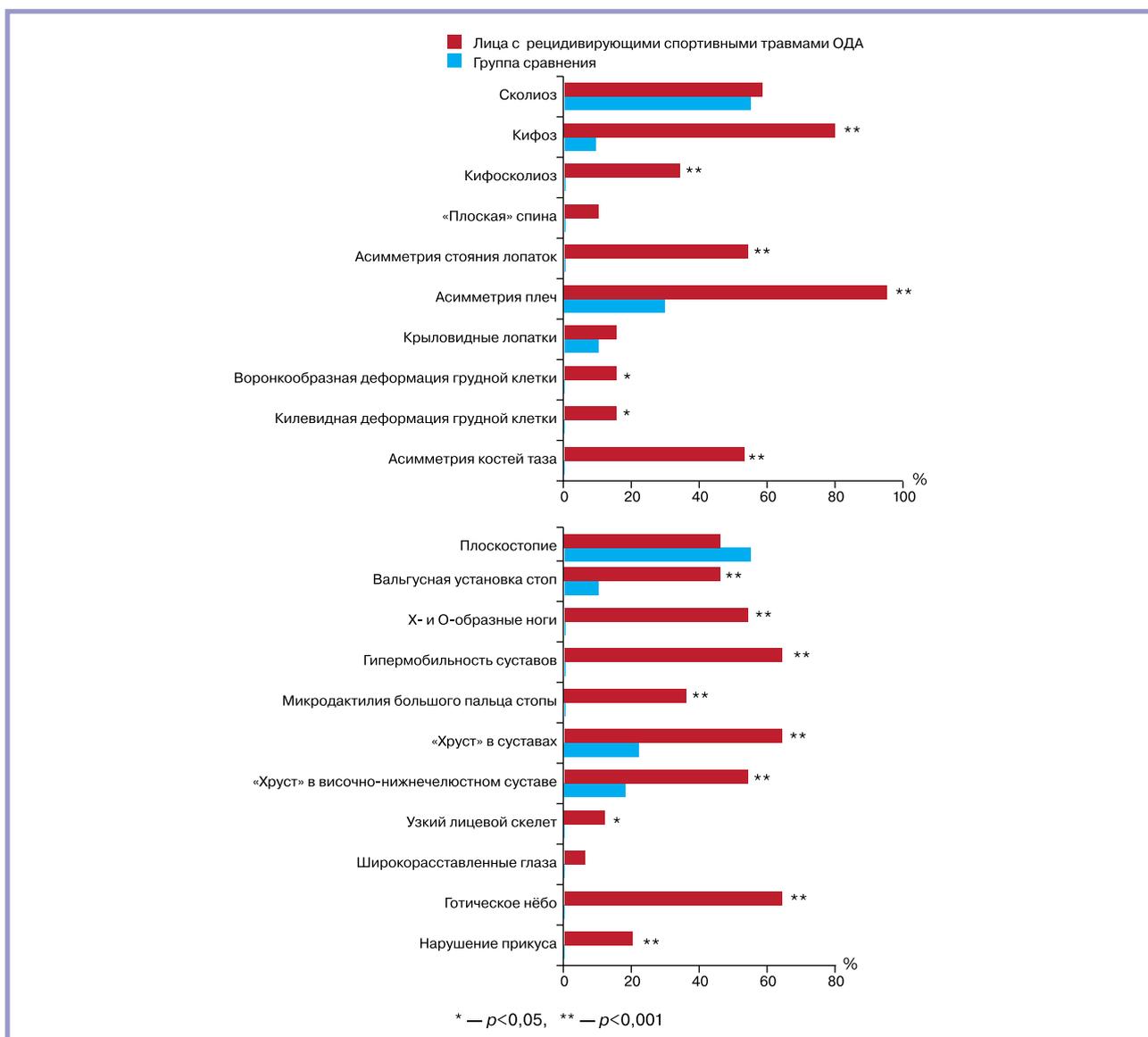


Рис. 2. Распространенность костно-суставных диспластических признаков у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА.

Fig. 2. Prevalence of osteoarticular dysplastic signs in persons with posttraumatic musculoskeletal disorders.

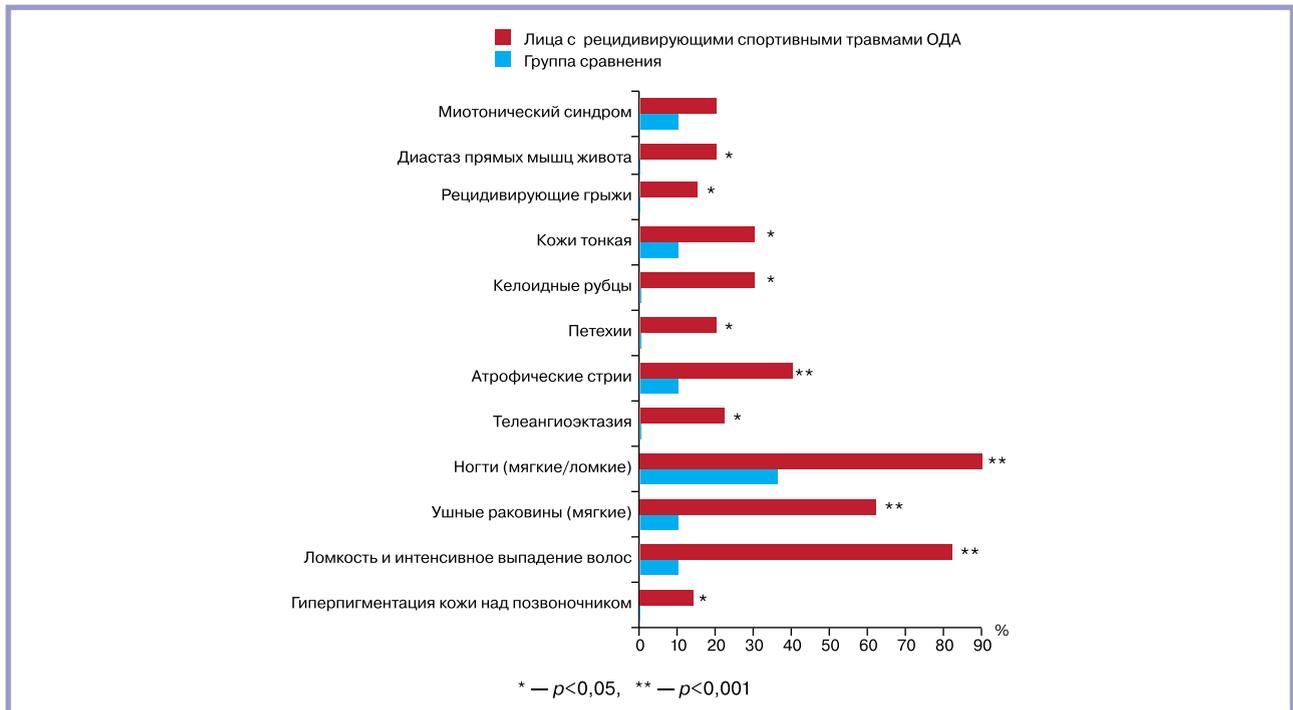


Рис. 3. Распространенность миоэктодермальных диспластических признаков у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА.

Fig. 3. Prevalence of myoectodermal dysplastic signs in persons with posttraumatic musculoskeletal disorders.

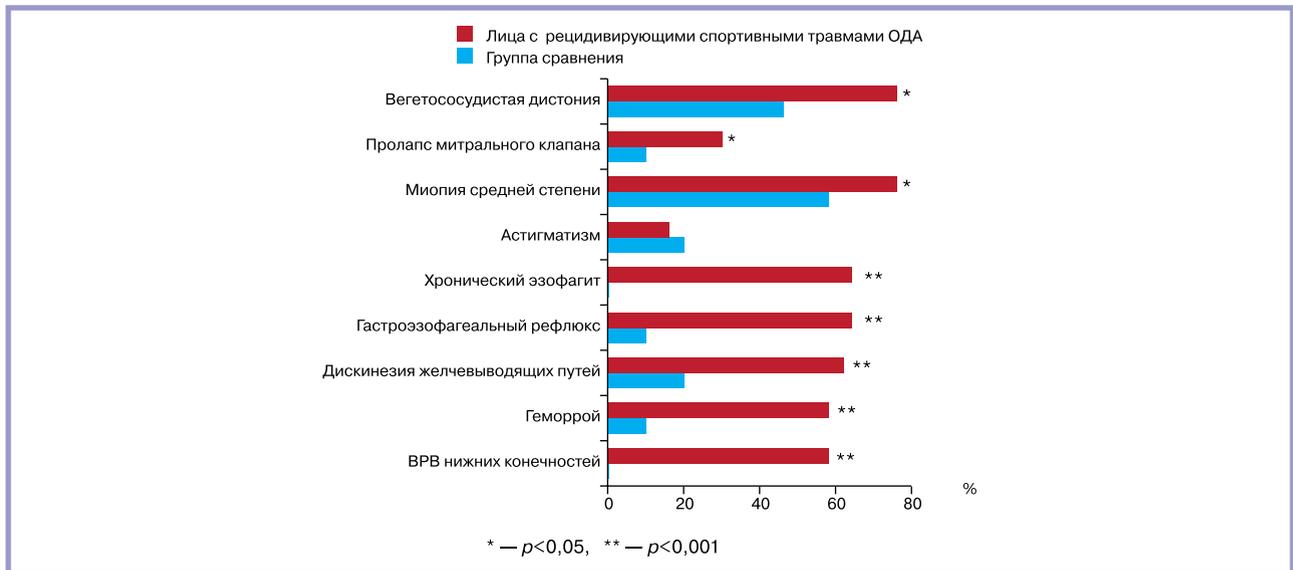


Рис. 4. Распространенность висцеральных диспластических признаков у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА.

Fig. 4. Prevalence of visceral dysplastic signs in persons with posttraumatic musculoskeletal disorders.

периода и приводящая к повторной травматизации ОДА. Показано, что у лиц с рецидивирующими травмами ОДА достоверно чаще, чем в группе сравнения, наблюдались астеническое телосложение и общая худощавость (рис. 1).

В большем проценте случаев (далее — группа сравнения и группа пациентов с рецидивирующими травмами ОДА соответственно) отмечалось наличие непропорционально более длинных стоп (0% и $31,3 \pm 6,7\%$, $p < 0,001$), кистей (0% и $25,0 \pm 6,3\%$, $p < 0,001$) и пальцев, выявляющих черты долихостеномелии и арахнодактилии. У пациентов

существенно преобладало кифотическое искривление позвоночника с асимметричным положением лопаток, плечевого пояса и костей таза. Чаще встречались такие изменения формы грудной клетки, как воронкообразная или килевидная деформация (рис. 2).

Установлено, что у лиц с рецидивирующими травмами ОДА в большем проценте случаев отмечены измененная кривизна ног (0% и $50,0 \pm 7,2\%$, $p < 0,001$), вальгусная установка стоп ($8,3 \pm 4,5\%$ и $43,8 \pm 7,2\%$, $p < 0,001$), макродактилия большого пальца стопы (0% и $31,3 \pm 6,7\%$, $p < 0,001$), узкий лицевой

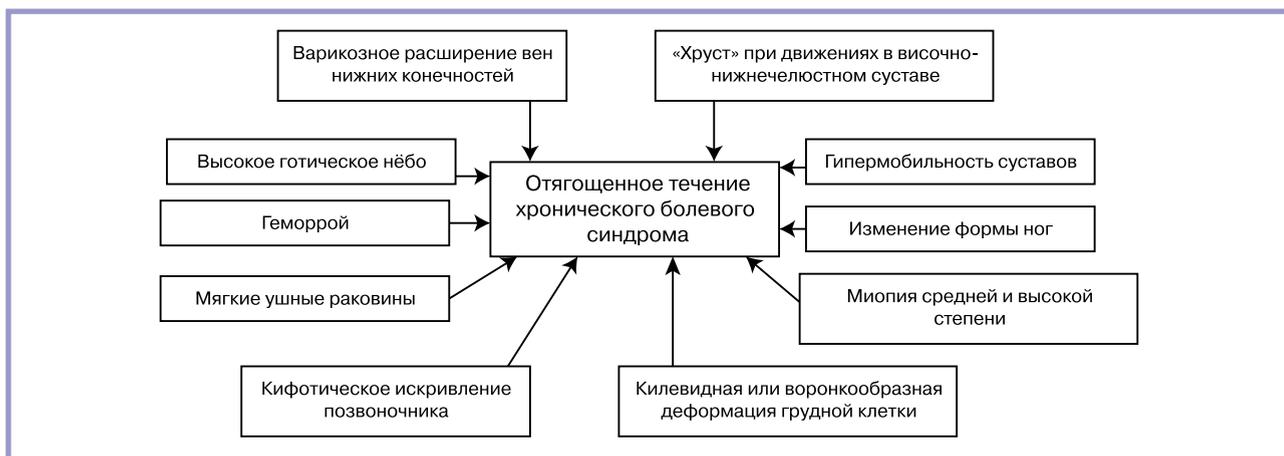


Рис. 5. Маркеры дифференцированного подхода к лечению хронического болевого синдрома при посттравматических заболеваниях ОДА.

Fig. 5. Markers of a differentiated approach to the treatment of chronic pain syndrome in posttraumatic musculoskeletal disorders.

скелет (0% и 12,5±4,8%, $p<0,05$) и нарушение прикуса (0% и 18,8±5,6%, $p<0,05$). У подавляющего большинства обследуемых достоверно чаще встречались признаки гипермобильности суставов (0% и 62,5±6,9%, $p<0,001$), аркообразное небо (0% и 62,5±6,9%, $p<0,001$) и хруст в суставах при движениях (25,0±7,2% и 62,5±6,9%, $p<0,001$) (рис. 2).

Среди эктодермальных проявлений чаще наблюдались тонкая, эластичная кожа, петехии, телеангиоэктазии, атрофические стрии, келоидные рубцы и участки гиперпигментации кожи над позвоночником (рис. 3).

У подавляющего большинства пациентов имелись повышенная ломкость ногтей (33,3±7,9% и 87,5±4,8%, $p<0,001$), истонченные волосы и участки облысения (8,3±4,5% и 81,3±5,6%, $p<0,001$). Ушные раковины у них отличались избыточной мягкостью и эластичностью. В большем проценте случаев у пациентов наблюдались диастаз абдоминальных мышц и рецидивирующие грыжи (рис. 3).

Со стороны внутренних органов у обследуемых лиц существенно чаще встречались вегетососудистая дистония и пролапс митрального клапана, варикозно расширенные вены нижних конечностей и геморроидальные узлы. У подавляющего большинства пациентов отмечались несостоятельность кардиального отверстия желудка с проявлениями гастроэзофагеального рефлюкса (8,3±4,5% и 68,8±6,7%, $p<0,001$) и нарушение моторной деятельности желчевыводящих протоков (16,6±6,2% и 62,5±6,9%, $p<0,001$). Существенно превалировала миопия умеренной и высокой степени. Характерны более низкое систолическое давление (117,9±4,51 мм рт.ст. и 108,3±6,12 мм рт.ст., $p<0,05$) и учащенный пульс (67,13±5,62 уд/мин и 78,63±6,53 уд/мин, $p<0,05$) (рис. 4).

В результате ранжирования наиболее часто встречающихся признаков в зависимости от их диагностической

значимости [11] определены диагностически значимые фенотипы дисплазии соединительной ткани у лиц с рецидивирующими травмами ОДА (рис. 5).

Выявление установленных критериев у пациентов в посттравматическом периоде требует обязательной коррекции проводимой лечебно-реабилитационной терапии с включением специфических мероприятий, направленных на укрепление соединительной ткани, в частности, назначения курсов остеопатии и магниевой коррекции, а также подбора адекватных видов физической нагрузки и темпов тренировок [9, 12, 13]. Следует рекомендовать регулярное выполнение физических упражнений и занятий аэробного типа, к которым можно отнести плавание, ходьбу, езду на велосипеде, игру в бадминтон или настольный теннис [7, 14].

Заключение

Программа терапии скелетно-мышечной боли у пациентов с рецидивирующими травмами ОДА должна проектироваться с учетом скрининга состояния соединительной ткани. Выявление установленных фенотипов дисплазии соединительной ткани у пациентов в посттравматическом периоде диктует необходимость своевременной коррекции восстановительного лечения, включения специфических мероприятий, направленных на укрепление соединительной ткани, и подбора адекватных видов физической нагрузки и темпов тренировок, что будет способствовать профилактике формирования хронического болевого синдрома.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blyth FM, Briggs AM, Schneider CH, Hoy DG, March LM. The Global Burden of Musculoskeletal Pain — Where to From Here? *Am J Public Health*. 2019;109(1):35-40. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304747>
2. Смоленский А.В., Капустина Н.В., Хафизов Н.Н. Особенности профилактики перенапряжений и лечения нарушений опорно-двигательного аппарата. *РМЖ*. 2018;26(4-1):15-19.

- Smolensky AV, Kapustina NV, Khafizov NN. Features of overstress prevention and treatment of musculoskeletal disorders. *RMZh*. 2018;26(4-1):15-19. (In Russ.).
3. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017;52(6):491-496. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.08>
 4. Шатрова В.П., Аганесов А.Г., Жарова Т.А. Комплексный подход к лечению болевого синдрома у больных с травмами и заболеваниями позвоночника. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2011;1:5-10. Shatrova VP, Aganesov AG, Zharova TA. An integrated approach to the treatment of pain syndrome in patients with spinal injuries and diseases. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2011;1:5-10. (In Russ.).
 5. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Вовкогон А.Д., Санькова М.В., Ризаева Н.А. Морфологические маркеры структурно-функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникающих после физической нагрузки. *Человек. Спорт. Медицина*. 2019;3:103-111. Nikolenko VN, Oganesyanyan MV, Vovkogon AD, Sankova MV, Rizaeva NA. Morphological markers of structural and functional disorders of musculoskeletal system arising after physical activity. *Man. Sport. Medicine*. 2019;3:103-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.14529/hsm190313>
 6. Nikolenko VN, Oganesyanyan MV, Vovkogon AD, Cao Y, Churganova AA, Zolotareva MA, Achkasov EE, Sankova MV, Rizaeva NA, Sinelnikov MY. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):660. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03698-0>
 7. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):137-209.
 8. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1-2):137-209. (In Russ.).
 9. Florez H, Peris P, Guañabens N. Fibrous dysplasia. Clinical review and therapeutic management. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(12):547-553. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.07.030>
 10. Марухно, Ю.И., Пянтковский А.С. Дисплазия соединительной ткани у спортсменов. *Медицинские перспективы*. 2012;17(1):114-118. Marukhno YuI, Pyantkovsky AS. Connective tissue dysplasia in athletes. *Medical Prospects*. 2012;17(1):114-118. (In Russ.).
 11. Kumar B, Lenert P. Joint Hypermobility Syndrome: Recognizing a Commonly Overlooked Cause of Chronic Pain. *Am J Med*. 2017;130(6):640-647. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.02.013>
 12. Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;2:15-20. Kadurina TI, Abbakumova LN. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2008;2:15-20. (In Russ.).
 13. Slattengren AH, Nissly T, Blustin J, Bader A, Westfall E. Best uses of osteopathic manipulation. *J Fam Pract*. 2017;66(12):743-747.
 14. Кутко О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В., et al. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Vopr Pitan*. 2020;89(5):35-43. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10064>
 15. Toprak Celenay S, Ozer Kaya D. Effects of spinal stabilization exercises in women with benign joint hypermobility syndrome: A randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1461-1468. Epub 2017 Mar 30. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3713-6>

Поступила 19.10.2021

Received 19.10.2021

Принята к печати 26.12.2021

Accepted 26.12.2021

Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника

© А.В. АМЕЛИН¹, В.А. БАЛЯЗИН², О.С. ДАВЫДОВ³, С.К. ЗЫРЯНОВ⁴, Д.В. КИСЕЛЕВ⁵, О.В. КУРУШИНА⁶, Л.А. МЕДВЕДЕВА⁷, Н.М. ТЕРЕШЕНКО¹, В.А. ШИРОКОВ⁸, М.Л. КУКУШКИН³, Н.Н. ЯХНО⁹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁷ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты Российского мультицентрового статистического исследования NEODOLEX эффективности и переносимости препарата Неодолпассе, представляющего собой фиксированную комбинацию нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенака (75 мг) и мышечного релаксанта центрального действия орфенадрина (30 мг) при лечении острого болевого синдрома у пациентов с неспецифической болью в спине (НБС) и радикулопатией (РП). Проведенное исследование показало, что внутривенные инфузии Неодолпассе приводят к быстрому (через 24 ч) и значительному (более 50%) регрессу болевого синдрома у 94% пациентов. В зависимости от кратности введения Неодолпассе дополнительное применение других анальгетиков потребовалось у 21—35% пациентов с НБС и у 11—17% пациентов с РП. Обсуждаются потенцирующие и аддитивные взаимодействия диклофенака и орфенадрина, позволяющие добиваться эффективного обезболивания при использовании данной фиксированной комбинации. Отмечена хорошая переносимость двухдневного курса терапии и высокая оценка пациентами проведенного лечения.

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в спине, радикулопатия, анальгезия, диклофенак, орфенадрин, фиксированная комбинация, комбинация НПВП и мышечного релаксанта.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Амелин А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>

Балязин В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Давыдов О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Зырянов С.К. — <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Киселев Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Медведева Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>

Терешенко Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

Шировков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Яхно Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Автор, ответственный за переписку: Давыдов О.С. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Амелин А.В., Балязин В.А., Давыдов О.С., Зырянов С.К., Киселев Д.В., Курушина О.В., Медведева Л.А., Терешенко Н.М., Широков В.А., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):33–41. <https://doi.org/10.17116/pain20222001133>

Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief

© A.V. AMELIN¹, V.A. BALYAZIN², O.S. DAVYDOV³, S.K. ZYRYANOV⁴, D.V. KISELEV⁵, O.V. KURUSHINA⁶, L.A. MEDVEDEVA⁷, N.M. TERESHCHENKO¹, V.A. SHIROKOV⁸, M.L. KUKUSHKIN³, N.N. YAKHNO⁹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

⁴Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;

⁵Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁷Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁸Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the result NEODOLEX study. It was Russian multicenter statistical efficacy and tolerability observation of Neodolpasse which is a fixed combination of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac (75 mg) and the muscle relaxant orphenadrine (30 mg) for acute nonspecific back pain and radiculopathy treatment.

The study has showed Neodolpasse infusions lead to the fast (after 24 hours) and significant pain regression (more than 50%) in 94% of patients.

Depending on the frequency of Neodolpasse use, additional application of other analgesics was required in 21—35% of patients with acute nonspecific back pain and 11—17% of patients with radiculopathy.

Keywords: acute nonspecific back pain, radiculopathy, analgesia, Diclofenac, Orphenadrine, fixed combination, combination of NSAIDs and muscle relaxant.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Amelin A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>

Balyazin V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Davydov O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Zyryanov S.K. — <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Kiselev D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Medvedeva L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>

Tereshchenko N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

Shirokov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Yakhno N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Corresponding author: Davydov O.S. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, Zyryanov SK, Kiselev DV, Kurushina OV, Medvedeva LA, Tereshchenko NM, Shirokov VA, Kukushkin ML, Yakhno NN. Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):33–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001133>

Введение

Болевые синдромы в области спины и шеи признаются одной из значимых медицинских и социальных проблем современного общества. Предполагается, что в течение жизни хотя бы один эпизод боли в спине испытывают 84% населения мира [1, 2]. Результаты эпидемиологического исследования, полученные на основании опроса более 46 тыс. жителей Европы, свидетельствуют о том, что хронической болью в спине без уточнения локализации страдают 24% населения, болью в поясничной области — 18% населения, а болью в шее — 8% населения [3]. По данным другого исследования, до 23% популяции испытывали хроническую боль в спине, которая сопровождалась значимым ограничением повседневной жизнедеятельности, включая временную или стойкую нетрудоспособность [4]. В исследовании

глобального бремени болезней, в котором анализировалась заболеваемость в 188 странах мира, в том числе в России, показано, что боль в спине занимает первое место среди всех медицинских причин, приводящих к стойкому ухудшению качества жизни [5].

В России хроническая боль в спине имеет характер «молчаливой эпидемии», что еще раз подтвердило исследование, проведенное Российским обществом по изучению боли (РОИБ) при участии Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ) в 2021 г. Так, в ходе всероссийского (более 80 регионов) телефонного опроса порядка 16% респондентов указали на наличие хронической боли в области поясницы [6]. Учитывая высокую популяционную распространенность, пациенты с болью в спине составляют значимую долю среди всех больных, обратившихся за амбулаторной помощью в первичном звене здра-

воохранения России. По данным ряда наблюдательных исследований, проведенных как в Москве, так и в 61 городе России, около 25% пациентов, обратившихся в поликлиники, это пациенты с болью в спине. При этом наибольшая нагрузка возникает на приеме у терапевта и невролога: эти пациенты составляют до 50% от всех обратившихся с болью, а у ревматолога и хирурга — до 25% [7, 8].

Наиболее частыми анатомическими источниками боли в спине и шее являются мышцы спины и области шеи, их сухожилия и связки, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, межпозвонковый диск. Боль в спине и шее расценивают как скелетно-мышечную (неспецифическую) боль, если не обнаруживаются повреждения спинномозгового корешка (радикулопатия) и поясничного стеноза, а также нет других специфических причин боли (такие как перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение или другие заболевания) [9–11]. Известно, что специфические причины составляют порядка 4–6% от всех случаев боли в спине и шее, при этом радикулопатия и поясничного стеноза преобладают, например, в амбулаторном звене одного из регионов Швеции доля таких пациентов — 64% среди пациентов с болью в спине специфического генеза [12]. Из ряда других, более ранних исследований известно, что заболеваемость пояснично-крестцовой радикулопатией в течение жизни составляет 2–5% [13, 14].

Современные стратегии терапии острой неспецифической боли в спине и шее, как и радикулопатии, обязательно предусматривают предотвращение хронизации болевого синдрома, что предполагает учет и модификацию различных факторов риска: психологических (стресс, тревога, депрессия, катастрофизация, неадаптивное поведение), социальных (профессиональная неустойчивость, поддержка пассивного поведения членами семьи) и медицинских (неоптимальное лечение, соматические заболевания, тяжесть структурных повреждений и т.д.) [15–19].

Положение о необходимости адекватного купирования острой боли и, соответственно, о профилактике перехода острой боли в хроническую отражено в большинстве международных и российских рекомендаций по лечению неспецифической боли в спине и радикулопатии. В качестве средств первой линии фармакотерапии рассматриваются прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и мышечные релаксанты центрального действия, в ряде документов предлагается использовать в качестве коанальгетиков витамины группы В [18–23].

Не так давно в России для лечения острого вертеброгенного болевого синдрома, корешковых болей, а также послеоперационной боли был зарегистрирован препарат Неодолпассе, предназначенный для внутривенного введения. Он представляет собой фиксированную комбинацию эффективного и быстродействующего НПВП диклофенака (75 мг) и миорелаксанта центрального действия орфенадрин (30 мг) [24]. Диклофенак — ЦОГ-ингибитор, рассматривается как «золотой стандарт» в лечении скелетно-мышечной боли, в том числе боли в спине, а в многочисленных публикациях, посвященных препарату орфенадрин, описывается его самостоятельное обезболивающее действие, реализуемое через дофаминергическую и гистаминергическую антиноцицептивные системы ЦНС, а также посредством ингибирования постсинаптических NMDA-рецепторов и Na^+ 1.8 каналов периферических нервов [25–27]. Сравнение Неодолпассе с его отдельными компонентами, использовавшимися в качестве монотера-

пии, продемонстрировало большую эффективность именно фиксированной комбинации, что, вероятно, достигается за счет потенцирования центральных антиноцицептивных эффектов диклофенака и орфенадрин, а не простой суммацией действия каждого из них [28]. В то же время исследования эффективности Неодолпассе при болях в спине немногочисленны [26, 27, 29].

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности препарата Неодолпассе (фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин) у пациентов с острой неспецифической болью в шее и пояснице, а также у пациентов с острой болевой шейной и поясничной радикулопатией.

Для достижения поставленной цели было запланировано последовательное решение нескольких задач:

1. Провести сравнительную оценку эффективности и переносимости двух схем применением Неодолпассе с однократным и двукратным введением препарата в течение суток у пациентов с неспецифической болью в спине и болевой радикулопатией.
2. Оценить долю пациентов с невропатической болью среди пациентов с радикулопатией, до и после терапии препаратом Неодолпассе.
3. Проанализировать удовлетворенность пациентов лечением болевого синдрома с применением Неодолпассе.
4. Изучить необходимость и потребность в дополнительном обезболивании при однократном и двукратном применении Неодолпассе.
5. Оценить характер и частоту возникновения нежелательных реакций Неодолпассе.

Материал и методы

Статистическое наблюдательное исследование NEODOLEX проводилось с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г. в Волгограде, Екатеринбурге, Москве, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Ярославле.

Для наблюдения были отобраны 317 пациентов (180 мужчин и 137 женщин) в возрасте от 18 до 80 лет с острой неспецифической болью в спине и шее, шейной и поясничной радикулопатией. В исследование включались пациенты с длительностью боли/обострения, не превышающей 3 мес, с одним из следующих диагнозов согласно МКБ-10: цервикалгия (M54.2) — 29 человек, цервикокраниалгия (M53.0) — 26 человек, цервикобрахиалгия (M53.1) — 36 человек, люмбагия (M54.5) — 43 человека, радикулопатия шейная (M50.1) — 40 человек, радикулопатия поясничная (M51.1) — 98 человек. У всех пациентов использовался единый протокол обследования и оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, проводился неврологический и краткий невро-ортопедический осмотр, исследовались кровь и моча в рамках стандартной клинической практики. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника проводилась по показаниям пациентам с радикулопатией, миелопатией и при подозрении на специфическую природу боли («красные флажки»), две последние группы пациентов в исследование не включались. До включения пациента в исследование врач принимал решение о назначении препарата Неодолпассе с учетом наличия/отсутствия противопоказаний к его применению. Дизайн исследования (рис. 1) предполагает разделение пациентов на группу А



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

(неспецифическая боль в спине — 179 пациентов) и группу В (радикулопатия — 138 пациентов).

Исследуемый препарат Неодолпассе (диклофенак натрия 75 мг + орфенадрин цитрат 30 мг), раствор для инфузий 250 мл вводился внутривенно капельно в течение 1,5–2 ч; при этом до введения, во время инфузии, а также после нее осуществлялся мониторинг артериального давления, частоты пульса, а также возможных нежелательных реакций, связанных с введением препарата.

В зависимости от интенсивности боли и выраженности обезболивающего эффекта после первого введения препарата пациенты получали Неодолпассе либо один раз (подгруппы А1 и В1), либо два раза (подгруппы А2 и В2) в сутки (с интервалом 8–12 ч) на протяжении 24–48 ч (рис. 1).

Интенсивность болевого синдрома измерялась с помощью 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в подгруппах с однократным введением (А1, В1) исходно, через 1; 4; 24 ч после каждой инфузии. У пациентов с двукратным введением (подгруппы А2, В2) интенсивность болевого синдрома по ВАШ оценивалась исходно, через 1 и 4 ч после первого введения, перед вторым введением в 1-й и 2-й дни, через 4 ч после второго введения в эти дни и через 24 ч после второго введения Неодолпассе во 2-й день (в конце лечения). Конечная оценка анальгетической эффективности препарата проводилась путем подсчета количества человек, у которых в первый день терапии произошло уменьшение болевого синдрома на 50; 75 и 100%. Также оценивалась динамика ВАШ до и после лечения во всех четырех подгруппах.

У пациентов с радикулопатией использовалась валидированная русскоязычная версия Лидской шкалы оценки невропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS) [30, 31], которая заполнялась исходно и в конце курса лечения.

В конце курса лечения пациентом заполнялась шкала «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (Patient Global Impression of Change Scale — PGIC), которая предназначена для определения изменения самочувствия пациентов (в том числе с болью в спине) на фоне лечения [32]. Шкала позволяет оценить изменение самочувствия с момента начала текущей терапии и включает 7 градаций изменений — от «без изменений или стало хуже» до «значительно лучше». Больному предлагалось выбрать одну из градаций, результат далее переводился в баллы от 1 до 7. Выбор больными градаций «отчетливо лучше» и «значительно лучше» или балл ≥ 6 расценивался как улучшение самочувствия.

Описательная статистика для количественных данных приводится в виде медианы и 25 и 75% квартилей (Me (Q1; Q3)). Для качественных данных приводятся количество пациентов для данного значения и процент данного значения от общего количества пациентов в виде $N (n \%)$ или $n \%$ (N). Различия между выборками с количественными значениями определялись при помощи критерия Стьюдента или рангового критерия Манна—Уитни; оценка различий количественных показателей в динамике выполнялась с помощью парного критерия Стьюдента или критерия Уилкоксона. Проверка нормальности проводилась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Параметрическая статистика применялась в случаях, когда изучаемые выборки были нормально распределены. Для поиска различий в выборках по качественным атрибутам использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера для малых выборок, а именно: если одна из ожидаемых по методу χ^2 величин была меньше 10. Критический уровень значимости p при проверке гипотез принимали равным 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2019, IBM SPSS 20.0, PAST 4.03.

Результаты

Все 317 пациентов, включенных в исследование, закончили его в полном соответствии с протоколом. Общая характеристика группы пациентов представлена в **таблице**.

Результаты оценки купирования боли с применением препарата Неодолпассе. Полученные результаты лечения острой неспецифической боли в спине свидетельствуют о высокой эффективности препарата Неодолпассе как средства для ургентной терапии болевого синдрома, независимо от его исходной интенсивности и выбранной схемы лечения (графическая интерпретация результатов лечения боли в исследованных группах пациентов представлена на **рис. 2, а и б**). Так, в первые 4 ч после инфузии болевой синдром уменьшился наполовину и более от исходного значения у 188 (59,3%) пациентов. При этом сразу после введения препарата уменьшение боли на 50% отметил 61 (19,2%) пациент и через 1 ч — еще 67 (21,1%) пациентов. Наибольшая доля больных, отметивших снижение болевого синдрома на 50% и более в течение первых 4 ч, была в подгруппе А1 — 84 (71,8%) пациента, наименьшая — в подгруппе В2 — 34 (45,3%) пациента ($p < 0,001$).

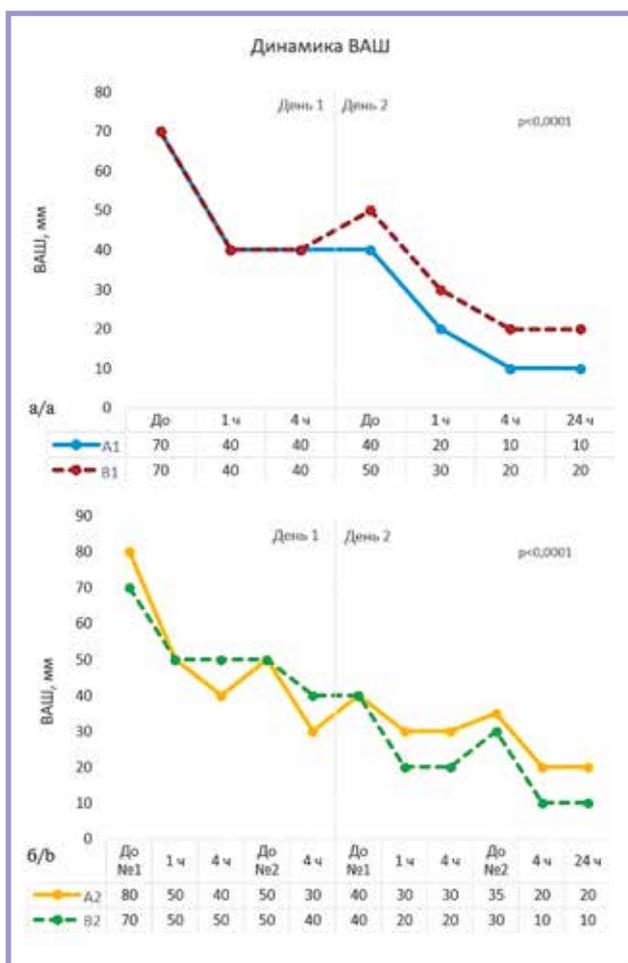


Рис. 2а. Динамика уменьшения интенсивности боли по ВАШ при однократной в сутки инфузии Неодолпассе у пациентов с неспецифической болью в спине (А1) и радикулопатией (В1).

По оси ординат — интенсивность боли по ВАШ; по оси абсцисс — сроки лечения (ч).

Fig. 2a. Dynamics of pain reduction (VAS) with a single daily infusion of Neodolpasse in patients with nonspecific back pain (A1) and radiculopathy (B1).

On Y-axis — pain intensity (VAS); on X-axis — the duration of treatment (hours).

Рис. 2б. Динамика уменьшения интенсивности боли по ВАШ при двукратной в сутки инфузии Неодолпассе у пациентов с неспецифической болью в спине (А2) и радикулопатией (В2).

По оси ординат — интенсивность боли по ВАШ; по оси абсцисс — сроки лечения (ч).

Fig. 2b. Dynamics of pain intensity reduction (VAS) with Neodolpasse twice a day infusions in patients with nonspecific back pain (A2) and radiculopathy (B2).

On Y-axis — pain intensity (VAS); on X-axis — the duration of treatment (hours).

В подгруппе А1 через 24 ч после второй инфузии по данным ВАШ отмечено достоверное снижение интенсивности боли на 85,7% по сравнению с исходным периодом (с 70 до 10 мм) ($p < 0,0001$) (рис. 2, а).

Сходные высокие результаты обезболивания получены у 62 пациентов из подгруппы А2, у которых были исходно более выраженные показатели интенсивности боли по ВАШ (80 мм) и которым препарат вводился 2 раза в сутки. Уже к концу первых суток лечения показатели по ВАШ у них достоверно снизились по сравнению с исходным периодом, а через двое суток интенсивность боли

уменьшилась на 75,0% (с 80 до 20 мм) ($p < 0,0001$) (рис. 2, б). Досрочно завершили лечение в подгруппах А1 и А2 в связи с полным купированием болевого синдрома 47 человек: 33 — после первого введения, 13 — после второго введения, 1 — после третьего введения препарата.

В результате применения Неодолпассе при шейной и поясничной радикулопатии интенсивность боли по данным ВАШ при однократной в сутки инфузии к концу лечения уменьшилась в подгруппе В1 (63 пациента) на 71,4% (с 70 до 20 мм) ($p < 0,0001$) и при двукратном в сутки введении препарата в подгруппе В2 (75 пациентов) на 85,7% (с 70 до 10 мм) ($p < 0,0001$) (рис. 2, б). Досрочно завершили лечение 38 человек: после первого введения — 6 человек, после второго введения — 11 человек, после третьего введения — 21 человек.

Результаты оценки по опроснику LANSS до и после терапии Неодолпассе. У пациентов с радикулопатией показатели LANSS ≥ 12 баллов зарегистрированы у 90 (65%) пациентов обеих подгрупп (В1 и В2) (таблица). Через два дня применения Неодолпассе доля пациентов с LANSS ≥ 12 баллов сократилась до 34 пациентов (на 63%). Медиана шкалы LANSS в подгруппах В1 и В2 исходно была равна 16,5 (12; 12) балла, а к концу лечения снизилась до 11 (0; 0) баллов ($p < 0,0001$).

Оценка потребности в дополнительном обезболивании. Использование дополнительной анальгезии в подгруппе А1 в первые сутки лечения понадобилось 35% пациентов, а в подгруппе А2 — 21% пациентов ($p = 0,036$). У пациентов с радикулопатией дополнительная анальгезия потребовалась 11,1% пациентов подгруппы В1 и 17,3% пациентов подгруппы В2 ($p = 0,5$). В качестве дополнительного обезболивания применялись парацетамол, габапентин, прегабалин в индивидуальных дозировках.

Оценка результатов лечения по шкале PGIC. Среди всех 317 участников исследования 186 человек (58,7%) оценили эффективность проведенного лечения по шкале PGIC как высокую и очень высокую («отчетливо лучше» и «значительно лучше» или ≥ 6 баллов). В подгруппе А1 такую оценку дали 77 (65,8%) пациентов, в подгруппе А2 — 42 (67,7%) пациента, в подгруппе В1 — 29 (46,0%) пациентов и в подгруппе В2 — 38 (50,7%) пациентов.

Оценка безопасности и переносимости терапии. Переносимость внутривенных инфузий Неодолпассе была хорошей и отсутствие каких-либо нежелательных реакций отмечено у 225 (71%) пациентов. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) сразу после инфузии зафиксированы кратковременные (несколько минут) головокружение, слабость, сонливость у 46 (14,5%) пациентов, со стороны сердечно-сосудистой системы у 28 (8,8%) пациентов отмечались незначительное повышение (максимально до 150 мм рт.ст. у 2 пациентов) и снижение (максимально до 110 мм рт.ст. у 3 пациентов) систолического артериального давления, тахикардия (максимально до 100 уд/мин у 3 пациентов), со стороны ЖКТ у 18 (5,7%) пациентов были жалобы на изжогу, вздутие живота, снижение аппетита. У больных старшей возрастной группы (> 65 лет) нежелательные реакции регистрировались в 30,4% случаев, а в возрасте 18–65 лет — в 28,8% случаев ($p = 0,6$). Все нежелательные реакции носили транзиторный характер и не повлекли за собой отказа от терапии. Это свидетельствует о хорошей переносимости однодневного и двухдневного курса лечения препаратом Неодолпассе пациентами разных возрастных групп (рис. 3).

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Characteristics of patients participated in the study

Признак	Неспецифическая боль в спине, n=179	Радикулопатия, n=138	Значение p
Пол	М 102 Ж 77	М 78 Ж 60	0,9
Возраст, лет (Me (Q1; Q3))	41 [32; 53]	48 [35; 59]	<0,05
Возрастной период (%)	18—65 лет: 163 (91,1) 66—80 лет: 16 (8,9)	18—65 лет: 108 (78,3) 66—80 лет: 30 (21,7)	<0,01
Исходная интенсивность боли по ВАШ, мм (Me (Q1; Q3))	70 [50; 50]	70 [40; 40]	0,5
Доля пациентов с баллом по вопроснику LANSS \geq 12 баллов (%)	—	90 (65,2)	—

Таким образом, результаты исследования NEODOLEX показывают, что применение препарата Неодолпассе позволяет добиться снижения интенсивности острой боли в спине и радикулопатии на 50% и более у 94,6% пациентов, при этом у 36,0% из них болевой синдром удается купировать полностью. Эффективность препарата не зависит от исходной интенсивности боли и выбранной схемы лечения, а нежелательные реакции, наблюдаемые в процессе терапии, не приводят к ее отмене.

Обсуждение

Полученные результаты, говорящие о высокой эффективности применения препарата Неодолпассе у пациентов с острой неспецифической болью в спине, соотносятся с многочисленными данными литературы. Не вызывает сомнений эффективность отдельных компонентов Неодолпассе — диклофенака и орфенадрина. Последний Кокрейновский обзор, в котором проанализировано 32 РКИ различных НПВП с общим числом участников 5356, еще раз подтвердил эффективность и безопасность этой группы препаратов для купирования острой боли в спине [33]. Многочисленные систематические обзоры и метаанализы по оценке эффективности различных по механизмам действия мышечных релаксантов достоверно подтверждают эффективность миорелаксантов небензодиазепинового ряда (в том числе орфенадрина) в качестве средства для эффективного купирования острой боли в пояснице в комбинации с НПВП или в качестве самостоятельных средств [34—37].

По мнению ряда специалистов, использование фиксированных комбинаций анальгетиков, в том числе НПВП, и мышечных релаксантов повышает эффективность и приверженность терапии, так как они имеют сбалансированное соотношение доз отдельных компонентов, доказанную в клинических исследованиях эффективность и безопасность, позволяют снизить лекарственную нагрузку на пациента и более удобны для применения [38—41]. Объективным подтверждением вышесказанного являются ранее проведенные за рубежом исследования эффективности и безопасности внутривенных инфузий фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при лечении болевых синдромов, возникших вследствие травм позвоночника, его дегенеративных и воспалительных заболеваний, остеоартритах, мышечных повреждениях воспалительного и травматического генеза, и в послеопера-

ционном периоде у пациентов с ортопедической патологией [26, 27, 29, 42—44]. Многочисленные сравнительные исследования эффективности различных лекарственных форм НПВП не выявили существенного преимущества какого-либо пути введения этого класса лекарственных средств при лечении различных болевых синдромов. Только внутривенный путь применения НПВП доказал свое преимущество у пациентов с выраженным болевым синдромом [45, 46].

Вызывают определенный оптимизм результаты применения препарата Неодолпассе у пациентов с радикулопатией. Например, как при однократном, так и при двукратном введении интенсивность боли значимо снизилась: на 71,4 и 85,7% соответственно. Следует подчеркнуть, что с позиций доказательной медицины эффективность как НПВП, так и миорелаксантов в лечении радикулопатии остается дискуссионной. Авторы опубликованного в 2017 г. Кокрейновского обзора 10 РКИ (1651 участник) пришли к неутешительным выводам о том, что НПВП практически не отличаются по эффективности от плацебо в купировании болевого синдрома при радикулопатии, но в большей степени, чем плацебо, улучшают нарушенные функции. В то же время в отдельных плацебо-контролируемых исследованиях была доказана эффективность различных НПВП, в том числе диклофенака (150 мг/сут) и др. [47, 48]. В отношении центральных миорелаксантов в двух систематических обзорах подчеркивается, что отсутствуют публикации, доказывающие эффективность применения этих лекарственных средств при радикулопатии [36, 37]. Тем не менее и НПВП, и центральные миорелаксанты являются препаратами первого выбора для лечения радикулопатии согласно ряду международных и Российских рекомендаций [19, 21, 23]. Кроме того, ряд рекомендаций предполагает назначение антиконвульсантов габапентиноидов, эффективность которых в купировании боли у пациентов с радикулопатией также была подвергнута сомнению в одном из последних систематических обзоров [49]. Учитывая вышесказанное и принимая во внимание положительные результаты проведенного исследования, использование препарата Неодолпассе позволяет добиться успеха в лечении радикулопатии, особенно у пациентов с высокоинтенсивной болью.

Представляя определенный интерес результаты использования опросника LANSS у пациентов с радикулопатией. Было показано, что после лечения препаратом Неодолпассе значительно (на 63%) уменьшилась доля пациентов, имевших невропатическую боль соглас-

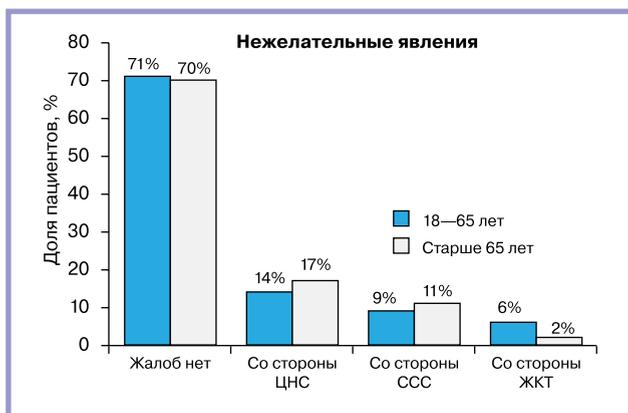


Рис. 3. Переносимость двухдневного лечения острой боли препаратом Неодолпасе пациентами разных возрастных групп.

Fig. 3. Tolerability of two-day treatment of acute pain with Neodolpasse by patients of different age groups.

но этому опроснику. Клинико-метрические свойства использованного опросника LANSS базируются на анализе дескрипторов невропатической боли, таких как «покалывающая», «стреляющая», «жгучая» боль, «иголки», и симптомов — аллодинии и гипералгезии. Несмотря на то что данное исследование не ставило целью проанализировать влияние терапии на конкретные симптомы или дескрипторы, можно с высокой долей вероятности утверждать, что балл опросника на фоне лечения снижался вследствие исчезновения тех или иных симптомов невропатической боли. Известно, что сенсорные симптомы являются отражением механизмов поддержания невропатической боли, а сама по себе острая радикулопатия рассматривается как частое сочетание ноцицептивной и невропатической боли. Полученное на фоне лечения

препаратом Неодолпасе улучшение состояния пациентов с радикулопатией наиболее рационально объясняется выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием диклофенака (т.е. влиянием на ноцицептивную боль), а также самостоятельным миорелаксирующим и собственным анальгетическим действием орфенадрина (в том числе через потенциальное воздействие на механизмы невропатической боли).

Проведенная в ходе наблюдения оценка выраженности и частоты нежелательных реакций показала, что терапия препаратом Неодолпасе переносилась хорошо и была безопасной. Нежелательные реакции, отмеченные в ходе наблюдения, описаны в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства и не приводили к отмене терапии. Отмеченный у ряда больных седативный эффект может иметь положительное значение у пациентов с сопутствующей тревогой и инсомнией. Следует отметить хорошую переносимость как однодневного, так и двухдневного курса терапии и высокую оценку пациентами проведенного лечения.

Заключение

Результаты исследования NEODOLEX по оценке эффективности и переносимости препарата Неодолпасе свидетельствуют, что данный препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию 75 мг диклофенака и 30 мг орфенадрина, может эффективно и безопасно применяться для купирования острой неспецифической боли и болевой радикулопатии в спине и шее у пациентов, не имеющих противопоказаний к применению НПВП и миорелаксантов центрального действия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Walker BF. The prevalence of low back pain: A systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000;13(3):205-217. <https://doi.org/10.1097/00002517-200006000-00003>
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769-781. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028-2037. <https://doi.org/10.1002/art.34347>
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли.* 2015;3-4:11-18. Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on the quality of life in the world and in Russia, according to a global burden of disease research for the period from 1990 to 2013. *Russian Journal of Pain.* 2015;3-4:11-18. (In Russ.).
- Неопубликованные данные. «Изучение хронической боли», отчет по результатам опроса взрослых россиян (18+), ВЦИОМ, Москва, 2021, по заказу РОИБ. Unpublished data. «Study of Chronic Pain», report on the results of a survey of Russian adults (18+), All-Russian Center for the Study of Public Opinion, Moscow, 2021, commissioned by the Russian Society for the Study of Pain. (In Russ.).
- Матросов Д.Н., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Эпидемиология болей в нижней части спины в амбулаторной практике. *Боль.* 2009;4(25):23-28. Matrosov DN, Galushko EA, Erdes ShF. Epidemiology of lower back pain in outpatient practice. *Pain.* 2009;4(25):23-28. (In Russ.).
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли.* 2012;3-4(36-37):10-14. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegina AV. The results of open multicenter study MERIDIAN to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Russian Journal of Pain.* 2012;3-4(36-37):10-14. (In Russ.).
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010;368. Podchufarova EV, Yakhno NN. *Back pain.* M.: GEOTAR-Media; 2010;368. (In Russ.).
- Рациональные подходы и ошибки терапии боли в спине и шее.* В кн.: Неврология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. Скоромца А.А., Амелина А.В. М.: Е-нот; 2019;608. *Rational approaches and errors in the treatment of back and neck pain.* In: Neurology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors. Skoromets A.A., Amelin A.V., eds. M.: E-noto; 2019;608. (In Russ.).
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области.* М. 2018;200. Parfenov VA, Isaikin AI. *Pain in the lumbar region.* M. 2018;200. (In Russ.).

12. Kruse M, Thoreson O. The prevalence of diagnosed specific back pain in primary health care in Region Västra Götaland: A register study of 1.7 million inhabitants. *Prim Health Care Res Dev.* 2021;22:e37. <https://doi.org/10.1017/S1463423621000426>
13. Anderson GBJ. *Epidemiology of spinal disorders.* In: Frymoyer JW, ed. The adult spine: principles and practice. New York: Raven; 1991;110-146.
14. Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Incidence and risk factors of herniated lumbar intervertebral disc or sciatica leading to hospitalization. *J Chronic Dis.* 1987;40(3):251-158.
15. Давыдов О.С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения. *Лечащий врач.* 2017;5:6-10. Davydov OS. Khronizatsiya boli: faktory riska, mekhanizmy i vozmozhnosti preduprezhdeniya. *Lechashchij vrach.* 2017;5:6-10. (In Russ.).
16. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):10-16. Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):10-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>
17. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247-265. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247-265. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
18. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
19. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):15-24. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):15-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>
20. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, van Tulder M, Koes BW. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: An updated overview. *Eur Spine J.* 2018;27(11):2791-2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>
21. *Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 11. (NICE Guideline, No. 59). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562933>
22. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-530. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28192789. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
23. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *European Spine Journal.* 2018;27(1):60-75. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28429142. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Неодолпасе. Instruction for the drug for medical use Neodolpasse. (In Russ.). <https://grls.rosminzdrav.ru>
25. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Приложение 1):1-29. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(suppl 1):1-29 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
26. Амелин А.В. Фиксированная комбинация орфенадрина и диклофенака как новые возможности мультимодальной терапии боли и мышечного спазма. *Российский журнал боли.* 2019;17(4):50-53. Amelin AV. A fixed combination of orphenadrine and diclofenac, as possibilities of multimodal therapy of pain and muscle spasm. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(4):50-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.41>
27. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина в лечении острых болевых синдромов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):100-104. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatulochina KE. The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):100-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-100-104>
28. Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: A placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs in R & D.* 2005;6(4):189-199. PMID: 15991879. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
29. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskeletalen Krankheiten und Funktionsstörungen [Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders]. *Acta Med Austriaca.* 1998;25(3):86-90. (In German). PMID: 9816400.
30. Bennett M. The LANS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-157. PMID: 11321336. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00482-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00482-6)
31. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Беннетт М., Белова Н.В., Четчин А.О., Гуша А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANS) в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2018;8(3):43-50. Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zaytsev AB, Bennett M, Belova NV, Chechotkin AO, Gushcha AO, Gatina GA, Polekhina NV, Bundhun P, Ashrafov VM, Piradov MA. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANS) in Russia. *Neuromuscular Diseases.* 2018;8(3):43-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50>
32. Elfving B, Lund I, C LB, Boström C. Ratings of pain and activity limitation on the visual analogue scale and global impression of change in multimodal rehabilitation of back pain — analyses at group and individual level. *Disabil Rehabil.* 2016;38(22):2206-2216. Epub 2016 Jan 05. PMID: 26728352. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1116618>
33. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013581. PMID: 32297973; PMCID: PMC7161726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>
34. Чибба Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А., Парфенов В.А., Чурюканов М.В., Гехт А.Б. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):100-113. Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, Parfenov VA, Churyukanov MV, Gekht AB. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):100-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121100>
35. Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(2):245-254. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32279727. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.005>
36. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017;21(2):228-237. Epub 2016 June 22. PMID: 27329976. <https://doi.org/10.1002/ejp.907>
37. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, Wewege MA, Jones MD, Ferraro MC, Leake HB, Rizzo RRN, Schabrun SM, Gustin SM, Day R, Williams CM, McAuley JH. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;374:n1446. PMID: 34233900; PMCID: PMC8262447. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1446>
38. Patel HD, Uppin RB, Naidu AR, Rao YR, Khandarkar S, Garg A. Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. *Pain Ther.* 2019;8(1):121-132. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30652262; PMCID: PMC6513919. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0112-6>

39. Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, Wertheimer AI. Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(10):1697-1708. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.10.1697>
40. O'Brien J, Pergolizzi J, van de Laar M, Mellinghoff H, Morón Merchante I, Nalamachu S, Perrot S, Raffa RB. Fixed-dose combinations at the front line of multimodal pain management: perspective of the nurse-prescriber. *Nursing: Research and Reviews*. 2013;9-22. <https://doi.org/10.2147/NRR.S36876>
41. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, Perrot S, Scarpignato C. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: A role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(6):1165-1173. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1310092>
42. Friedman BW, Cisewski D, Irizarry E, Davitt M, Solorzano C, Nassery A, Pearlman S, White D, Gallagher EJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med*. 2018;71(3):348-356.e5. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29089169; PMCID: PMC5820149. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.09.031>
43. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, Blasl J, Herzer G, Trimmel H. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(19-20):526-534. Epub 2010 Oct 08. PMID: 20890791. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0829-7>
44. Málek J, Nedlová I, Lopourová M, Stefan M, Kostál R. Diklofenak 75 mg s orfenadinem 30 mg (NEODOLPASSE) versus placebo a piroxicam v poopracni analgezii u artroskopii [Diclofenac 75mg. and 30 mg. orfenadine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2004;71(2):80-83. (In Czech). PMID: 15151094.
45. Nemeč K, Cihal P, Timin E, Kamyar MR, Lemmens-Gruber R. Evidence-based intravenous pain treatment with analgesic infusion regimens. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(5):256-261. PMID: 20533762. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296282>
46. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(1):71-79. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x>
47. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, Roelofs PD, Koes BW, van Tulder MW, Wertli MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD012382. PMID: 27743405; PMCID: PMC6461200. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012382>
48. Dreiser RL, Le Parc JM, Véllicitat P, Llleu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001;50(suppl 1):17-23. PMID: 11339516. <https://doi.org/10.1007/PL00022375>
49. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, Maher CG, Lin CC. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):786-793. PMID: 29970367; PMCID: PMC6028270. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171333>

Поступила 31.12.2021

Received 31.12.2021

Принята к печати 11.01.2022

Accepted 11.01.2022

Боль в спине, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

© М.В. ПУТИЛИНА¹, А.Е. ПЕТРИКЕЕВА², И.Е. АРИСКИНА²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье описан клинический случай пациентки с болевым синдромом в нижней части спины после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Целью наблюдения явилось изучение ассоциации COVID-19 с болевым синдромом в нижней части спины, а также соответствие жалоб и клинической картины критериям диагностики постковидного синдрома. Разработана возможная стратегия терапии. Применение нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам (амелотекс), миорелаксанта толперизон (калмирекс) и антиоксиданта цитофлавин способствовало быстрому регрессу симптоматики, улучшению общего состояния пациентки. Не было зарегистрировано побочных эффектов и осложнений терапии. Дополнительно не требовалась коррекция антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, боль в нижней части спины, постковидный синдром, мелоксикам (амелотекс), толперизон (калмирекс), цитофлавин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Петрикеева А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-5235-727X>

Арискина И.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-4898-7388>

Автор, ответственный за переписку: Путилина Марина Викторовна — e-mail: profput@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Путилина М.В., Петрикеева А.Е., Арискина И.Е. Боль в спине, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):42–47. <https://doi.org/10.17116/pain20222001142>

Back pain associated with a new coronavirus infection COVID-19

© М.В. PUTILINA¹, А.Е. PETRIKEEVA², I.E. ARISKINA²

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

²Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a patient with pain in the lower back after suffering a coronavirus infection COVID-19. The purpose of the observation was to study the association of COVID-19 with pain in the lower back, as well as the compliance of complaints and the clinical picture with the criteria for diagnosing postcoid syndrome. Possible therapy strategy developed. The use of NSAID Meloxicam (Amelotex), myoreraxant Tolperisone (Calmirex), and the antioxidant Cytoflavin contributed to a rapid regression of symptoms and an improvement in the patient's general condition. There were no reported side effects or complications of therapy. Additionally, no correction of antihypertensive therapy was required.

Keywords: COVID-19, lower back pain, post-lobe syndrome, Meloxicam (Amelotex), Tolperisone (Calmirex), Cytoflavin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Petrikeeva A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5235-727X>

Ariskina I.E. — <https://orcid.org/0000-0003-4898-7388>

Corresponding author: Putilina M.V. — e-mail: profput@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Putilina MV, Petrikeeva AE, Ariskina IE. Back pain associated with a new coronavirus infection COVID-19. *Russian journal of pain.* 2022;20(1):42–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001142>

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 — заболевание, поражающее не только дыхательную систему, как ка-

залось в начале пандемии, но другие органы и системы [1]. Вирус SARS-CoV-2 прямо или опосредованно приводит к долгосрочным последствиям во многих биологических системах, включая опорно-двигательный аппарат [2, 3].

Симптомы, ассоциированные с COVID-19, могут проявляться спустя 1–3 нед, даже через 6 мес после острой фазы. Распространенность скелетно-мышечной боли после COVID-19, по данным ряда авторов, варьирует в пределах 38–70,7% [3, 4]. В то же время у 50% пациентов с ранее существовавшей скелетно-мышечной болью после COVID-19 зарегистрированы обострения, особенно боли в нижней части спины (в 30,4–50,5% случаев) и миалгии (в 60,7% случаев). У части пациентов появляется боль другой локализации (головная, в нижних конечностях, в грудном и шейном отделах позвоночника). Из реабилитационного центра в Бангладеш пришло сообщение, что частота болей в голове и шее встречается в 27% случаев, боли в нижней конечности — в 34% случаев, боли в спине — в 24% случаев, боли в верхней конечности — в 13% случаев после перенесенной инфекции [4]. Взаимосвязь между COVID-19 и скелетно-мышечными симптомами еще не изучена. Вероятные патофизиологические механизмы скелетно-мышечных симптомов при COVID-19 — это системное воспаление, прямая вирусная токсичность, гиперкоагуляция и микрососудистое повреждение [5]. Возможно, существует так называемый порочный круг боли. С одной стороны, коморбидная патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, остеоартрит), малоподвижный образ жизни, дистанционная работа, госпитализация, стресс. С другой стороны, повреждающее действие вируса через цитокины и сигнальные молекулы, индуцированные инфекцией (это хемокин-10 (CXCL10), гамма-интерферон (IFN- γ), интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-17 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)). Указанные вещества могут непосредственно вызывать протеолиз мышечных волокон и уменьшение синтеза белка. IL-1 β и TNF- α могут блокировать пролиферацию и дифференцировку клеток-сателлитов — клеток-предшественников, которые непосредственно способствуют росту мышечных волокон у пациентов в период COVID-19 [3, 4]. IL-1 β и IL-6 могут индуцировать активность мышечных фибробластов, приводя к фиброзу мышечной ткани со снижением мышечной силы и повышенной восприимчивостью к любым травмам [3]. Цитокины, связываясь с рецепторами с мембран хондроцитов, активируют транскрипционный фактор NF- κ B, с повышенной экспрессией фосфолипаз и матриксных металлопротеиназ, что клинически отражается в появлении или усилении болевого синдрома. В то же самое время избыточная продукция арахидоновой кислоты, простагландинов E₂, продуктов перекисного окисления липидов и маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота (NO)) дополняет порочный круг боли, активируя апоптоз хондроцитов [5, 6]. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы [7, 8]. Гипервоспаление играет роль в патогенезе коагулопатии и микротромбоза, связанных с COVID-19. Микротромбоз встречается почти во всех системах, включая опорно-двигательный аппарат [9, 10]. Так прослеживается выраженная корреляция между уровнями воспалительных маркеров и болевыми синдромами. Однако до настоящего времени нет четкого понимания факторов риска и патогенеза болевого синдрома, не разработаны четкие алгоритмы терапии. В то же время сама терапия COVID-19 такими препаратами, как ингибиторы IL-1 и IL-6, может повлиять на опорно-двигательный аппарат, вызывая обострение или появление новых симптомов [11]. В начале пандемии COVID-19 высказывались опасения, что исполь-

зование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности ибупрофена, может усугубить симптомы COVID-19 [12, 13]. Но в начале 2021 г. было доказано отсутствие влияния НПВП на выживаемость и смертность пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В реальной клинической практике опубликованы единичные описания применения отдельных групп НПВП у таких пациентов [14].

Цель нашего наблюдения — ассоциация COVID-19 с болевым синдромом в нижней части спины и разработка возможных стратегий терапии.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 58 лет, поступила в стационар ГКБ им. М.Е. Жадкевича (Москва) с жалобами на острую боль в поясничной области с иррадиацией в правую ногу, постоянную общую слабость, потливость, нарушение сна, «туман в голове».

Анамнез заболевания. Доставлена в стационар по экстренным показаниям (сильная боль, не проходящая после приема анальгетиков). Со слов пациентки, жалобы появились 2 дня назад на фоне обычного распорядка дня (не было интенсивной физической нагрузки). В 2017 г. была сделана операция: транспедикулярная фиксация (ТПФ) на уровне L4–L5, спондилодез кейджем. После операции регулярно, раз в 6 мес, выполняла контрольную компьютерную томографию (КТ) поясничного отдела, наблюдалась у невролога по месту жительства. До момента настоящей госпитализации обострений не отмечала. Со слов пациентки, месяц назад болела ОРВИ (насморк, кашель, повышение температуры до 37,9°). Лечилась дома, самостоятельно, принимала противовирусные препараты, витамин С. Реакцию ПЦР на COVID-19 не делала.

Анамнез жизни. Не работает. Хронические заболевания: гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 4, хронический гастрит, хронический колит. Аллергическая реакция на сульфаниламиды, кеторол, амитриптилин. Постоянно принимает эналаприл 5 мг 2 раза в день. Вредные привычки отрицает. Занимается йогой по совету нейрохирурга.

Эпидемиологический анамнез. Выездов за пределы РФ не было. Контакты с инфекционными больными отрицает. Медицинских манипуляций не было.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Температура тела 36,6°. ЧДД 16/мин, дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 68 уд/мин. Систолическое АД 120 мм рт.ст., диастолическое АД 80 мм рт.ст. Ритм сердца не нарушен. Тоны ясные. Патологии со стороны ЖКТ не выявлено. Мочевыделение не нарушено. Задержки кала нет.

Неврологический статус при поступлении. Контактна, ориентирована во времени и пространстве. Фиксирована на своей болезни. Менингеальных знаков нет, со стороны ЧН без патологии. Парезов нет. Ослаблена тыльная флексия 1-го пальца правой стопы. Сухожильные рефлексы S=D, ахиллов рефлекс справа снижен. Мышечный тонус не изменен. Выраженный дефанс мышц поясничной области. Патологических стопных знаков нет. Симптом Ласега положительный справа (20°). Гиперестезия в зоне иннервации правого L5–S1. Походка не нарушена. Оценка по Визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) 8 баллов.

Диагноз при поступлении: «Остеохондроз пояснично-крестцового отдела. Вертеброгенная люмбоишиалгия.

Мышечно-тонический синдром. Состояние после ТПФ от 2017 г.».

Сопутствующий диагноз: «Гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 4, хронический гастрит, хронический колит».

Рекомендовано:

1) учитывая данные анамнеза (перенесенную ОРВИ), — исследование антител к COVID-19, иммунохроматографический тест;

2) клинический анализ крови, мочи;

3) биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, глюкоза, калий, креатинин, мочевины, общий натрий, липидные фракции);

4) С-реактивный белок, коагулограмма (МНО, ПТ, АЧТВ);

5) КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника;

6) ЭКГ в плановом режиме.

Результаты обследований

Мазок из зева и носа на SARS-CoV-2 методом ПЦР при поступлении — отрицательный.

Иммунохроматографический тест: АТ к IgM к COVID-19 — отрицательный; АТ к IgG к COVID-19 — положительный.

Антитела от 14.06.21: АТ к IgM к COVID-19: 0,16 (<2), АТ к IgG к COVID-19: 141,68 (<10).

Общий анализ крови: лейкоциты $7,53 \cdot 10^9$ /л; эритроциты $4,43 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин 133 г/л; гематокрит 37%; МСВ (средний объем эритроцитов) 84,4 фл; МСН (ср. содержание Hb в эритроцитах) 30,1 пг; МСНС (ср. концентрация Hb в эритроците) 356 г/л; тромбоциты $268 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы $5,29 \cdot 10^9$ /л (70,2%); лимфоциты $1,13 \cdot 10^9$ /л (15%); моноциты $0,36 \cdot 10^9$ /л (7,1%); эозинофилы $0,04 \cdot 10^9$ /л (0,9% (реф. 4,7%); СОЭ 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин 13,8 мкмоль/л; глюкоза 5,53 ммоль/л; мочевины 6,5 ммоль/л; креатинкиназа (КФК) 169 Ед/л; креатинин 74 мкмоль/л; калий 4,1 ммоль/л; натрий 142 ммоль/л; АСТ 26,5 Ед/л; АЛТ 29,2 Е/л; СРБ=31,1 мг/л (реф. 0—5 мг/л); ферритин 84 мкг/моль (реф. 20—110 мкг/моль); витамин В₁₂ 738 пмоль/л; фолиевая кислота 2,52 нг/мл; общий калий 3,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи — в норме.

Коагулограмма: АЧТВ=30,9 с; ПТИ=100,6%; МНО=0,97.

ЭКГ-заключение: ритм синусовый. ЧСС 82 в 1 мин. Электрическая ось сердца нормальная. ЭКГ без патологии.

КТ органов грудной клетки, заключение. КТ-картины признаков пневмонии на момент исследования нет. КТ-картина венозного застоя, гипостатических изменений с обеих сторон.

КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, заключение. Состояние после ламинэктомии L4 с установкой заднего спондилудеза и кейджа в сегменте L4—L5. Выраженные дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника без признаков значимого сужения позвоночного канала и компрессии дуральных структур. В сравнении с исследованием от 01.03.21 (6 мес назад) — без отрицательной динамики.

Назначено медикаментозное лечение:

— Эналаприл 5,0 мг перорально 2 раза в сутки (утром, вечером), постоянно.

— Трамадола гидрохлорид 100 мг в/в (медленно), 1 раз.

— Мелоксикам (амелотекс) 10 мг/мл (1,5 мл) в/м 1 раз в сутки, 10 дней.

— Толперизона гидрохлорид + лидокаин (калмирекс) 100 мг 2 раза в сутки, учитывая наличие миофасциально-синдрома, 10 дней.

— Цитофлавин 25 мг внутрь 2 раза в сутки, 25—30 дней.

От введения трамадола одна пациентка отказалась.

Через 11 дней пациентка выписана с клиническим улучшением (болевого синдром купирован, СРБ 5,9 мг/л).

Обсуждение

Постковидный синдром определяется стойкими клиническими признаками и симптомами, которые появляются во время COVID-19 или после перенесенной инфекции COVID-19, сохраняются более 12 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3]. Это гетерогенное состояние, которое включает синдром поствирусной хронической усталости, осложнения у многих органов. Постковидное состояние развивается при любой форме COVID-19, независимо от тяжести симптомов в острой фазе. От 10 до 65% выживших с COVID-19 легкой/средней степени тяжести имеют симптомы постковидного синдрома в течение 12 нед и более. Через 6 мес пациенты сообщают в среднем о 14 стойких симптомах. Наиболее частыми симптомами являются: утомляемость, миалгии, одышка, беспокойство, депрессия и нарушение внимания, концентрации, памяти и сна. По литературным источникам, у 80% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, рано или поздно появляются боли в спине. Боли в спине чаще встречаются у женщин [13]. Боль в спине — более позднее осложнение SARS-CoV-2 [12, 13]. Вероятные причины развития этого осложнения до конца не изучены, однако непосредственное первичное поражение вирусом мышц, периферических нервов, вторичная гипоксия, гипервоспаление, нарушения микроциркуляции, развитие микротромбозов, несомненно, способствуют ухудшению состояния пациентов [4], особенно при уже имеющихся проблемах с опорно-двигательным аппаратом. Боль также может быть проявлением астении, а длительное пребывание на самоизоляции провоцирует депрессию с хроническим болевым синдромом. Основные биологические механизмы этого процесса неизвестны, хотя аномальная или чрезмерная аутоиммунная и воспалительная реакция может играть важную роль. Однако для утверждения, что имеется ассоциация боли и инфекции, необходимо соответствие критериям, описанным ниже. Для постановки диагноза постковидного синдрома необходимо наличие у пациента трех из нижеперечисленных симптомов (1—3) плюс одного из дополнительных (4—5) [14]:

1. Утомляемость — заметное снижение или ухудшение способности пациента заниматься деятельностью, которой он хотел бы заниматься до начала болезни; продолжается более 6 мес, связано с впервые возникшей сильной усталостью, не связанной с физической нагрузкой, при этом отдых не улучшает состояния.

2. Недомогание после нагрузки — пациент испытывает ухудшение состояния после воздействия физических или когнитивных факторов, стресса.

3. Неосвежающий сон — пациент чувствует усталость после ночного сна.

4. Когнитивные нарушения — проблемы с мышлением или исполнительной функцией, усугубляющиеся нагрузкой, усилением, стрессом или нехваткой времени.

5. Ортостатическая гипотензия — ухудшение состояния после принятия вертикальной позы; состояние улучшается, если снова лечь или приподнять ноги. Проявляется головокружением, усиливающимся при переходе из положения лежа или сидя в положение стоя. Головокружение часто делает необъективным восприятие боли [15].

Болевой синдром в нижней части спины у пациентки *Б.* 58 лет развился на фоне перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, о чем свидетельствуют результаты проведенных исследований (иммунохроматографический тест, наличие АТ к IgG к COVID-19); вероятно, острый воспалительный процесс способствовал ухудшению уже имеющего дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника. Пациентке *Б.* 58 лет был проведен скрининг заболеваний, способных вызвать появление аналогичной симптоматики (это компрессия дурального мешка, миелоишемия, паранеопластический процесс). Отсутствие выраженной воспалительной реакции со стороны периферической крови одновременно с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ=31,1 мг/л (реф. 0–5)), вероятно, свидетельствует о наличии постковидного синдрома, так как пациенты с COVID-19 имеют уровень СРБ в несколько раз выше референсных значений [3, 11]. Кроме этого, зафиксированы три из пяти диагностических критериев (утомляемость, нарушение сна, «туман в голове»), что подтверждает гипотезу постинфекционного поражения.

В связи с вышеизложенным особое внимание было обращено на терапию. В настоящее время доказано, что клиницисты не должны воздерживаться от назначения НПВП или отменять прием НПВП пациентам с COVID-19, если показана такая терапия [17, 18].

Выбор тактики терапии у пациентки *Б.* 58 лет был осложнен наличием коморбидной патологии (гипертоническая болезнь, хронический гастрит, хронический энтероколит), аллергической реакцией на кеторол и амитриптилин, отказом от введения опиоидных анальгетиков (трамадол). Пациентке *Б.* был назначен мелоксикам (амелотекс) в/м 15 мг, учитывая эффективность этой дозы, что имеет важное значение у пациентки с проблемами со стороны ЖКТ.

Изучение сравнительной эффективности инъекций мелоксикама и диклофенака у пациентов с острой болью по данным рандомизированного сравнительного исследования показало, что инъекционное введение мелоксикама приводит к более быстрому анальгетическому эффекту (через 30 мин) по сравнению с диклофенаком (через 60 мин) [19, 20]. В метаанализе неопиоидных анальгетиков для контроля послеоперационной боли мелоксикам снижал послеоперационное потребление опиоидов значительно больше, чем все препараты сравнения (кеторолак, парацетамол и ибупрофен) при абдоминальной хирургии и гистерэктомии, и значительно больше, чем ацетаминофен при ортопедической хирургии [21]. По данным *in vitro*, мелоксикам обладает преимущественным, но не исключительным ингибированием ЦОГ-2, имеет один из наиболее низких показателей развития побочных эффектов [19]. Селективность у мелоксикама в отношении ЦОГ-2 ниже, чем у рофекоксиба, но выше, чем у многих традиционных НПВП (например, ибупрофена, индометацина, напрок-

сена) [22]. Мелоксикам по сравнению с неселективными препаратами имеет более низкую частоту нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, таких как диспепсия, тошнота/рвота, боль в животе, диарея, повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и кровотечение. Риск нефротоксических явлений при приеме этого НПВП не выше, чем при применении других анальгетиков. Мелоксикам применялся у пациентов с легкой почечной недостаточностью — без отрицательного воздействия на функцию почек [22]. У пожилых пациентов с легким нарушением функции почек воздействие мелоксикама приводило к увеличению площади зависимости концентрации в плазме от времени на 7% и увеличению C_{max} на 5% по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами [22].

Для пациентов с COVID-19 кроме высокой степени безопасности НПВП крайне важны выраженность противовоспалительного эффекта и воздействие на тромбоцитарную систему [21]. Мелоксикам имеет выраженный противовоспалительный эффект [23]. Исследование на здоровых добровольцах показало, что мелоксикам в терапевтических дозах не оказывает значительного ингибирующего влияния на агрегацию тромбоцитов. Напротив, неселективные ингибиторы ЦОГ (например, индометацин, напроксен), значительно ингибировали этот процесс. Амелотекс (мелоксикам) производства фирмы «Сотекс» является одним из новых качественных дженериков [24–27]. Сравнительное изучение терапевтической эффективности оригинального препарата мелоксикама и амелотекса в рандомизированном исследовании у больных с болью в нижней части спины доказало их одинаковую эффективность и безопасность [25]: амелотекс обладает такими же выраженными анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действиями, подавляет синтез провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), блокирует синтез металлопротеиназ, обладает антигистаминным эффектом, снижает активность макрофагов и нейтрофилов в очаге воспаления [26, 27].

Следующим фактором, усугубляющим проявления болевого синдрома у пациентки *Б.* 58 лет, является наличие мышечного спазма. Пациенты, у которых скелетно-мышечные симптомы начались или усилились на фоне COVID-19, имеют низкие уровни лимфоцитов, тромбоцитов и более высокие уровни СРБ [8]. Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов подтвердили, что миорелаксанты усиливают анальгетическое действие НПВП и существенно улучшают качество жизни пациентов с болями в мышцах и суставах [27]. В большинстве случаев речь идет о миорелаксантах центрального механизма действия. В частности, миорелаксантное действие толперизона осуществляется посредством модуляции холинергической нейротрансмиссии при весьма слабом влиянии на адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую нейротрансмиссию. Доказана возможность существования у этого препарата собственных противовоспалительных, антитромботических и вазодилаторных эффектов [28]. Химическая структура толперизона сходна со структурой лидокаина, поэтому, подобно последнему, он обладает мембраностабилизирующим действием, снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон, благодаря чему препарат обладает значительным обезболивающим эффектом при краткосрочной тера-

пии боли в спине [29]. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциал-зависимых натриевых каналов, соответственно, снижаются амплитуда и частота потенциала действия, обладает некоторыми слабыми свойствами альфа-адреноблокаторов и антимускариновым действием. Толперизон (калмирек) в дозе 100 мг/сут в/м 2 раза в день в комбинации с амелотексом усилил анальгетическое действие последнего при отсутствии побочных эффектов.

Назначение комплексного препарата цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) позволило добиться выраженных противоастенического и противотревожного эффектов, особенно учитывая тот факт, что больная Б. не принимала антидепрессанты. Эффективность цитофлавина в реабилитации пациентов с постковидным синдромом доказана в исследовании «Цитадель» [30]. После выписки из стационара пациентке Б. рекомендовано продолжить принимать цитофлавин 15 дней и дулоксетин в дозе 60 мг в сутки не менее 3–6 нед.

Заключение

Инфекция COVID-19, согласно ряду публикаций, связана с миалгиями, отраженной болью и широко рас-

пространенной гипералгезией [31, 32]. Важность этих связанных состояний нельзя недооценивать, поскольку вероятность развития хронической боли и ассоциированной с ней депрессией требует особой осторожности при выборе тактики терапии, но в то же время нельзя все болевые симптомы у пациентов после перенесенной инфекции связывать с постковидным синдромом [33]. Для выявления патогенетической связи необходимы четкие диагностические алгоритмы, которые требуют дальнейшего изучения. Однако несомненно использование НПВП, миорелаксантов, антиоксидантов и антидепрессантов при выраженной тревожности. Применение НПВП мелоксикам (амелотекс), миорелаксанта толперизон (калмирек) и антиоксиданта цитофлавин способствовало быстрому регрессу симптоматики, улучшению общего состояния пациентки. Не было зарегистрировано побочных эффектов и осложнений терапии [34]. Дополнительно не требовалась коррекция антигипертензивной терапии.

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Фарм-Фирма "Сотекс"».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Громова ОА, Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11–21. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bickdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accilli D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
3. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020;102(14):1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
4. Bakılan F, Gökmen İG, Ortanca B, Uçan A, Güvenç ŞE, Mutlu FŞ, Gökmen HM, Ekim A. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14734. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14734>
5. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8):58–64. Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):58–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
6. Karaarslan F, Demircioğlu GF, Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021;41:1263–1271. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>
7. Путилина М.В. Эндотелий — мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):122–130. Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):122–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710122-130>
8. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
9. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
10. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с короновирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109–118. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):109–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
11. Shah S, Danda D, Kavachanda C. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int*. 2020;40:1539–1554. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04639-9>
12. Obbarius A, Fischer F, Liegl G, Obbarius N, van Beber J, Hofmann T, Rose M. A Step Towards a Better Understanding of Pain Phenotypes: Latent Class Analysis in Chronic Pain Patients Receiving Multimodal Inpatient Treatment. *J Pain Res*. 2020;13:1023–1038. <https://doi.org/10.2147/JPR.S223092>
13. Šagát P, Bartík P, Prieto González P, Tohánean DI, Knjaz D. Impact of COVID-19 Quarantine on Low Back Pain Intensity, Prevalence, and Associated Risk Factors among Adult Citizens Residing in Riyadh (Saudi Arabia): A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7302. PMID: 33036287; PMCID: PMC7579188. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197302>
14. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. PMID: 32093722; PMCID: PMC7038594. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>

15. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33-38. Putilina MV, Baranova OA. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program «GLOBUS» (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5):33-38. (In Russ.).
16. Wong AY, MacKenna B, Morton CE. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: An OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:943-951. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219517>
17. Onuora S. NSAIDs not linked to worse COVID-19 outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:378. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00645-8>
18. Abu Esba, L.C., Alqahtani, R.A., Thomas, A. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10:253-268. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00363-w>
19. Sharpe KP, Berkowitz R, Tyndall WA, Boyer D, McCallum SW, Mack RJ, Du W. Safety, Tolerability, and Effect on Opioid Use of Meloxicam IV Following Orthopedic Surgery. *J Pain Res*. 2020;13:221-229. <https://doi.org/10.2147/JPR.S216219>
20. Colberg K, Hettich M, Sigmand R. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: A comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *Curr Med Res Opin*. 1996;13:363-377. <https://doi.org/10.1185/03007999609111556>
21. Viscusi ER, Gan TJ, Bergese S, et al. Intravenous meloxicam for the treatment of moderate to severe acute pain: A pooled analysis of safety and opioid-reducing effects. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44:360-368. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100184>
22. Berkowitz RD, Steinfeld R, Sah AP. Efficacy and safety of preoperative meloxicam IV in primary total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2020;45(7):566-578. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-ASRAannualmtg2020>
23. Jahr JS, Searle S, McCallum S, Mack R, Minger K, Freyer A, Du W, Hobson S. Platelet Function: Meloxicam Intravenous in Whole Blood Samples From Healthy Volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2020;9:841-848. <https://doi.org/10.1002/cpdd.772>
24. Путилина М.В., Иванова М.П., Петрикеева А.Е., Бернс С.А. Трудности диагностики сакроилеита у пациентов молодого возраста. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):117-126. Putilina MV, Ivanova MP, Petrikeeva AE, Berns SA. Difficulties in diagnosing sacroiliitis in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):117-126. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081117>
25. Широков В.А., Потатурко А.В., Гончаренко И.М. Безопасность и эффективность введения препарата Амелотекс в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;47(5):32-6. Shirokov VA, Potaturko AV, Goncharenko IM. Safety and effectiveness of administration of Amelotex in trigger zones in lower lumbar pain syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;48:48-52. (In Russ.).
26. Шавловская О.А., Романов И.Д. Оценка эффективности и переносимости комплексной терапии неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):63-67. Shavlovskaya OA, Romanov ID. Evaluation of the efficacy and tolerability of complex therapy for non-specific low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):63-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007163>
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Майорова Л.А., Семенов В.А. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет*. 2020;(8):54-64. Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Maiorova LA, Semenov VA. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Medical Council*. 2020;(8):54-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>
28. Fischhoff D, Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? *Evid Based Dent*. 2018;19(1):28-29. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401294>
29. Табеева Г.Р. Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):89-94. Tabeeva GR. Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):89-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-89-94>
30. Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И., Петрикеева А.Е., Шабалина Н.И. Результаты наблюдательной программы «Цитадель»: изучение эффективности и безопасности препарата Цитофлавин для лечения пациентов с постковидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):39-45. Putilina MV, Teplova NV, Bairova KI, Petrikeeva AE, Shabalina NI. The result of prospective randomized study CITADEL — the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110139>
31. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi JV, et al. Pain Management During the COVID-19 Pandemic. *Pain Ther*. 2020;9:453-466. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00190-4>
32. Moutal A, Martin LF, Boiron L, Gomez K, Ran D, Zhou Y, et al. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *Pain*. 2021;162:243-252. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002097>
33. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств, неврология и ревматология. *Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010;1:30-35. Putilina MV. Peculiarities of asthenic disorders therapy, neurology and rheumatology. *Supplement to the Journal Consilium Medicum*. 2010;1:30-35.
34. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019;4:7-14. Putilina MV, Teplova NV. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine*. 2019;4:7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12152>

Поступила 11.01.2022

Received 11.01.2022

Принята к печати 12.01.2022

Accepted 12.01.2022

Кишечная микробиота, боль, деменция

© Т.М. МАНЕВИЧ

Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается взаимосвязь нарушений состава и функционирования кишечной микробиоты с развитием нейродегенеративных заболеваний и хронической боли. Обсуждается роль кишечной микробиоты в функционировании кишечного-мозгового оси, в нейроиммунных взаимодействиях, приводятся современные данные о кишечном дисбиозе при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, остеоартрозе, нейропатической боли при коронавирусной инфекции, скелетно-мышечной боли при фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника и др. Модификация кишечной микробиоты с помощью пребиотиков и пробиотиков в сочетании с лекарственными препаратами и изменениями диеты может быть использована для лечения хронической боли и деменции.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ковид, нейропатия, боль, деменция, пробиотики, пребиотики, диета, терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Маневич Т.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2196-1068>

Автор, ответственный за переписку: Маневич Татьяна Михайловна — e-mail: nadezda5775@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Маневич Т.М. Кишечная микробиота, боль, деменция. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):48–55.

<https://doi.org/10.17116/pain20222001148>

Intestinal microbiota, pain, dementia

© Т.М. MANEVICH

Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review is dedicated the interconnection between neurodegenerative diseases, chronic pain and gut microbiota's structure and function. The gut microbiota's role in gut-brain axis, neuroimmune interaction is considered. The modern data about gut dysbiosis in Alzheimer disease, Parkinson disease, osteoarthritis, neuropathic pain in COVID infection, muscular-skeletal pain in fibromyalgia, irritable bowel syndrome et cetera are provided. The gut microbiota's modification by means of pre and probiotics in combination with medicines and diet modification can be used for the treatment of chronic pain and dementia.

Keywords: gut microbiota, dysbiosis, Alzheimer disease, Parkinson disease, dementia, COVID, neuropathy, pain, probiotics, prebiotics, diet, treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Manevich T.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2196-1068>

Corresponding author: Manevich T.M. — e-mail: nadezda5775@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Manevich T.M. Intestinal microbiota, pain, dementia. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):48–55. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/pain20222001148>

Введение

Еще в глубокой древности Гиппократу приписывали изречение: «Мы есть то, что мы едим». В Аюрведе, китайской и тибетской медицине немалое значение в лечении болезней придается правильному питанию и лечебным диетам; высокая продолжительность жизни в Израиле и у народов Кавказа указывает на то, что питание по правилам кашрута и халяля, употребление кисломолочных напитков (таких как кефир, мацони (мацун), айран, тан и др.), умеренное употребление сухих вин (со-

держащих продукты брожения винограда и др.) способствует здоровому долголетию. С молоком матери человек получает микроорганизмы, которые попадают в желудочно-кишечный тракт и сопровождают человека всю жизнь, оказывая влияние на синтез витаминов, иммунитет и др. В то же время имеет большой практический и научный интерес выявление факторов, связанных с питанием, которые нарушают обмен веществ и способствуют развитию заболеваний.

Попадая в желудочно-кишечный тракт, пища не только переваривается секретами желудка, поджелудочной

железы и т.д., но и вступает во взаимодействие с обитателями кишечника — кишечной микробиотой. Микробиота кишечника представляет собой анаэробную среду, состоящую из 100 трлн микроорганизмов, представленных 1000 подвидами. Изменение кишечной микробиоты при заболеваниях нервной системы может быть мишенью для терапевтического воздействия.

Патогенез хронической боли и деменции находится в стадии изучения. Имеются гипотезы о взаимосвязи кишечного дисбиоза, нарушения функционирования нейромедиаторов кишечно-мозговой оси, нейрогенного воспаления и функционирования микроглии как в случае хронической боли, так и в случае нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера, Паркинсона и др.). Идея о возможности изменения кишечной микробиоты путем применения различных диет, антибиотиков и др., что приведет к уменьшению нейрогенного воспаления, увеличению продукции эндогенных опиоидов, уменьшению оксидантного стресса и нейродегенерации, активно исследуется и обсуждается в мировой литературе.

Дисбиоз кишечной микробиоты и нецелиакическая чувствительность к глютену проявляются хроническим воспалением кишечной стенки, чередованием диареи и запоров. Патогенная кишечная микробиота синтезирует из липополисахаридов провоспалительные цитокины, что приводит к инсулинорезистентности и дисфункциональной вагосагальной и кишечно-мозговой оси. Терапевтические меры, включающие применение пробиотиков, антиоксидантов, стимуляции вагуса, агонистов альфа-7 никотиновых рецепторов, антагонистов рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора 1, могут уменьшить воспаление и оксидативный стресс [1].

Изучение роли липидов в регуляции воспаления, боли и нейродегенерации на животных показало, что N-ацетилэтаноламин, пальмитоилэтаноламид, олеилэтаноламид и короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират, могут модулировать болевую трансмиссию [2].

Ранее исследователи сознания полагали, что сознание регулируется исключительно центральной нервной системой. Однако сейчас становится понятно, что на наше сознание влияют и другие факторы, в частности, продукты жизнедеятельности кишечной микробиоты, представленные гормоноподобными веществами и цитокинами, влияющими на проницаемость гематоэнцефалического барьера, микроциркуляцию в сосудах мозга и метаболизм нейронов и микроглии [3].

Микроглия, резидентные макрофаги центральной нервной системы, реагируют на нейромедиаторы и цитокины, проходящие через гематоэнцефалический барьер. Метаболиты, продуцируемые микробиотой, влияют на клетки кишечной стенки и нервные окончания в ней, могут проникать в кровь и влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера [4]. Таким образом микробиота кишечника косвенно регулирует деятельность микроглии головного мозга.

Кишечная микробиота играет существенную роль в созревании иммунной системы, а также в развитии нервной системы. Кишечная микробиота коммуницирует с организмом хозяина и его мозгом посредством цитокинов, нейрокинов. Поэтому медикаментозное воздействие на кишечную микробиоту может опосредованно влиять на течение нейродегенеративных и других заболеваний нервной системы [5].

В основе нейропатической боли лежит активация микроглии по пути провоспалительного фенотипа и развития нейровоспаления. Недавние исследования продемонстрировали, что кишечная микробиота путем продуцирования короткоцепочечных жирных кислот активизирует созревание микроглии по провоспалительному фенотипу. В опытах на мышах было показано, что применение антибиотиков может уменьшить нейропатическую боль путем воздействия на кишечную микробиоту и, в свою очередь, на активацию и поляризацию микроглии [6]. Исследователи, воздействуя на кишечную микробиоту мышей с помощью антибиотиков, доказали, что изменение в кишечной микробиоте влияет на механическую аллодинию и термическую гипералгезию седалищного нерва посредством модуляции провоспалительных и противовоспалительных T-клеток [7].

Кишечная микробиота может влиять на развитие аутоиммунных заболеваний путем продукции аутоантител (IgM или IgG). Путем молекулярной мимикрии микробные пептиды, структурно схожие с аутоантигенами, могут инициировать самоповреждение тканей организма хозяина. Активно изучается роль кишечного микробиома в патогенезе таких аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз, системная красная волчанка, сахарный диабет 1 типа [8, 9].

В исследовании на мышах было показано, что западная диета, богатая омега-6-полисатурированными жирными кислотами, приводит к ноцицептивной гиперсенситивности у мышей. При гистологическом исследовании периферических нервов у них наблюдалась аккумуляция линоленовой и арахидоновой кислот в поясничных дорсальных корешковых ганглиях и обнаруживалось повышенное высвобождение фосфолипазы-2. Авторы пришли к выводу, что обогащение диеты омега-6-полисатурированными жирными кислотами можно рассматривать как новый этиологический фактор периферической невропатии и фактор риска развития хронической боли, а также как потенциальную мишень для терапевтического воздействия [10].

Изменения микробиоты кишечника при нейродегенеративных заболеваниях

Согласно одной из гипотез развития болезни Паркинсона, это заболевание может быть вызвано прионом, который из кишечника по ветвям блуждающего нерва попадает в мозг, вызывая агрегацию альфа-синуклеина в нейронах и гибель клеток мозга. Поэтому лечение кишечного дисбиоза может предотвратить или затормозить развитие заболевания [11].

У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, анализ кишечной микрофлоры показал ее отличия от микробиоты здоровых людей — уменьшение у них количества бактерий, обладающих нейропротективным эффектом, относящихся к *Lachnospiraceae*, *Butyrivibrio*, *Pseudobutyrvibrio*, *Coprococcus* и *Blautia*. У пациентов с болезнью Паркинсона обнаруживается уменьшение содержания в кишечнике липидов (линоленовой кислоты, олеиновой кислоты и др.), витаминов (пантотеновой и никотиновой кислоты), аминокислот (изолейцина, лейцина и др.), а также других органических соединений (кадаверина, этаноламина, глутаминовой кислоты и др.). Большинство модифицируемых метаболитов имеют сильную корреляцию с избыточным ростом бактерий *Lachnospiraceae* [12, 13].

Кишечный дисбиоз при болезни Альцгеймера представлен снижением количества *Firmicutes* и повышением содержания *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Применение пробиотиков и пребиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобактерии в сочетании с клетчаткой может способствовать нормализации кишечной микробиоты и замедлению прогрессирования когнитивного дефицита [14–16].

Микробиота кишечника, диета и хроническая боль

Имеется взаимосвязь между функционированием микробиоты кишечника и развитием хронической боли, однако точные механизмы этого взаимодействия до конца еще не ясны [17].

В исследовании на мышах было показано, что снижение потребления витамина D с пищей влечет за собой изменения в микробиоте кишечника, а также нарушение ноцицепции вследствие изменения продукции эндогенных каннабиноидов в кишечнике [18].

При сравнении кишечной микробиоты у 36 пациентов с повышенным весом и ожирением было обнаружено, что у лиц с хронической болью в спине в кишечнике отмечалось статистически достоверное преобладание бактерий *Adlercreutzia* ($p=0,0008$, FDR=0,027), *Roseburia* ($p=0,0098$, FDR=0,17) и *Uncl. Christensenellaceae* ($p=0,02$, FDR=0,27). Причем *Adlercreutzia* положительно коррелировала с BMI ($\rho=0,35$, $p=0,03$), сывороточным адипсином ($\rho=0,33$, $p=0,047$) и сывороточным лептином ($\rho=0,38$, $p=0,02$). Авторы предполагают, что лечение, направленное на уменьшение содержания *Adlercreutzia* в кишечнике будет способствовать уменьшению хронического воспаления и хронической боли в спине [19].

В последние годы установлено, что гипералгезия при хронической боли может быть связана с нарушением функционирования энтерохромаффинных клеток в кишечнике, которые служат связующим звеном между кишечной микробиотой и организмом хозяина через паракринные и невральные пути. Воздействие на рецепторы энтерохромаффинных клеток и их секрецию может быть использовано как терапевтическая мишень [20].

Взаимосвязь хронической боли с депрессией не вызывает сомнений, так как доказана многочисленными исследованиями [21, 22]. Однако в последнее десятилетие появляется все больше данных о взаимосвязи кишечного дисбиоза с болью и депрессией [23]. В работах на мышах показано, что трансплантация кишечной микробиоты от мышей, страдающих депрессией, приводит к развитию депрессии у ранее здоровых животных [24]. Кишечная микробиота, содержащая *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*), *Blautia* (тип *Firmicutes*), *Akkermansia muciniphila* (тип *Verrucomicrobia*) и *Lactobacillus*, статистически значимо коррелирует с выраженностью боли и депрессии у грызунов [25].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании был доказан синергичный эффект пробиотика *Lactobacillus plantarum* 299v с селективным ингибитором обратного захвата серотонина в отношении уменьшения депрессии и улучшения когнитивных функций [26].

Имеются данные об исчезновении признаков комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) у пациентов, получавших антибиотики, влияющие на кишечный микробиом [27]. В исследованиях на мышах было по-

казано, что введение сывороточных иммуноглобулинов от больных КРБС, содержащих IgG- и/или IgM-антитела, могут вызывать у них изменения, характерные для комплексного регионарного болевого синдрома, тогда как блокада выработки IL-1 препятствует его развитию [28]. Ученые из Вашингтонского Университета предполагают, что добавление специфических пробиотиков при КРБС позволит воздействовать на функционирование микробиоты и посредством изменения нейроиммунных взаимодействий и уменьшения нейрогенного воспаления уменьшить тревогу, депрессию, хроническую боль [29].

Исследования старения показали, что с возрастом снижается синтез эндоканнабиноидов в мышечной ткани и кишечнике, при этом повышается синтез оксипинов, что способствует активации нейровоспаления и снижению нейропластичности. Эндоканнабиноиды синтезируются из полисатурированных жирных кислот, поэтому потребление продуктов с их высоким содержанием может способствовать уменьшению боли и замедлению старения [30].

При изучении развития нейропатических болей у пациентов, перенесших COVID-19, выявлен кишечный дисбиоз, при котором нарушается проницаемость кишечной стенки, что приводит к проникновению в кровь кишечных микробов и их метаболитов. Кроме того, кишечная микробиота участвует в усвоении триптофана и регуляции кинуренинового пути метаболизма, а его нарушение способствует развитию нейрогенного воспаления и нейропатии при COVID-19 [31]. Ось двустороннего взаимодействия «кишечная микробиота—мозг» повреждается вирусом SARS-CoV-2, что сопровождается микроглиальной активацией, повреждением астроцитов и ведет к развитию нейропсихиатрических расстройств [32]. Одним из возможных патогенетических механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм является связывание вирусом рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту-2 в кишечнике, что приводит к нарушению транспорта питательных веществ, кишечному дисбиозу, повышению проницаемости кишечного барьера и системному воспалению. Диета, богатая волокнами, короткоцепочечными жирными кислотами и пробиотиками, может предотвратить или уменьшить нейропсихиатрические последствия COVID-19 [33].

В исследовании на грызунах с применением антибиотиков было показано, что кишечная микробиота влияет на нейропатическую боль путем модуляции провоспалительных и противовоспалительных T-клеток [34].

В исследовании на мышах было продемонстрировано, что дефицит витамина D в питании приводит к изменениям в микробиоте кишечника, а также к нарушениям ноцицепции — аллодинии, что связано с нарушениями эндоканнабиноидной системы в спинном мозге [35].

Хроническая распространенная скелетно-мышечная боль, являющаяся характерным симптомом фибромиалгии, сопровождается достоверными нарушениями состава кишечной микробиоты (уменьшением количества копрококков), как было показано в исследовании на 113 добровольцах, страдающих фибромиалгией, из когорты близнецов Великобритания и 1623 представителях группы контроля [36]. В небольшом observational кросс-секционном исследовании 33 пациентов с фибромиалгией было выявлено статистически достоверное преобладание у них инсулинорезистентности [37],

что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения возможной роли инсулино-резистентности в развитии хронической боли.

Эндометриоз, характеризующийся частым развитием хронической тазовой боли и бесплодием, сопровождается нарушением эстроболома (генного состава, кодирующего эстроген-метаболизирующие ферменты и кишечный микробиом) [38].

При спинальной травме, при которой у 60–80% пациентов отмечаются хронические боли, также наблюдаются значительные изменения в составе кишечной микробиоты с повышением секреции провоспалительных медиаторов, что может вносить вклад в поддержание хронической боли [39]. В исследовании метаболома спинного мозга на крысах было продемонстрировано статистически достоверное изменение метаболома у крыс с травмой спинного мозга и нейропатической болью [40].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — самое частое функциональное заболевание кишечника, характеризующееся болями и учащенным стулом. Кишечный дисбиоз при синдроме раздраженного кишечника приводит к нарушению синтеза 5-гидрокситриптофана (серотонина) в кишечной стенке, что нарушает моторику кишечника, вызывает боль, воспаление слизистой и др. [41]. В исследовании на мышах для купирования искусственно вызванных симптомов СРК применялся красный женьшень, использование которого приводило к положительным последствиям в виде уменьшения боли, тревоги и депрессии, к пролиферации полезной микрофлоры (лактобацилл, парабактероидов) в кишечнике и подавлению экспрессии IL-1 β и c-Fos в кишечнике и префронтальной коре, а также к нормализации уровня кортикостерона в плазме крови [42].

Изучение связи между болями в коленях и диетой у женщин старше 50 лет в Корее (популяционное кросс-секционное исследование 3881 женщины) показало, что тотальная энергетическая ценность, белок и жиры в рационе женщин, страдающих болями в коленях, были достоверно ниже, а употребление углеводов — достоверно выше, чем у женщин без болей [43].

Терапевтические возможности влияния на кишечную микробиоту

Модуляция кишечной микробиоты путем персонифицированной диеты и добавления пробиотиков и пребиотиков, модифицирующих состав микробиоты, может способствовать уменьшению продукции амилоидного протеина у пациентов с болезнью Альцгеймера [44].

Пробиотики — это живые непатогенные и нетоксигенные бактерии, содержащиеся в определенных продуктах или биологически активных добавках, оптимизирующие состав защитной микрофлоры кишечника человека.

Пребиотики — это пищевые волокна, не переваривающиеся пищевыми ферментами человека, но перерабатываемые кишечной микробиотой, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности при систематическом потреблении в составе пищевой продукции.

Синбиотики — это комбинация пробиотиков и пребиотиков.

В эпидемиологическом исследовании 1056 участников было показано, что употребление сыра в диете связано с низкой распространенностью когнитивных расстройств [45].

Обсервационное исследование 1006 японцев в возрасте 60–80 лет на протяжении 15 лет показало, что высокое потребление молочных продуктов уменьшает риск развития деменции [46].

Доказано, что средиземноморская диета, богатая рыбой, злаками, овощами, оливковым маслом, снижает риск развития деменции альцгеймеровского типа [47].

Применение *Bifidobacterium breve* A1 на мышах, страдающих болезнью Альцгеймера, улучшало их когнитивные функции. Учитывая возможную роль *H. pylori* или HSV1-инфекции при болезни Альцгеймера, обсуждается применение специфических антибиотиков для коррекции кишечного дисбиоза и торможении образования амилоидных бляшек [48].

По данным японских исследователей, употребление в диете низкосатурированных жиров и использование пониженного содержания углеводов способствует уменьшению стимуляции вагуса провоспалительными медиаторами (N-метил-D-аспартат — NMDA) и уменьшает сенситизацию центральной нервной системы. Уменьшение продукции полиаминов в кишечнике путем изменения диеты может служить терапевтической мишенью для лечения раковой и нераковой хронической боли [49].

Китайские ученые утверждают, что медиаторы, выделяемые кишечной микробиотой, могут регулировать нейrogenное воспаление и посредством этого влиять на центральную сенситизацию. Воздействие на кишечную микробиоту с помощью диеты и фармабиотиков представляет собой новую лечебную стратегию в терапии хронической боли [50].

Индийские авторы [51] предлагают в качестве дополнительных средств лечения ревматоидного артрита применять диету с включением женьшеня, куркумы, кунжутного масла, масла из рисовых отрубей, средиземноморскую и веганскую диету, настои по формулам аюрведы и пробиотики.

При болезни Паркинсона обсуждается использование антибиотиков (миноциклина, рифаксимина) с целью подавления избыточного бактериального роста в кишечнике, трансплантации фекальной микробиоты, а также применение пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp. и др. [52]. В австралийском исследовании пищевых пристрастий 103 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, и 81 здорового участника группы сравнения было показано, что пациенты с болезнью Паркинсона употребляют больше углеводов и сахара, что положительно коррелировало с наличием хронической боли, депрессии и импульсивностью. Повышенное употребление сахара было ассоциировано с большей частотой немоторных симптомов болезни Паркинсона, а также с низким качеством жизни, запорами и большей суточной дозой леводопы. Авторы пришли к выводу о необходимости включения здорового питания в стандарты лечения болезни Паркинсона [53].

В модели алкогольной нейропатической боли на мышах было показано положительное влияние октреотида, который уменьшал нейровоспаление [54].

Роль влияния паттернов питания на риск развития хронической боли изучена в лонгитудинальном исследо-

вании REGARDS, в котором принял участие 16 061 участник (55,4% женщин, 32,3% чернокожих, возраст 65 ± 9 года). Наибольший риск развития боли выявлен у приверженцев «южной» модели питания (у любителей мясной, жирной и сладкой пищи) — у 41% (95% ДИ 23–61%) участников, тогда как наименьший риск развития боли имелся у любителей растительной пищи — у 22% (95% ДИ 11–31%) участников [55].

При фибромиалгии отмечают обнадеживающие результаты в отношении хронической боли при применении средиземноморской диеты, безглютеновой диеты, при отказе от глутамата и аспартата, при кетогенной диете [56].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 60 пациентов, страдающих болью, связанной с остеоартритом, которое сейчас проводится в Италии, изучается влияние пробиотиков на состав кишечной микробиоты и уровень хронической боли [57]. Китайские исследователи предлагают для лечения боли при остеоартрите добавление в диету магния и пробиотиков с целью модулирования кишечной микробиоты и уменьшения воспаления [58].

В то же время надо учитывать риски бесконтрольного применения пробиотиков у пожилых людей, так как избыточный рост микрофлоры в кишечнике может приводить к гиперпродукции триптофана и серотониновому синдрому, патологической антибиотикорезистентности и даже сепсису [59].

Связанные с болью функциональные гастроинтестинальные заболевания характеризуются висцеральной гиперчувствительностью. В исследованиях на животных изучалось влияние олигосахаридов человеческого молока на состав кишечной микробиоты. Обнаружено, что применение олигосахаридов человеческого молока уменьшает боль в животе, что указывает на возможность их применения в лечении колик у детей и болей при СРК у взрослых [60].

Периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией, часто сопровождается болями. Обнаружено, что кишечная микробиота имеет ключевое значение в терапевтическом эффекте химиотерапевтических препаратов для торможения роста опухолей; также изменения микробиоты участвуют в патогенезе периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией. В исследовании на мышцах пробиотика SLAB51 для предотвращения пакли-таксел-индуцированной нейропатии установлено, что применение пробиотика приводило к увеличению экспрессии опиоидных и каннабиноидных рецепторов в спинном мозге, снижению редукции повреждения нервных волокон и модуляции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Авторы пришли к выводу, что специфические пробиотики можно использовать в качестве адъювантов при химиотерапии для уменьшения риска развития полинейропатии и связанного с ней болевого синдрома [61].

Учитывая нарушение баланса кишечной микробиоты у больных ревматоидным артритом, предлагается добавлять к лечению пробиотики, содержащие лактобациллы: *L. casei* или *L. acidophilus* [62].

В пилотном рандомизированном контролируемом исследовании на 31 пациенте с фибромиалгией было исследовано влияние 8-недельного применения пробиотиков по сравнению с плацебо на когнитивные функции (память и внимание). Обнаружено положительное влияние пробиотика на внимание в виде уменьшения количества ошибок

в задании Go/No-Go («идти/не двигаться»), но достоверного улучшения памяти не выявлено [63].

Метаанализ 43 исследований особенностей питания пациентов, страдающих хронической болью, проведенных в 48 группах пациентов, продемонстрировал эффективность диеты из натуральных (цельных) продуктов (на 33% уменьшилась интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) [64].

В обзоре, посвященном исследованию влияния различных типов диет на болевую чувствительность у животных, приводятся данные, что избыточное потребление насыщенными, мононасыщенными или омега-6-полиненасыщенными жирами и диеты, богатые жирами и углеводами, могут уменьшать болевую чувствительность при острой ноцицептивной боли, но при этом индуцировать механическую аллодинию и тепловую гипералгезию при хронической воспалительной боли. Кроме того, диеты, богатые противовоспалительными ингредиентами, а также гипокалорийная диета способствуют регрессу первичной механической аллодинии и тепловой гипералгезии при хронической воспалительной боли [65].

В 12-недельном исследовании пациентов с хронической скелетно-мышечной болью установлено, что низкоуглеводная кетогенная диета уменьшает воспаление, оксидативный стресс, чувствительность нервной системы, снижает вес и способствует уменьшению хронической боли [66].

При анализе двух когортных исследований — Seniors-ENRICA-1 (864 пациента) и Seniors-ENRICA-2 (862 пациента) у пожилых пациентов (средний возраст $71,5 \pm 5,1$ года, 36,8% мужчин), в котором оценивалась эффективность средиземноморской диеты в отношении хронической боли по шкале MEDAS, установлено, что применение этой диеты статистически достоверно уменьшает интенсивность, частоту и распространенность боли. Наибольший вклад в эти изменения вносило потребление фруктов и овощей и малое применение сахаросодержащих напитков [67].

Метаанализ 88 исследований эффективности вегетарианской и веганской диеты при фибромиалгии продемонстрировал значительное улучшение у пациентов, придерживающихся этих диет, в виде уменьшения хронической боли, улучшения сна, качества жизни и биохимических показателей крови [68].

Эффективность 3-месячной диеты с избеганием мяса, глютена и лактозы у 40 пациентов, длительно страдающих ревматоидным артритом, обнаружена в итальянском исследовании — как в отношении уменьшения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, так и в отношении снижения уровня С-реактивного белка [69].

В рандомизированном контролируемом исследовании эффективности безглютеновой диеты при хронической миофасциальной боли в жевательных мышцах у 39 женщин (средний возраст $34,57 \pm 9,14$ года) обнаружено статистически достоверное уменьшение интенсивности боли и повышение болевого порога к давлению [70].

При хронической рефрактерной мигрени доказана эффективность кетогенной диеты на протяжении 3 мес: количество болевых дней уменьшилось с 30 до 7,5 ($p < 0,0001$), интенсивность боли снизилась с 83% до 55% ($p < 0,0024$), потребление лекарств-анальгетиков уменьшилось с 30 доз в месяц до 6 доз в месяц [71, 72].

Существуют предварительные данные о том, что в качестве дополнительных нутрицевтических компонентов

лечения головных болей напряжения могут использоваться магний, триптофан, витамины группы В [73], однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования.

Применение β -Caryophyllene (BCP) — низкоэффективного натурального агониста каннабиноидных рецепторов (CB2) — в модели остеоартрита на мышцах продемонстрировало его длительный антиноцицептивный и хондропротективный эффект, что дает надежду на продолжение исследований эффективности этого вещества на людях и на его возможный болезнь-модифицирующий потенциал [74].

Согласно метаанализу баз данных (MEDLINE, EMBASE, CINAHL и Cochrane Library), в 23 клинических исследованиях с общим количеством участников 1063 человека обнаружена эффективность применения омега-3 в комплексном лечении ревматоидного артрита (наряду со стандартной противовоспалительной терапией) в отношении уменьшения болей, утренней скованности и других симптомов заболевания, но требуются дальнейшие исследования [75].

Заключение

Поиск новых терапевтических стратегий и болезнь-модифицирующих подходов к лечению заболеваний, сопровождающихся хронической болью и нейродегенерацией,

приводит к необходимости воздействия на кишечную микробиоту. Это воздействие может быть осуществлено как с помощью изменения диеты (увеличения потребления растительной пищи, особенно растительных белков, пищевых волокон, снижения содержания глютена, сахара, увеличения потребления витамина D, магния и др.), так и с помощью добавления полезных бактерий в виде пищевых добавок или применения антибиотиков и других средств, подавляющих размножение патогенной/дисфункциональной микробиоты.

Таким образом, изменения кишечной микробиоты с помощью пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков и модификации диеты у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и хронической болью могут быть использованы с терапевтической целью. Следует проводить в этом направлении дальнейшие лонгитудинальные, кросс-секционные и интервенционные исследования. Кроме того, при изучении новых препаратов, применяемых для лечения неврологических заболеваний, целесообразно учитывать их воздействие на микробиоту. Также, учитывая современные научные данные, необходимо вводить обязательные диетические рекомендации в методические пособия по лечению нейродегенеративных болезней и заболеваний, сопровождающихся хронической болью.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Daulatzai MA. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(1):110–31. PMID: 25642988. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150202152436>
- Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, Canani RB, Meli R, Calignano A. Gut-brain Axis: Role of Lipids in the Regulation of Inflammation, Pain and CNS Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(32):3930–3952. PMID: 28215162. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170216113756>
- Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, Jin L, Chen X. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):25. PMID: 31952509; PMCID: PMC6969442. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>
- Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain*. 2020;7:100045. Published 2020 Jan 29. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100045>
- Uniyal A, Tiwari V, Rani M, Tiwari V. Immune-microbiome interplay and its implications in neurodegenerative disorders. *Metab Brain Dis*. 2021 Aug 06. Epub ahead of print. PMID: 34357554. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00807-3>
- Zhou F, Wang X, Han B, Tang X, Liu R, Ji Q, Zhou Z, Zhang L. Short-chain fatty acids contribute to neuropathic pain via regulating microglia activation and polarization. *Mol Pain*. 2021;17:1744806921996520. PMID: 33626986; PMCID: PMC7925956. <https://doi.org/10.1177/1744806921996520>
- Ding W, You Z, Chen Q, Yang L, Doheny J, Zhou X, Li N, Wang S, Hu K, Chen L, Xia S, Wu X, Wang C, Zhang C, Chen L, Ritchie C, Huang P, Mao J, Shen S. Gut Microbiota Influences Neuropathic Pain Through Modulating Proinflammatory and Anti-inflammatory T Cells. *Anesth Analg*. 2020 Sept 01. Epub ahead of print. PMID: 32889847. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005155>
- Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А., Дудинская Е.Н., Бойцов С.А. «Маркерные» изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с нарушениями углеводного обмена. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;12(172):51–60. Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kashtanova DA, Doudinskaya EN, Boytsov SA. «Marker» changes in the composition of gut microbiota in patients with disorders of carbohydrate metabolism. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;12(172):51–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-51-60>
- Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol*. 2020;10:3141. Published 2020 Jan 21. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03141>
- Boyd JT, LoCoco PM, Furr AR, Bendele MR, Tram M, Li Q, Chang FM, Colley ME, Samenuk GM, Arris DA, Locke EE, Bach SBH, Tobon A, Ruparel SB, Hargreaves KM. Elevated dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions. *Nat Metab*. 2021;3(6):762–773. Epub 2021 June 17. PMID: 34140694; PMCID: PMC8287645. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00410-x>
- Dutta SK, Verma S, Jain V, Surapaneni BK, Vinayek R, Phillips L, Nair PP. Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(3):363–376. PMID: 31327219; PMCID: PMC6657920. <https://doi.org/10.5056/jnm19044>
- Lubowski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *J Neurol*. 2020;267(9):2507–2523. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31041582. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09320-1>
- Vascellari S, Palmas V, Melis M, Pisanu S, Cusano R, Uva P, Perra D, Madau V, Sarchioto M, Oppo V, Simola N, Morelli M, Santoru ML, Atzori L, Melis M, Cossu G, Manzin A. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*. 2020;5(5):e00561-20. PMID: 32934117; PMCID: PMC7498685. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00561-20>
- Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5539–5550. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191919; PMCID: PMC7138569. <https://doi.org/10.18632/aging.102930>
- Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, Bhatti G, Collodel A, Schulz PE, Forlenza OV, Barichello T. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacol Res*. 2021;164:105314. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33246175. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105314>

16. Borsom EM, Lee K, Cope EK. Do the Bugs in Your Gut Eat Your Memories? Relationship between Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2020;10(11):814. PMID: 33153085; PMCID: PMC7693835. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110814>
17. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain.* 2020;7:100045. PMID: 32072077; PMCID: PMC7016021. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100045>
18. Guida F, Boccella S, Belardo C, Iannotta M, Piscitelli F, De Filippis F, Paino S, Ricciardi F, Siniscalco D, Marabese I, Luongo L, Ercolini D, Di Marzo V, Maione S. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain Behav Immun.* 2020;85:128-141. Epub 2019 Apr 03. PMID: 30953765. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.006>
19. Dekker Nitert M, Mousa A, Barrett HL, Naderpoor N, de Courten B. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated With Back Pain in Overweight and Obese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:605. PMID: 32982987; PMCID: PMC7492308. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00605>
20. Xu X, Chen R, Zhan G, Wang D, Tan X, Xu H. Enterochromaffin Cells: Sentinels to Gut Microbiota in Hyperalgesia? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:760076. PMID: 34722345; PMCID: PMC8552036. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.760076>
21. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging.* 2017;12:709-720. PMID: 28461745; PMCID: PMC5407450. <https://doi.org/10.2147/CIA.S113576>
22. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast.* 2017;2017:9724371. Epub 2017 June 19. PMID: 28706741; PMCID: PMC5494581. <https://doi.org/10.1155/2017/9724371>
23. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-312. Epub 2013 Feb 04. PMID: 233844. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
24. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186-194. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25882912. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
25. Li S, Hua D, Wang Q, Yang L, Wang X, Luo A, Yang C. The Role of Bacteria and Its Derived Metabolites in Chronic Pain and Depression: Recent Findings and Research Progress. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(1):26-41. PMID: 31760425; PMCID: PMC7064053. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz061>
26. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;100:213-222. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30388595. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>
27. Ware MA, Bennett GJ. Case report: Long-standing complex regional pain syndrome relieved by a cephalosporin antibiotic. *Pain.* 2014;155(7):1412-1415. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24667741. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.014>
28. Helyes Z, Tékus V, Szentes N, et al. Transfer of complex regional pain syndrome to mice via human autoantibodies is mediated by interleukin-1-induced mechanisms [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 July 8]. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(26):13067-13076. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820168116>
29. Crock LW, Baldrige MT. A role for the microbiota in complex regional pain syndrome? *Neurobiol Pain.* 2020;8:100054. PMID: 33305068; PMCID: PMC7708695. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100054>
30. Park Y, Watkins BA. Endocannabinoids and aging-Inflammation, neuroplasticity, mood and pain. *Vitam Horm.* 2021;115:129-172. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33706946. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.007>
31. Aktas B, Aslim B. Neuropathy in COVID-19 associated with dysbiosis-related inflammation. *Turk J Biol.* 2021;45(4):390-403. PMID: 34803442; PMCID: PMC8573843. <https://doi.org/10.3906/biy-2105-53>
32. Manosso LM, Arent CO, Borba LA, Ceretta LB, Quevedo J, Réus GZ. Microbiota-Gut-Brain Communication in the SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2021;10(8):1993. PMID: 34440767; PMCID: PMC8391332. <https://doi.org/10.3390/cells10081993>
33. Sajdel-Sulkowska EM. Neuropsychiatric Ramifications of COVID-19: Short-Chain Fatty Acid Deficiency and Disturbance of Microbiota-Gut-Brain Axis Signaling. *Biomed Res Int.* 2021;2021:7880448. PMID: 34651049; PMCID: PMC8510788. <https://doi.org/10.1155/2021/7880448>
34. Ding W, You Z, Chen Q, Yang L, Doheny J, Zhou X, Li N, Wang S, Hu K, Chen L, Xia S, Wu X, Wang C, Zhang C, Chen L, Ritchie C, Huang P, Mao J, Shen S. Gut Microbiota Influences Neuropathic Pain Through Modulating Proinflammatory and Anti-inflammatory T Cells. *Anesth Analg.* 2021;132(4):1146-1155. PMID: 32889847. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005155>
35. Guida F, Boccella S, Belardo C, Iannotta M, Piscitelli F, De Filippis F, Paino S, Ricciardi F, Siniscalco D, Marabese I, Luongo L, Ercolini D, Di Marzo V, Maione S. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain Behav Immun.* 2020;85:128-141. Epub 2019 Apr 03. PMID: 30953765. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.006>
36. Freidin MB, Stalteri MA, Wells PM, Lachance G, Baleanu AF, Bowyer RCE, Kurilshikov A, Zhernakova A, Steves CJ, Williams FMK. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3727-3737. PMID: 33331911; PMCID: PMC8328510. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa847>
37. Pappolla MA, Manchikanti L, Candido KD, Grieg N, Seffinger M, Ahmed F, Fang X, Andersen C, Trescot AM. Insulin Resistance is Associated with Central Pain in Patients with Fibromyalgia. *Pain Physician.* 2021;24(2):175-184. PMID: 33740353.
38. Salliss ME, Farland LV, Mahner ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update.* 2021 Oct 27:dmab035. Epub ahead of print. PMID: 34718567. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035>
39. Bannerman CA, Douchant K, Sheth PM, Ghasemlou N. The gut-brain axis and beyond: Microbiome control of spinal cord injury pain in humans and rodents. *Neurobiol Pain.* 2020;9:100059. PMID: 33426367; PMCID: PMC7779861. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100059>
40. Chen P, Wang C, Ren YN, Ye ZJ, Jiang C, Wu ZB. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles in the context of neuropathic pain. *Mol Brain.* 2021;14(1):50. PMID: 33750430; PMCID: PMC7941960. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00765-y>
41. Mishima Y, Ishihara S. Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10235. PMID: 34638577; PMCID: PMC8508930. <https://doi.org/10.3390/ijms221910235>
42. Yu S, Chun E, Ji Y, Lee YJ, Jin M. Effects of red ginseng on gut, microbiota, and brain in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *J Ginseng Res.* 2021;45(6):706-716. Epub 2021 Apr 03. PMID: 34764725; PMCID: PMC8569328. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.03.008>
43. Shin WY, Kim JH. Poor diet quality is associated with self-reported knee pain in community-dwelling women aged 50 years and older. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245630. PMID: 33591989; PMCID: PMC7886155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245630>
44. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY).* 2020;12(6):5539-5550. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191919; PMCID: PMC7138569. <https://doi.org/10.18632/aging.102930>
45. Rahman A, Sawyer Baker P, Allman RM, Zamrini E. Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. *J Nutr Health Aging.* 2007;11(1):49-54. PMID: 17315080.
46. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):1076-1082. Epub 2013 Apr 03. PMID: 23553168. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.045575>
47. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemiology.* 2013;24(4):479-489. PMID: 23680940. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>
48. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):108. PMID: 3118068; PMCID: PMC6530014. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>

49. Nijs J, Tumkaya Yilmaz S, Elma Ö, Tatta J, Mullie P, Vanderweeën L, Clarys P, Deliens T, Coppieters I, Weltens N, Van Oudenhove L, Huysmans E, Malfliet A. Nutritional intervention in chronic pain: An innovative way of targeting central nervous system sensitization? *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(8):793–803. Epub 2020 June 28. PMID: 32567396. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1784142>
50. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):637–654. Epub 2019 Sept 21. PMID: 31551115. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.026>
51. Sharma D, Chaubey P, Suvarna V. Role of natural products in alleviation of rheumatoid arthritis — A review. *J Food Biochem*. 2021;45(4):e13673. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624882. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13673>
52. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4121. PMID: 31450864; PMCID: PMC6747430. <https://doi.org/10.3390/ijms20174121>
53. Palavra NC, Lubomski M, Flood VM, Davis RL, Sue CM. Increased Added Sugar Consumption Is Common in Parkinson's Disease. *Front Nutr*. 2021;8:628845. PMID: 34026805; PMCID: PMC8138322. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.628845>
54. Jiang R, Wei H. Beneficial effects of octreotide in alcohol-induced neuropathic pain. Role of H 2S, BDNF, TNF- α and Nrf2. *Acta Cir Bras*. 2021;36(4):e360408. PMID: 34076065; PMCID: PMC8184257. <https://doi.org/10.1590/ACB360408>
55. Strath LJ, Brooks MS, Sorge RE, Judd SE. Relationship between diet and relative risk of pain in a cross-sectional analysis of the REGARDS longitudinal study. *Pain Manag*. 2021 Aug 25. Epub ahead of print. PMID: 34431328. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0048>
56. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):2525. PMID: 32825400; PMCID: PMC7551285. <https://doi.org/10.3390/nu12092525>
57. Pedersini P, Savoldi M, Berjano P, Villafañe JH. A probiotic intervention on pain hypersensitivity and microbiota composition in patients with osteoarthritis pain: Study protocol for a randomized controlled trial. *Arch Rheumatol*. 2021;36(2):296–301. PMID: 34527936; PMCID: PMC8418770. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.7719>
58. Kuang X, Chiou J, Lo K, Wen C. Magnesium in joint health and osteoarthritis. *Nutr Res*. 2021;90:24–35. Epub 2021 Apr 01. PMID: 34023805. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.03.002>
59. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:537847. PMID: 33384986; PMCID: PMC7771210. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847>
60. Ferrier L, Eutamène H, Siegwald L, Marquard AM, Tondereau V, Chevalier J, Jacot GE, Favre L, Theodorou V, Vicario M, Rytz A, Bergonzelli G, Garcia-Rodenas CL. Human milk oligosaccharides alleviate stress-induced visceral hypersensitivity and associated microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem*. 2022;99:108865. Epub 2021 Sept 25. PMID: 34582967. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108865>
61. Cuozzo M, Castelli V, Avagliano C, Cimini A, d'Angelo M, Cristiano C, Russo R. Effects of Chronic Oral Probiotic Treatment in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain. *Biomedicines*. 2021;9(4):346. PMID: 33808052; PMCID: PMC8066538. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040346>
62. Paul AK, Paul A, Jahan R, Jannat K, Bondhon TA, Hasan A, Nissapatorn V, Pereira ML, Wilairatana P, Rahmatullah M. Probiotics and Amelioration of Rheumatoid Arthritis: Significant Roles of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Microorganisms*. 2021;9(5):1070. PMID: 34065638; PMCID: PMC8157104. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051070>
63. Cardona D, Roman P, Cañadas F, Sánchez-Labraca N. The Effect of Multiprobiotics on Memory and Attention in Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3543. PMID: 33805484; PMCID: PMC8038086. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073543>
64. Field R, Pourkazemi F, Turton J, Rooney K. Dietary Interventions Are Beneficial for Patients with Chronic Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pain Med*. 2021;22(3):694–714. PMID: 33202007. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa378>
65. Elma Ö, Lebuf E, Marnef AQ, Tümkeya Yilmaz S, Coppieters I, Clarys P, Nijs J, Malfliet A, Deliens T. Diet can exert both analgesic and pronociceptive effects in acute and chronic pain models: A systematic review of preclinical studies. *Nutr Neurosci*. 2021;1–23. Epub ahead of print. PMID: 34096825. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1934956>
66. Field R, Pourkazemi F, Rooney K. Effects of a low-carbohydrate ketogenic diet on reported pain, blood biomarkers and quality of life in patients with chronic pain: A pilot randomised clinical trial. *Pain Med*. 2021;pnab278. Epub ahead of print. PMID: 34534353. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab278>
67. Ortolá R, García-Esquinas E, Sotos-Prieto M, Struijk EA, Caballero FF, Lopez-García E, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean diet and changes in frequency, severity and localization of pain in older adults: The Seniors-ENRICA cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;glab109. Epub ahead of print. PMID: 33839765. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab109>
68. Nadal-Nicolás Y, Miralles-Amorós L, Martínez-Olcina M, Sánchez-Ortega M, Mora J, Martínez-Rodríguez A. Vegetarian and Vegan Diet in Fibromyalgia: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4955. PMID: 34066603; PMCID: PMC8125538. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094955>
69. Guagnano MT, D'Angelo C, Caniglia D, Di Giovanni P, Celletti E, Sabatini E, Speranza L, Bucci M, Cipollone F, Paganelli R. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients*. 2021;13(10):3535. PMID: 34684536; PMCID: PMC8539601. <https://doi.org/10.3390/nu13103535>
70. Araújo Oliveira Buosi J, Abreu Nogueira SM, Sousa MP, Soraya Costa Maia C, Regis RR, de Freitas Pontes KM, Bonjardim LR, Sales Pinto Fiamengui LM. Gluten-Free Diet Reduces Pain in Women with Myofascial Pain in Masticatory Muscles: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *J Oral Facial Pain Headache*. 2021 Summer;35(3):199–207. PMID: 34609378. <https://doi.org/10.11607/ofph.2823>
71. Field RJ, Field TJ, Pourkazemi F, Rooney KB. Experience of participants with chronic pain in a pilot randomized clinical trial using a ketogenic diet. *Pain Manag*. 2021 Nov 11. Epub ahead of print. PMID: 34758629. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0084>
72. Bongiovanni D, Benedetto C, Corvisieri S, Del Favero C, Orlandi F, Allais G, Sinigaglia S, Fadda M. Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurol Sci*. 2021;42(9):3865–3870. Epub 2021 Feb 01. PMID: 33527209. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05078-5>
73. Curatolo P, Moavero R. Use of Nutraceutical Ingredient Combinations in the Management of Tension-Type Headaches with or without Sleep Disorders. *Nutrients*. 2021;13(5):1631. PMID: 34067959; PMCID: PMC8152287. <https://doi.org/10.3390/nu13051631>
74. Mlost J, Kac P, Kędziora M, Starowicz K. Antinociceptive and chondroprotective effects of prolonged β -caryophyllene treatment in the animal model of osteoarthritis: Focus on tolerance development. *Neuropharmacology*. 2021;204:108908. Epub ahead of print. PMID: 34856202. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108908>
75. Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, Tierney AC. Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(10):3506. PMID: 34684507; PMCID: PMC8540415. <https://doi.org/10.3390/nu13103506>

Поступила 20.12.2021

Received 20.12.2021

Принята к печати 24.12.2021

Accepted 24.12.2021

О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆ и В₁₂

© И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА

ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Дефицит витаминов группы В ассоциирован с формированием неврологической патологии. В работе представлены результаты систематического анализа 1670 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям неврологических эффектов витаминов В₁, В₆, В₁₂. Систематизированы результаты исследований неврологических эффектов отдельных витаминов, рассмотрены основные механизмы молекулярного синергизма витаминов и их участие в детоксикации организма, важность синергизма В₁+В₆+В₁₂ в терапии последствий приема алкоголя, нейродегенеративной патологии, демиелинизирующих заболеваний и в терапии боли.

Ключевые слова: тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, детоксикация, демиелинизация, ноцицепция.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Автор, ответственный за переписку: Громова Ольга Алексеевна — тел.: +7(916)108-0903; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Торшин И.Ю., Громова О.А. О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆, В₁₂. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):56–64. <https://doi.org/10.17116/pain20222001156>

Neurological functions and synergism of vitamins В₁, В₆ and В₁₂

© I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA

Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

Deficiencies of group B vitamins are associated with the formation of neurological pathology. The paper presents the results of a systematic analysis of 1670 publications on fundamental and clinical studies of the neurological effects of vitamins В₁, В₆, В₁₂. The results of the studies of the neurological effects of individual vitamins are systematized, the main mechanisms of molecular synergism of vitamins and their participation in detoxification of the body, the importance of synergism В₁+В₆+В₁₂ in the treatment of the consequences of alcohol intake, neurodegenerative pathology (including demyelination) and in pain therapy are considered.

Keywords: thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, detoxification, demyelination, nociception.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Corresponding author: Gromova O.A. — tel.: +7(916)108-0903; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Torshin IYu, Gromova OA. Neurological functions and synergism of vitamins В₁, В₆ and В₁₂. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):56–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001156>

Введение

Дефицит витаминов группы В приводит к развитию неврологических заболеваний. Например, выраженный хронический дефицит витамина В₁ у пациентов с алкоголизмом приводит к развитию синдрома С.С. Корсакова, характеризующегося снижением памяти на ближайшие события, депрессией, плаксивостью и демиелинизацией нейронов коры головного мозга и периферических нервов. Витамины В₆ и В₁₂ необходимы для метаболизации фолатов и обезвреживания гомоцистеина, что существенно для снижения нейровоспаления [1].

Неврологические эффекты витаминов группы В осуществляются прежде всего посредством поддержания активности соответствующих ферментов в составе протеома человека. Анализ 22 витамин-В₁-зависимых белков, 78 витамин-В₆-зависимых белков и 24 витамин-В₁₂-зависимых белков протеома позволил провести комплексную системно-биологическую оценку синергических эффектов витаминов В₁, В₆, В₁₂ (включая оценку влияния на синтез АТФ, нейротрансмиттеров и метаболизм аминокислот) и оценить спектр клинических применений сочетания этих витаминов [2].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа неврологических эффектов витаминов

V_1 (тиамин), V_6 (пиридоксин) и V_{12} (цианокобаламин). Проведен анализ 1670 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям неврологических эффектов витаминов V_1 , V_6 , V_{12} (запрос «(thiamine OR vitamin V_1 OR benfotiamine OR pyridoxine OR pyridoxal OR vitamin V_6 OR vitamin V_{12} OR cobalamin OR cyanocobalamin) AND neuron» в базе биомедицинских публикаций PubMed). Данная выборка текстов публикаций анализировалась с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [3].

Далее последовательно рассмотрены результаты исследований неврологических эффектов отдельных витаминов из группы V_1 , V_6 и V_{12} , основные механизмы молекулярного синергизма витаминов V_1 , V_6 , V_{12} , участие витаминов V_1 , V_6 , V_{12} в детоксикации организма, синергизм $V_1 + V_6 + V_{12}$ в терапии последствий приема алкоголя, нейродегенерации, демиелинизации и в терапии боли.

Неврологические эффекты витамина V_1

Систематический анализ воздействий тиамин на протеом человека позволил выделить наиболее важные направления воздействия тиамин на организм: 1) *воздействие на структуру нейронов* (миелиновая оболочка, активация сигнального пути рецептора аденозина, развитие пирамидальных нейронов, развитие таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка); 2) *энергетический метаболизм клетки* (синтез АТФ, митохондрии, цикл Кребса, пируватдегидрогеназа, оксоглутарат дегидрогеназа); 3) *метаболизм углеводов* (транскетолаза, гликоли), жиров и аминокислот с разветвленной цепью; 4) *кровообразование* (дифференцировка клеток при гемопоэзе) [2].

Перечисленные выше эффекты обусловлены коферментным действием производного тиамин (тиамин трифосфата), который встраивается в структуру соответствующих ферментов протеома. Некоферментное действие тиамин включает поддержку ацетилхолинергической нейротрансмиссии при совместном высвобождении тиамин и ацетилхолина в синаптическую щель. При участии тиамин трифосфата осуществляется фосфорилирование белка рапсина, связанного с рецептором ацетилхолина. Кроме того, тиамин непосредственно взаимодействует с рецептором TAS2R1, что приводит к активации синаптических ионных каналов [4].

Дефицит тиамин может быть результатом его недостаточного потребления, повышенной потребности при различных заболеваниях, чрезмерного выведения, в том числе при хроническом употреблении алкоголя. Дефицит тиамин влияет на многие системы органов, включая сердечно-сосудистую, скелетно-мышечную, желудочно-кишечную, а также на центральную (ЦНС) и периферическую нервную систему [5].

Нервная ткань особенно чувствительна к дефициту тиамин, что в условиях глубокого авитаминоза приводит к энцефалопатии Вернике (энцефалопатия, глазодвигательная дисфункция и атаксия, гипоактивный делирий) [6]. Недостаточная концентрация тиамин в мозге вызывает каскад нежелательных событий (нарушение окислительного метаболизма, нейровоспаление, нейродегенерацию), характерных для нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона) [7]. Известны вестибулярные и окуломоторные нарушения при дефиците тиамин [8].

Дефицит тиамин нейротоксичен, приводит к поведенческим расстройствам, связанным с повреждениями сосудов, нейровоспалением и дегенерацией нейронов. Дефицит тиамин стимулирует активацию микроглии и сосудистые реакции, приводящие к нейродегенерации таламуса. Эксайтотоксичность глутамата, вероятно, играет незначительную роль на ранней стадии нейродегенерации, связанной с дефицитом тиамин. На ранних стадиях основной вклад в нейродегенерацию вносит дисфункция эндотелия сосудов, приводящая к нарушению снабжения нейронов соответствующими нутриентами и дефициту V_1 [9].

Дефицит тиамин способствует лейкоцитарной инфильтрации и усугубляет течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), который является моделью рассеянного склероза. На обострение ЭАЭ на фоне дефицита тиамин указывают патологические изменения в спинном мозге, включая активацию микроглии и резкое увеличение (до 140%) инфильтрации лейкоцитами Т-хелперами (Th1 и Th17). Дефицит тиамин увеличивает экспрессию хемокина CCL2 и его рецептора CCR2, что связано с более сильным пролиферативным ответом лейкоцитов [10], приводящим к формированию лейкоцитоза.

Экспериментальный дефицит тиамин способствует усилению окислительного стресса (отмечены более низкие уровни антиоксидантных ферментов каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза, глутатионтрансферазы) и вызывает нейродегенерацию, подтверждаемую гистопатологическими исследованиями [11].

Метаболизм тиамин имеет решающее значение для роста нейрональных сетей. Обеспеченность нервной ткани тиамин необходима для координации роста тел нейронов и дендритов. При нарушениях метаболизма тиамин формируются микроцефалия и нейродегенеративные изменения [12]. Кроме того, дефицит тиамин способствует формированию дефектов образования синапсов. В результате происходит системное снижение возбуждающей нейротрансмиссии, что сопровождается нарушением долговременной потенциации в структурах гиппокампа [13].

Дефицит тиамин приводит к усилению нейродегенеративных процессов в ряде областей головного мозга: в коре, продолговатом мозге и особенно в мозжечке. Связь между дисфункцией метаболизма углеводов (снижением активности тиамин-зависимых ферментов пируватдегидрогеназы, кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы) и гибелью нейронов опосредована тем, что дефицит V_1 увеличивает ток Ca^{2+} вследствие повышения уровней кальциевых каналов типа $Ca_v1/2L$ в зернистых нейронах мозжечка [14]. Дефицит тиамин во время эмбрионального или раннего постнатального развития вызывает нарушения моторного контроля вследствие дисфункции мозжечка. Дефицит тиамин *in vitro* ускоряет инактивацию калиевого тока А-типа в зернистых нейронах, что приводит к гиперактивности и к апоптозу нейронов мозжечка [15].

Следует обязательно упомянуть *временные рамки обратимости нейродегенерации, вызванной дефицитом тиамин V_1* . Как отмечено ранее, дефицит тиамин уменьшает активность тиамин-зависимых ферментов, нарушает функцию митохондрий, ухудшает окислительный метаболизм и вызывает апоптоз нейронов. У мышей оценивалась динамика этих изменений в нейронах и микроглии, индуцированных дефицитом тиамин. Значительная

потеря нейронов (29%) произошла через 8–9 дней после воспроизведения дефицита тиамин. Количество микроглии в исследованных областях мозга увеличилось на 16% к 8-м суткам эксперимента и почти на 400% к 11-м суткам. Введение тиамин на 8-е сутки дефицита витамина B_1 блокировало дальнейшую потерю нейронов и гиперактивацию микроглии. Однако более позднее введение тиамин (на 11-е сутки) лишь частично обращало действие авитаминоза B_1 . Таким образом, необратимые изменения, ведущие к гибели нейронов и к гиперактивации микроглии, происходят на 8–9-е сутки глубокого дефицита витамина B_1 [16].

Неврологические эффекты витамина B_6

Витамин B_6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) участвует в метаболизме аминокислот, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования ЦНС и периферической нервной системы. Витамин B_6 обеспечивает синаптическую передачу, процессы возбуждения/торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, и в синтезе катехоламинов.

Пиридоксаль-5'-фосфат (ПДФ) — биологически активная форма витамина B_6 , которая является кофактором около 80 ПДФ-зависимых ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, аминокислот, гема и нейротрансмиттеров. Систематический анализ биологической роли этих ферментов позволил установить следующие механизмы действия витамина B_6 на организм: 1) *энергетический метаболизм клетки и синтез АТФ* (ответ на гипоксию, катаболизм гликогена и глюконеогенез, митохондриальный матрикс, метаболизм 2-оксоглутарата, метаболизм глиоксилата, биосинтез пирувата); 2) *метаболизм аминокислот* (цистеин, фенилаланин, аланин, аспаргат, серин, глутамат, триптофан, лизин), включая активность трансаминаз; 3) *структура и функция нейронов* (биосинтез сфинголипидов, миелина, ГАМК); 4) *гомеостаз синергических витаминов B_6 микронутриентов* (таких как магний, тетрагидрофолат, гем, селен, НАДФ, молибдоптерин) [2].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают суммированные выше результаты протеомного анализа. ПДФ-зависимые ферменты пиридоксалькиназа, ПДФ-оксидаза и ряд ПДФ-фосфатаз необходимы для метаболизации поступающего с пищей витамина B_6 , и врожденные дефекты в соответствующих генах вызывают недостаточность ПДФ в нейронах. Внутриклеточный дефицит ПДФ увеличивает возбудимость клеток Пуркинью мозжечка [17] и участвует в формировании неонатальной эпилептической энцефалопатии. Это заболевание не реагирует на обычные противосудорожные препараты, но зачастую эффективно лечится ПДФ, пиридоксин и другими витаминами B_6 в соответствующих дозировках [18].

Дефицит витамина B_6 связан с существенными нарушениями метаболизма аминокислот в ЦНС. У пациентов с витамин- B_6 -зависимой эпилепсией отмечаются сниженные концентрации серина и глицина в головном мозге [19]. Дефицит витамина B_6 ассоциирован с центральными нарушениями проведения возбуждающих импульсов, обусловленными нарушениями обмена аспартата и глутамата [20]. Наследственная гомоцистинурия — еще одна аминокислотопатия, связанная с дефицитом витамина B_6 . При ранней диагностике этого заболевания и своевременном применении пиридоксина/ПДФ в повышенных дозах можно избе-

жать развития тяжелых неврологических и сосудистых осложнений гомоцистинурии. Лечение высокими дозами пиридоксина значительно облегчает дистонию конечностей и походки у таких пациентов [21].

Экспериментальная диета с высоким содержанием метионина, низким содержанием фолатов и витаминов B_6 / B_1 вызывает нейродегенерацию и последующую потерю кратковременной памяти у мышей. Нарушение мозгового кровообращения на фоне такой диеты происходит, вероятно, вследствие повышенной проницаемости пиаальных сосудов мягкой мозговой оболочки (так называемой микровазкулярной утечки) и снижения экспрессии эндотелиального кадгерина сосудов на фоне снижения активности нейрональной синтазы оксида азота. Интересно отметить, что формирование существенных повреждений нейронов предшествует формированию эндотелиопатии [22].

Пренатальное развитие нейронов при экспериментальном дефиците витамина B_6 у крыс связано с *уменьшением общего количества нормальных нейронов в неокортексе* и с увеличением процента сморщенных нейронов (700–1500% от контроля). Дефицит витамина B_6 также приводил к снижению количества дендритов более высокой иерархии, к более низкой плотности синапсов в неокортексе, к нарушениям организации клеток Пуркинью в мозжечке и к уменьшению количества миелинизированных аксонов [23].

В экспериментальной модели ишемии диетарный *дефицит витамина B_6 стимулирует снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга BDNF*, количества делящихся нейронов и нейроblastов при одновременном увеличении уровней гомоцистеина, показателей окислительного стресса и степени повреждения нейронов [24].

При назначении пиридоксина в лечебных целях следует помнить, что данное вещество характеризуется достаточно узким коридором терапевтической безопасности. В эксперименте было показано, что назначение пиридоксина в дозах более 500 мг/сут в течение продолжительного периода времени может вызвать повреждение сенсорных нервных волокон и стимулировать развитие периферической полинейропатии [25].

Неврологические эффекты витамина B_{12}

Витамин B_{12} участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина. Системно-биологический анализ B_{12} -зависимых белков [2] позволил суммировать воздействие витамина B_{12} на организм следующим образом: 1) *метаболизм жиров* (холестерина, жирных кислот с короткой цепью); 2) *кроветворение* (метилирование ДНК, метаболизм фолатов, дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, переработка гомоцистеина, B_{12} -зависимая анемия); 3) *метаболизм микронутриентов* (фолатов, витамина D, гема, экспрессия фолат-зависимых генов); 4) *нейропротекторный и нейротрофический эффекты* (ответ на повреждение аксонов, регенерация аксонов, клеточный ответ на оксид азота (NO), метаболизм глутатиона).

При дефиците витамина B_{12} активность соответствующих белков протеома нарушается, что снижает выживаемость нейронов и способствует гипоксии нервной ткани. Содержание кобаламина в головном мозге снижено

при деменции, дегенерации миелина, атрофии мозга, расширении желудочков мозга и при поражениях сосудов мозга [26]. У пациентов с дефицитом витамина B_{12} невропатия мелких волокон подтверждается гистологическими исследованиями [27].

Известно, что дефицит витамина B_{12} ассоциирован с нарушениями развития нервной системы и нейродегенерацией. В частности, посредством контроля экспрессии лейкоцитарной антиген-зависимой рецепторной тирозин-протеинфосфатазы (LARPTP) витамин B_{12} регулирует миграцию глиальных клеток и образование синапсов. Диетарный витамин B_{12} имеет решающее значение для экспрессии изофермента РТР-3А LARPTP в нейронах и в глии. Экспрессия РТР-3А LARPTP регулирует образование синапсов посредством взаимодействия с белком внеклеточного матрикса NID-1 [28].

У детей и подростков с дефицитом витамина B_{12} ($n=33$; 8–17 лет) среднее значение толщины желтого пятна сетчатки глаза составило $261,2 \pm 17,6$ мкм в группе дефицита витамина B_{12} и $267,7 \pm 17,4$ мкм в группе контроля, а среднее значение толщины хориоидеи — соответственно $360,1 \pm 59,8$ мкм и $316,9 \pm 95,4$ мкм. Нормальная толщина хориоидеи у здоровых людей составляет 250–350 мкм, а более высокие значения соответствуют хориоретинопатии на фоне повышенного воспаления [29].

В организме человека абсорбция цианокобаламина имеет некоторые особенности. При пероральном приеме витамин B_{12} всасывается путем активного транспорта (с участием внутреннего фактора Касла, вырабатываемого клетками желудка) или посредством пассивной диффузии. При этом посредством активного транспорта может одновременно всосаться не более 1,5 мкг витамина B_{12} (6–9 мкг в сутки). Незначительная часть витамина B_{12} (~1%) может проникать в кровь путем пассивной диффузии на протяжении всего кишечника. С увеличением дозы цианокобаламина процент всасывания из кишечника уменьшается [30].

О молекулярных механизмах синергического действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12}

У пациентов с неврологической симптоматикой традиционно используются витамины группы В в комбинации $B_1+B_6+B_{12}$. Такая комбинация возникла не случайно, она основана на долговременной клинической практике лечения полинейропатий различного генеза, алкоголизма, деменции и др. Проведенный в работе [2] систематический анализ биологических ролей B_1 , B_6 , B_{12} -зависимых белков показал многочисленные синергические взаимодействия этих витаминов на молекулярном уровне, включающие метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, формирование структур нейронов, кроветворение, синтез АТФ и др.

В частности, тройственный синергизм $B_1+B_6+B_{12}$ необходим для поддержания функции различных компартментов клетки (митохондрий, клеточных мембран, пероксисом, ядра клетки), для синтеза АТФ, профилактики анемии, врожденных пороков развития плода. Парный синергизм B_1+B_6 необходим для катаболизма аминокислот, глюкозы, жирных кислот, синтеза белка на рибосоме. Синергическое сочетание B_1+B_{12} профилактирует расстройства метаболизма аминокислот с разветвленной цепью и липидов (диагнозы группы E71), а синергическое сочетание B_1+B_6 важно для профилактики дистрофии

мышц, энцефалопатии. Сочетание B_6+B_{12} важно для профилактики наследственной и идиопатической нейропатии (G60), нарушений метаболизма порфирина и билирубина (E80) [2].

Наиболее известным и крайне важным направлением тройственного синергического действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12} является регуляция процессов нейровоспаления, осуществляемая, в частности, посредством обезвреживания гомоцистеина. Обычно повышенный уровень гомоцистеина связывают только с недостатком фолатов в пище. Однако повышенный уровень гомоцистеина также является результатом дефицита других витаминов группы В (прежде всего B_6 и B_{12}). В крупномасштабном исследовании здоровых добровольцев ($n=10\ 601$; средний возраст 56 лет) было проанализировано влияние всех известных витаминов B_6 , фолатов, кобаламина, рибофлавина на уровни гомоцистеина в крови. Было установлено, что более высоким концентрациям пиридоксаль-5-фосфата в крови соответствуют более низкие уровни гомоцистеина [31].

Важным результатом проведенного ранее протеомного анализа является установление молекулярных механизмов тройственного синергического действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12} , направленного на поддержание миелиновой оболочки нервных волокон [2]. Кроме того, синергизм данных витаминов проявляется в противоопухолевом действии при их сочетанном применении. При субхроническом внутривенном введении комбинации $B_1+B_6+B_{12}$ животным-опухоленосителям в ежедневной дозе 110 мг/кг наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста перивисающей эпидермоидной карциномы легких Льюиса [32].

Перечисленные молекулярные механизмы синергизма $B_1+B_6+B_{12}$ важны для поддержки систем детоксикации организма, для терапии последствий приема алкоголя, лечения нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний и для терапии боли.

Витамины B_1 , B_6 , B_{12} и системы детоксикации организма

Печень является одним из основных органов детоксикации. Именно в гепатоцитах происходит превращение ксенобиотиков в растворимые соединения, которые затем удаляются из организма с желчью или с мочой. Процесс детоксикации в печени включает два последовательных этапа: 1-я фаза — окисление, восстановление, гидроксилирование и гидролиз ксенобиотиков до промежуточных метаболитов; 2-я фаза — конъюгация, метилирование, сульфатирование и глюкуронизация промежуточных продуктов до конечных растворимых продуктов. В зависимости от химического состава и свойств ксенобиотики (канцерогены, лекарственные препараты, наркотические вещества и др.) подвергаются разным биохимическим реакциям [5].

Реакции 1-й фазы детоксикации осуществляются цитохромами P450. Кроме детоксикации ксенобиотиков цитохромы P450 необходимы для синтеза стероидов, желчных кислот и жирных кислот. Для нормальной работы системы цитохромов P450 необходимы витамины и микроэлементы, в первую очередь витамины группы В, аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), цинк, магний, а также медь и селен.

В ходе реакций 2-й фазы детоксикации к промежуточным метаболитам присоединяются метильные,

сульфгидрильные, ацильные группы, остатки глюконовой кислоты и аминокислот или глутатион, в результате чего модифицированные ксенобиотики гидрофилизуются и окончательно выводятся из организма. Витамины и микроэлементы также являются необходимыми участниками этих реакций. Так, одним из главных компонентов реакции метилирования является S-аденозилметионин (SAM), для синтеза которого требуются фолаты, витамин В₆ и витамин В₁₂. Для реакции сульфатирования требуются серосодержащие соединения, ацетилирования — тиамин (витамин В₁), витамин С, пантотеновая кислота (витамин В₃) и др. [5]

Таким образом, детоксикационные свойства витаминов важны для обезвреживания нейротоксичных ксенобиотиков. Всасывание тиамина ацинарными клетками поджелудочной железы происходит посредством опосредованного носителями процесса переносчиками тиамина ТНТР-1 и ТНТР-2. Хроническое воздействие алкоголя подавляет всасывание тиамина [33]. Пероральный прием пиридоксина эффективен при лечении пациентов с тяжелым отравлением изониазидом и рифампицином [34]. В зависимости от обеспеченности витамином В₁₂ этанол может в меньшей степени снижать уровень глутатиона в печени и в головном мозге крыс [35]. Для профилактики врожденных пороков развития нервной системы, вызванных этанолом, комбинированный прием фолиевой кислоты и витамина В₁₂ более эффективен, чем применение только фолиевой кислоты [36].

Следует отметить, что противотуберкулезные препараты являются классическим примером для создания моделей нейротоксичности в фармакологии. Экспериментальное исследование степени токсичности и оценка классов опасности 17 противотуберкулезных препаратов на крысах ($n=3400$) и мышах ($n=3400$) показали, что включение пиридоксина гидрохлорида в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов позволяет значительно уменьшить их токсичность [37]. Таким образом, дефицит витаминов группы В, участвующих в регуляции детоксикационной системы печени, может приводить к неблагоприятным последствиям для ЦНС.

Синергизм витаминов В₁, В₆, В₁₂ в терапии последствий приема алкоголя

При лечении больных алкогольными психозами особое значение имеет введение витаминов группы В. В федеральных клинических рекомендациях Российского общества психиатров по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием при алкогольном делирии рекомендуется использование витаминов группы В (тиамина, пиридоксина, цианокобаламина, фолатов) и аскорбиновой кислоты. В продромальном периоде лечения алкогольного делирия витаминотерапия проводится повышенными дозами витаминов В₁ (6% 4 мл в/м), В₆ (5% 4 мл в/м), В₁₂ (0,01% 2 мл в/м), С (5% 5 мл в/в) и фолиевой кислоты (1 мг внутрь). В стадии развернутого делирия дозы витаминов В₁ и В₆ вводят внутривенно и в более высоких дозах: чередуется введение витамина В₁ 6% 5–10 мл в/в до 2 раз в сутки и витамина В₆ 5% 5мл в/в 1 раз в сутки. Витамин В₁₂ применяют в дозе 0,01% 2 мл в/м, а фолиевую кислоту принимают внутрь по 1 мг [38].

Наиболее ярким примером алкоголь-ассоциированных гиповитаминозов является выраженный дефи-

цит витамина В₁ у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Хронический алкоголизм всегда связан с дефицитом тиамина, вызывающим селективную нейродегенерацию в головном мозге. Авитаминоз В₁ усиливает гибель нейронов при участии РНК-активированной протеинкиназы PKR. Считается, что во многом развитие тяжелой формы белой горячки, как и острой формы энцефалопатии Гайе—Вернике, связано с дефицитом именно витамина В₁. В таких состояниях тиамин вводится в повышенных дозах (до 500—1000 мг/сут). Именно в таких дозах с помощью тиамина удается погасить окислительные процессы и уменьшить выраженность гипоксии головного мозга у пациентов с алкоголизмом [39].

Синергизм витаминов В₁, В₆, В₁₂ в терапии дегенеративных и демиелинизирующих изменений нервной ткани

Комплекс витаминов группы В инициирует рост и развитие эмбриональных клеток мозга человека *in vitro*. Торможение нейродегенеративных изменений при использовании синергической комбинации В₁+В₆+В₁₂ связано: 1) с торможением апоптоза нейронов, стимулируемого дефицитом витаминов; 2) с нейротрофическими и 3) с ремиелинизирующими эффектами каждого из этих витаминов.

Антагонисты тиамина (ампролиум, окситиамин, пиритиамин), вызывающие активацию транспортера тиамина ТНТР1, запускают р53-зависимый апоптоз дифференцированных нейронов линии SH-SY5Y [40]. Дефицит тиамина, вызванный антагонистами тиамина в культуре нейронов крыс PC-12, приводил к апоптозу, опосредованному каспазой-3 [41]. Дефицит тиамина вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и усиливает окислительный стресс в нейронах, связанный с увеличением уровней апоптотических маркеров GRP78, XBP-1, CHOP, ATF-6, фосфорилированного eIF2a и расщепленной каспазы-12 [42].

Проапоптотические эффекты дефицита витамина В₁ связаны: 1) с нарушениями холинергической нейротрансмиссии; 2) с нейровоспалением и повреждением сосудов; 3) с усилением эксайтотоксичности глутамата; 4) с увеличением активности фактора гипоксии HIF-1a. Рассмотрим эти эффекты более подробно.

Нейрохимические изменения на фоне дефицита тиамина (снижение экспрессии холинацетилтрансферазы, маркера пресинапса холинергических нейронов, в коре, гиппокампе и в других областях мозга) соответствуют *потере холинергической активности*. Введение агониста мускариновых рецепторов М1 (соединения McN-A-343) устраняло нарушения памяти, наблюдаемые у мышей с дефицитом тиамина [43].

Как было отмечено ранее, *дефицит витамина В₁ ассоциирован с повреждениями сосудов и с нейровоспалением (гиперактивацией микроглии)* [9]. *Эксайтотоксичность глутамата* приобретает все большее и большее значение на более поздних стадиях гиповитаминоза В₁ и вызывает, в частности, массовую гибель клеток обонятельных луковиц у мышей. Гибель клеток в обонятельной луковице частично тормозилась при введении антагонистов NMDA-рецепторов глутамата [44].

Дефицит тиамина *активирует индуцируемый гипоксией фактор HIF-1a*, что усиливает апоптоз астроцитов у мышей. Фармакологическое ингибирование HIF-1a на фоне

компенсации дефицита тиамина снижало экспрессию проапоптотических генов-мишеней HIF-1 α и тормозило апоптоз астроцитов [45].

Адекватная обеспеченность нейронов витаминами B_6 и B_{12} также важна для торможения апоптоза. Витамин B_6 защищает нейроны от окислительного стресса [46]. Витамин B_{12} улучшает восстановление функций головного мозга после травматического повреждения посредством снижения окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме нейронов [47]. Витамины B_1 и B_{12} ослабляют апоптоз нейронов на модели церебрального паралича за счет увеличения экспрессии *BDNF* по сигнальному механизму MALAT1/miR-1 [48]. Витамин B_{12} также ингибирует апоптоз миоцитов сосудов через сигнальный путь Erk1/2 [49].

Для каждого из витаминов B_1 , B_6 , B_{12} были продемонстрированы нейротрофические эффекты. У мышей с дефицитом витамина B_1 обнаружены нарушения формирования гиппокамп-зависимой памяти, потери нейронов гиппокампа и дендритных шипиков [50]. В экспериментальной модели ишемии диетарный дефицит витамина B_6 ассоциирован со снижением концентрации нейротрофического фактора головного мозга *BDNF* и, соответственно, с более низким количеством делящихся нейронов [24].

Витамин B_{12} (метилкобаламин) способствует более интенсивному росту нейритов в мозжечке [51]. При дефиците витамина B_{12} у крыс уровни фактора роста нервов (NGF) в коре головного мозга были ниже и когнитивные функции были нарушены ($p < 0,01$). Комбинированный прием витамина B_{12} и омега-3 жирных кислот приводил к повышению уровня NGF в гиппокампе и в коре головного мозга, что способствовало улучшению показателей когнитивных тестов [52].

Лечение кроликов с холодовыми поражениями под кожного нерва синергической комбинацией B_1 , B_6 , B_{12} привело к большему количеству регенерирующих аксонов и к меньшему количеству дегенерирующих аксонов по сравнению с контролем [53].

Адекватная обеспеченность витаминами B_1 , B_6 , B_{12} необходима для нормальной миелинизации нейронов. Нарушения нервной проводимости при острой аксональной полинейропатии в рамках синдрома С.С. Корсакова обусловлены, в частности, дефектами миелинизации вследствие низкой обеспеченности витамином B_1 [54]. Экспериментальный дефицит витамина B_6 у крыс приводил к снижению количества миелинизированных аксонов [23]. Отрицательный эффект истощения запасов витамина B_{12} (например, при интоксикации цианидом калия) включает увеличение процента немиелинизированных нервных волокон [55]. После воспроизведения модели травматического повреждения у крыс применение витамина B_{12} усиливало регенерацию аксонов, репарацию миелина, проявляло нейротрофические эффекты, улучшая восстановление функций головного мозга [47].

Посредством улучшения миелинизации обонятельных сенсорных нейронов витамин B_{12} способствует преодолению anosмии, которая встречается у 80% пациентов с COVID-19. Короткие курсы (до 2–3 нед) высокодозной парентеральной терапии тиаминем, пиридоксинем и цианокобаламином могут быть использованы в комплексе терапевтических мероприятий для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, особенно у пожилых, у пациентов с полигиповитаминозом, сахарным диа-

бетом 2-го типа, гипергомоцистеинемией, тромбофилией и с высоким риском развития сепсиса [56].

Однократная внутримышечная инъекция 10 мг витамина B_{12} , 100 мг витамина B_6 и 100 мг витамина B_1 пожилым людям ($n=51$; средний возраст 73 ± 3 года; 47% женщин) с концентрацией витамина B_{12} в сыворотке менее 120 пмоль/л приводила к снижению гомоцистеина и метилмалонового диальдегида в плазме крови ($p < 0,001$), что было ассоциировано с устойчивым улучшением миелинизации и проводимости периферических нервов [57].

Синергизм витаминов B_1 , B_6 , B_{12} в терапии боли

Местное введение тиаминем облегчает продолжающуюся боль на модели ожога второй степени у крыс [58]. Высокодозная терапия тиаминем *per os* ослабляет симптоматику разновидности хронической головной боли, известной как кластерная головная боль [59]. Напомним, что в патофизиологии кластерной головной боли участвует дисфункция гипоталамуса — одной из областей мозга, наиболее повреждаемой на фоне дефицита тиаминем.

Витамин B_6 (в виде ПЛФ) подавляет пуринергические рецепторы $P2X$ — катион-проницаемые ионные каналы, открывающиеся в ответ на связывание АТФ. Пуринергические рецепторы присутствуют в нейронах, поперечно-полосатых мышечных клетках, эпителиоцитах и лейкоцитах. Пуринергические рецепторы опосредуют быструю возбуждающую нейротрансмиссию в центральной и периферической нервной системе, участвуя в формировании нейропатической боли, воспаления и поврежденных клеток в условиях ишемии. Рецепторы $P2X$ являются целевыми белками для разработки новых терапевтических средств для лечения хронической боли, воспаления [60], для нейропротекции [61] и для улучшения функционального восстановления после повреждений спинного мозга [62]. ПЛФ ингибировал рецепторы $P2X_2$, $P2X_2/3$ со значениями константы ингибирования IC50, равными 7 мкмоль/л и 13 мкмоль/л соответственно. Такие значения IC50 позволяют утверждать, что ПЛФ — эффективный антагонист ноцицептивных рецепторов $P2X$ [63].

Метилкобаламин облегчает нейропатическую боль, вызванную винкристином у крыс, снижая потерю периферических нервных волокон и устраняя дисбаланс цитокинов в спинном мозге [64]. У пациентов с дефицитом витамина B_{12} отмечается нейропатия мелких волокон, подтверждаемая гистологически [27]. Витамин B_{12} широко используется в лечении боли [65, 66]. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (монотерапия витамином B_{12} 1000 мкг/сут парентерально в течение 15 сут) было показано достоверное уменьшение боли у пациентов с болью в нижней части спины и радикулярным синдромом [67].

Внутрибрюшинное введение B_1 (5 мг/кг, 10 мг/кг, 33 мг/кг и 100 мг/кг), B_6 (33 мг/кг и 100 мг/кг) и B_{12} (0,5 мг/кг и 2 мг/кг) значительно уменьшало термическую гипералгезию у крыс. Введение комплекса витаминов $B_1/B_6/B_{12}$ в дозе 33/33/0,5 мг/кг в течение 2 нед приводило к долгосрочному подавлению термической гипералгезии [68].

Витамин B_6 и комбинация витаминов B_1 , B_6 и B_{12} влияют на ноцицептивную активность таламуса у крыс. Внутрибрюшинное введение комбинации $B_1+B_6+B_{12}$ дозозависимо снижало ноцицепцию. Значение константы активации ED50 комбинации $B_1+B_6+B_{12}$ составило 4,6 мг/кг,

в то время как значение ED50 только для витамина В₆ было гораздо выше — 189 мг/кг. Минимальные эффективные дозы для комбинации В₁+В₆+В₁₂ и только для витамина В₆ составили 0,5 мл/кг и 40 мг/кг соответственно [69].

Для лечения болевых синдромов в острой фазе заболевания возможно применение препарата Комбилипен (раствор для инъекций, который содержит тиамин гидрохлорид 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг). Комбилипен рекомендован в терапии дорсалгии, люмбаго, люмбагии, вызванной дегенеративными изменениями позвоночника, а также для терапии мононейропатий и полинейропатий различного генеза и плексопатии.

После завершения инъекционного курса рекомендован переход на пероральную форму Комбилипен табс по 1 таблетке 1–3 раза в сутки. Ступенчатая терапия с применением инъекционной и пероральной форм связана с тем, что терапевтический эффект витаминов группы В нарастает при длительном приеме. В частности, в экспериментальном исследовании на модели артрита было показано влияние длительного применения витамина В₁ на выраженность воспаления и боли [70]. На фоне терапии тиаминотом отмечено отчетливое сокращение отечности ткани, снижение выраженности гипералгезии и уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-1β). Применение жирорастворимого бенфотиамина в составе препарата Комбилипен табс может существенно повышать биодоступность тиаминотом [71, 72].

Рекомендованный курс лечения препаратом Комбилипен табс, согласно инструкции по медицинскому применению, составляет 4 недели [73]. Такого курса вполне достаточно для устранения сочетанного гиповитаминоза

В₁, В₆ и В₁₂ и достижения положительного результата лечения [69]. В состав препарата Комбилипен табс входит 100 мг пиридоксина, что при приеме 3 таблеток в сутки составляет 300 мг/сут. Такая доза безопасна даже при длительном приеме.

Заключение

Эффективность применения комбинации В₁+В₆+В₁₂ в комплексной терапии алкоголизма, нейродегенерации/демиелинизации, полинейропатии и боли связана с длительно существующим и своевременно не диагностированным сочетанным дефицитом этих витаминов. В основе синергизма В₁+В₆+В₁₂ лежат особые взаимозависимые молекулярные механизмы, связанные с торможением апоптоза нейронов, антиоксидантным и нейротрофическим действием, детоксикацией, снижением нейровоспаления и с широким кругом метаболических эффектов (таких как синтез АТФ, метаболизм аминокислот, жиров, углеводов и др.). Учитывая, что неврологическая патология зачастую коморбидна с нарушениями углеводного, аминокислотного, жирового обмена и детоксикации, включение комбинации В₁+В₆+В₁₂ в комплексную терапию у таких пациентов может существенно повышать эффективность лечения.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №20-12-00175) ИГХТУ. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175) ISUT.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. 2012;748. Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyj analiz dannykh v molekulyarnoj farmakologii*. 2012;748. (In Russ.).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиаминотом, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40-51. Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. *Sinergidnye nejroprotektornye efekty tiamina, piridoksina i tsianokobalamina v ramkakh proteoma cheloveka. Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;(1):40-51. (In Russ.).
3. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654-667. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>
4. Aleshin VA, Mkrtychyan GV, Bunik VI. Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(8):829-850. PMID: 31522667. <https://doi.org/10.1134/S0006297919080017>
5. Громова О.А., Ребров В.Г. *Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСТ института микроэлементов ЮНЕСКО*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008;954. Gromova OA, Rebrov VG. *Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSTs instituta mikroelementov YUNESKO*. М.: GEOTAR-Media; 2008;954. (In Russ.).
6. Truong T, Hetzel F, Stiff KM, Husnain MG. Case of hypoactive delirium precipitated by thiamine deficiency. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e239886. PMID: 33731408. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239886>
7. Liu D, Ke Z, Luo J. Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Auto-
phagy. *Mol Neurobiol*. 2017;54(7):5440-5448. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27596507. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0079-9>
8. Kattah JC. The Spectrum of Vestibular and Ocular Motor Abnormalities in Thiamine Deficiency. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(5):40. PMID: 28365885. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0747-9>
9. Bowyer JF, Tranter KM, Sarkar S, Hanig JP. Microglial activation and vascular responses that are associated with early thalamic neurodegeneration resulting from thiamine deficiency. *Neurotoxicology*. 2018;65:98-110. PMID: 29427613. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.02.005>
10. Ji Z, Fan Z, Zhang Y, Yu R, Yang H, Zhou C, Luo J, Ke ZJ. Thiamine deficiency promotes T cell infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis: the involvement of CCL2. *J Immunol*. 2014;193(5):2157-2167. PMID: 25063874. <https://doi.org/10.1093/jimmunol.1302702>
11. Chauhan A, Srivastava N, Bubber P. Thiamine Deficiency Induced Dietary Disparity Promotes Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(4):422-428. Epub 2017 Sept 01. PMID: 30319188. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0690-1>
12. Liu H, Sang S, Lu Y, Wang Z, Yu X, Zhong C. Thiamine metabolism is critical for regulating correlated growth of dendrite arbors and neuronal somata. *Sci Rep*. 2017;7(1):5342. PMID: 28706281. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05476-w>
13. Yu Q, Liu H, Sang S, Chen L, Zhao Y, Wang Y, Zhong C. Thiamine deficiency contributes to synapse and neural circuit defects. *Biol Res*. 2018;51(1):35. PMID: 30231926. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0184-5>
14. Moreira-Lobo DC, Cruz JS, Silva FR, Ribeiro FM, Kushmerick C, Oliveira FA. Thiamine Deficiency Increases Ca²⁺ Current and Ca_v1.2 L-type Ca²⁺

- Channel Levels in Cerebellum Granular Neurons. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(3):453-460. Epub 2016 May 02. PMID: 27140189. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0378-8>
15. Cruz JS, Kushmerick C, Moreira-Lobo DC, Oliveira FA. Thiamine deficiency in vitro accelerates A-type potassium current inactivation in cerebellar granule neurons. *Neuroscience*. 2012;221:108-114. PMID: 22771620. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.053>
 16. Ke ZJ, DeGiorgio LA, Volpe BT, Gibson GE. Reversal of thiamine deficiency-induced neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(2):195-207. PMID: 12578229. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.2.195>
 17. Bolaños-Burgos IC, Bernal-Correa AM, Mahecha GAB, Ribeiro ÂM, Kushmerick C. Thiamine Deficiency Increases Intrinsic Excitability of Mouse Purkinje Cells. *Cerebellum*. 2021;20(2):186-202. PMID: 33098550. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01202-x>
 18. Ghatge MS, Al Mughram M, Omar AM, Safo MK. Inborn errors in the vitamin B₆ salvage enzymes associated with neonatal epileptic encephalopathy and other pathologies. *Biochimie*. 2021;183:18-29. PMID: 33421502. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.12.025>
 19. Ramos RJ, Pras-Raves ML, Gerrits J, van der Ham M, Willemsen M, Prinsen H, Burgering B, Jans JJ, Verhoeven-Duif NM. Vitamin B₆ is essential for serine de novo biosynthesis. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(6):883-891. PMID: 28801717. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0061-3>
 20. Claus D, Neundörfer B, Warecka K. The influence of vitamin B₆ deficiency on somatosensory stimulus conduction in the rat. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1984;234(2):102-105. PMID: 6094193. <https://doi.org/10.1007/BF00381215>
 21. Rezaazadeh A, Oveisgharan S, Shahidi G, Naghdi R. A Case Report of Homocystinuria With Dystonia and Stroke. *Child Neurol Open*. 2014;1(1):2329048X14545870. PMID: 28503581. <https://doi.org/10.1177/2329048X14545870>
 22. Nuru M, Muradashvili N, Kalani A, Lominadze D, Tyagi N. High methionine, low folate and low vitamin B₆/B₁₂ (HM-LF-LV) diet causes neurodegeneration and subsequent short-term memory loss. *Metab Brain Dis*. 2018;33(6):1923-1934. PMID: 30094804. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0298-z>
 23. Kirksey A, Morré DM, Wasynczuk AZ. Neuronal development in vitamin B₆ deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585:202-218. PMID: 2356985. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb28054.x>
 24. Jung HY, Kim W, Hahn KR, Kang MS, Kim TH, Kwon HJ, Nam SM, Chung JY, Choi JH, Yoon YS, Kim DW, Yoo DY, Hwang IK. Pyridoxine Deficiency Exacerbates Neuronal Damage after Ischemia by Increasing Oxidative Stress and Reduces Proliferating Cells and Neuroblasts in the Gerbil Hippocampus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5551. PMID: 32759679. <https://doi.org/10.3390/ijms21155551>
 25. Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine — A review of human and animal studies. *Toxicology Letters*. 1986;34:129-139.
 26. Inada M, Toyoshima M, Kameyama M. Cobalamin contents of the brains in some clinical and pathologic states. *Int J Vitam Nutr Res*. 1982;52(4):423-429. PMID: 7160970.
 27. Güneş HN, Bekircan-Kurt CE, Tan E, Erdem-Özdamar S. The histopathological evaluation of small fiber neuropathy in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(3):405-410. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29052170. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0847-y>
 28. Zhang A, Ackley BD, Yan D. Vitamin B₁₂ Regulates Glial Migration and Synapse Formation through Isoform-Specific Control of PTP-3/LAR PRTF Expression. *Cell Rep*. 2020;30(12):3981-3988.e3. PMID: 32209461. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.113>
 29. Ayyildiz T, Dulkadiroglu R, Yilmaz M, Polat OA, Gunes A. Evaluation of macular, retinal nerve fiber layer and choroidal thickness by optical coherence tomography in children and adolescents with vitamin B₁₂ deficiency. *Int Ophthalmol*. 2021;41(7):2399-2404. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33768408. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01794-1>
 30. Carmel R. Efficacy and safety of fortification and supplementation with vitamin B₁₂: biochemical and physiological effects. *Food Nutr Bull*. 2008;29(V2):S177-S187.
 31. Midttun O, Hustad S, Schneede J, Vollset SE, Ueland PM. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):131-138.
 32. Стаховская Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):101-105.
 33. Subramanya SB, Subramanian VS, Sekar VT, Said HM. Thiamine uptake by pancreatic acinar cells: effect of chronic alcohol feeding/exposure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G896-904. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868632. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00308.2011>
 34. Dilrukshi MDSA, Ratnayake CAP, Gnanathanan CA. Oral pyridoxine can substitute for intravenous pyridoxine in managing patients with severe poisoning with isoniazid and rifampicin fixed dose combination tablets: A case report. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):370. PMID: 28789699. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2678-6>
 35. Waly MI, Kharbanda KK, Deth RC. Ethanol lowers glutathione in rat liver and brain and inhibits methionine synthase in a cobalamin-dependent manner. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(2):277-283. Epub 2010 Dec 1. PMID: 21121936. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01343.x>
 36. Xu Y, Li L, Zhang Z, Li Y. Effects of folic acid and Vitamin B₁₂ on ethanol-induced developmental toxicity in mouse. *Toxicol Lett*. 2006;167(3):167-172. Epub 2006 Sept 17. PMID: 17052868. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.07.341>
 37. Усов К.И., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование). *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(12):76-82.
Usov KI, Yushkov GG, Mashanov AV. Ostraya toksichnost' protivotuberkuleznykh preparatov, soderzhashchikh i ne soderzhashchikh piridoksina gidrokhlorid (eksperimental'noe issledovanie). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014;(12):76-82. (In Russ.).
 38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием, вызванного употреблением психоактивных веществ. Российское общество психиатров. Июль 2014. Ссылка активна на 27.07.21.
Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu abstinentnogo sostoyaniya s deliriem, vyzvannogo upotrebleniem psikoaktivnykh veshchestv. Rossijskoe obshchestvo psikiatrov. Iyul' 2014. (In Russ.). Accessed July 27, 2021. <https://psichiatri.ru/download/1680>
 39. Гофман А.Г. Лечение больных алкогольными психозами. *Русский медицинский журнал*. 2002;12:556-566.
Gofman AG. Lechenie bol'nykh alkohol'nymi psikhozami. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2002;12:556-566. (In Russ.).
 40. Chornyy S, Parkhomenko Y, Chorna N. Thiamine antagonists trigger p53-dependent apoptosis in differentiated SH-SY5Y cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):10632. PMID: 28878400. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10878-x>
 41. Chornyy S, Parkhomenko J, Chorna N. Thiamine deficiency caused by thiamine antagonists triggers upregulation of apoptosis inducing factor gene expression and leads to caspase 3-mediated apoptosis in neuronally differentiated rat PC-12 cells. *Acta Biochim Pol*. 2007;54(2):315-22. PMID: 17502925
 42. Wang X, Xu M, Frank JA, Ke ZJ, Luo J. Thiamine deficiency induces endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in human neurons derived from induced pluripotent stem cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;320:26-31. PMID: 28193519. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.02.009>
 43. Nakagawasa O. Behavioral and neurochemical alterations following thiamine deficiency in rodents: relationship to functions of cholinergic neurons. *Yakugaku Zasshi*. 2005;125(7):549-54. PMID: 15997211. <https://doi.org/10.1248/yakushi.125.549>
 44. Hamada S, Hirashima H, Imaeda M, Okamoto Y, Hamaguchi-Hamada K, Kurumata-Shigeto M. Thiamine deficiency induces massive cell death in the olfactory bulbs of mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(12):1193-1202. PMID: 24226264. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000017>
 45. Zera K, Zastre J. Thiamine deficiency activates hypoxia inducible factor-1 α to facilitate pro-apoptotic responses in mouse primary astrocytes. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186707. eCollection 2017. PMID: 29045486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186707>
 46. Danielyan KE, Simonyan AA. Protective abilities of pyridoxine in experimental oxidative stress settings in vivo and in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2017;86:537-540. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28024289. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.053>
 47. Wu F, Xu K, Liu L, Zhang K, Xia L, Zhang M, Teng C, Tong H, He Y, Xue Y, Zhang H, Chen D, Hu A. Vitamin B₁₂ Enhances Nerve Repair and Improves Functional Recovery After Traumatic Brain Injury by Inhibiting ER

- Stress-Induced Neuron Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:406. eCollection 2019. PMID: 31105562. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00406>
48. Li EY, Zhao PJ, Jian J, Yin BQ, Sun ZY, Xu CX, Tang YC, Wu H. Vitamin B₁₂ and B₆ mitigates neuron apoptosis in cerebral palsy by augmenting BDNF expression through MALAT1/miR-1 axis. *Cell Cycle.* 2019;18(21):2849-2859. PMID: 31500509. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1638190>
 49. Okamoto M, Tanaka H, Okada K, Kuroda Y, Nishimoto S, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis of C2C12 cells via the Erk1/2 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;443(3):871-875. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24342621. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.056>
 50. Inaba H, Kishimoto T, Oishi S, Nagata K, Hasegawa S, Watanabe T, Kida S. Vitamin B₁₂-deficient mice show impairment of hippocampus-dependent memory formation and loss of hippocampal neurons and dendritic spines: potential microendophenotypes of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2016;80(12):2425-2436. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27576603. <https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1224639>
 51. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, Murase T, Yoshikawa H. Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway regulates neurite outgrowth in cerebellar granule neurons stimulated by methylcobalamin. *Neurosci Lett.* 2011;495(3):201-204. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21458538. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.065>
 52. Rathod RS, Khaire AA, Kale AA, Joshi SR. Effect of vitamin B₁₂ and omega-3 fatty acid supplementation on brain neurotrophins and cognition in rats: A multigeneration study. *Biochimie.* 2016;128-129:201-208. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27569259. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.08.009>
 53. Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes of peripheral nerve fibers following axonotmesis under the systemic administration of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ — light and electron microscopy findings of the saphenous nerve of the rabbit. *Minim Invasive Neurosurg.* 1990;33(4):113-121. PMID: 2395502. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053569>
 54. Ishibashi S, Yokota T, Shiojiri T, Matunaga T, Tanaka H, Nishina K, Hirota H, Inaba A, Yamada M, Kanda T, Mizusawa H. Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke-Korsakoff syndrome: impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(5):674-676. PMID: 12700319. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.674>
 55. Knowles JF. An electron microscope study of the unmyelinated nerve fibres in normal baboon median nerves: negative effect of vitamin-B₁₂ depletion. *J Anat.* 1976;121(Pt 3):461-474. PMID: 828156.
 56. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О перспективах применения тиамин, пиридоксин и цианкобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(3):355-363. Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG. On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(3):355-363. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363>
 57. Brito A, Verdugo R, Hertrampf E, Miller JW, Green R, Fedosov SN, Shahab-Ferdows S, Sanchez H, Albala C, Castillo JL, Matamala JM, Uauy R, Allen LH. Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):250-257. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26607937. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116509>
 58. Zhang K, Pei Y, Gan Z, Zhang X, Duan Y, Liu Y, Liu W. Local Administration of Thiamine Ameliorates Ongoing Pain in a Rat Model of Second-Degree Burn. *J Burn Care Res.* 2017;38(5):842-850. PMID: 28181986. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000502>
 59. Antonio C, Massimo T, Gianpaolo Z, Immacolata PM, Erika T. Oral High-Dose Thiamine Improves the Symptoms of Chronic Cluster Headache. *Case Rep Neurol Med.* 2018;2018:3901619. eCollection 2018. PMID: 29850313. <https://doi.org/10.1155/2018/3901619>
 60. North RA, Jarvis MF. P2X receptors as drug targets. *Mol Pharmacol.* 2013;83(4):759-769. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23253448. <https://doi.org/10.1124/mol.112.083758>
 61. Lämmer AB, Beck A, Grummich B, Förtschler A, Krügel T, Kahn T, Schneider D, Illes P, Franke H, Krügel U. The P2 receptor antagonist PPADS supports recovery from experimental stroke *in vivo*. *PLoS One.* 2011;6(5):e19983. Epub 2011 May 17. PMID: 21611146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019983>
 62. Wang X, Arcuino G, Takano T, Lin J, Peng WG, Wan P, Li P, Xu Q, Liu QS, Goldman SA, Nedergaard M. P2X7 receptor inhibition improves recovery after spinal cord injury. *Nat Med.* 2004;10(8):821-827. Epub 2004 July 18. PMID: 15258577. <https://doi.org/10.1038/nm1082>
 63. Thériault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B₆ derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(3):189-96. PMID: 24593783. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0404>
 64. Xu J, Wang W, Zhong XX, Feng Y, Wei X, Liu XG. EXPRESS: Methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: Effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain.* 2016;12:1744806916657089. PMID: 27306413. <https://doi.org/10.1177/1744806916657089>
 65. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Майорова Л.А., Семенов В.А. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020;(8):54-64. Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Maiorova LA, Semenov VA. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Medical Council.* 2020;(8):54-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>
 66. Gromova OA, Torshin IYu, Maiorova LA, Koifman OI, Salnikov DS. Bioinformatic and chemoneurocytological analysis of the pharmacological properties of vitamin B₁₂ and some of its derivatives. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines.* 2021;25(09):835-842. <https://doi.org/10.1142/S1088424621500644>
 67. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B₁₂ in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4(3):53-58.
 68. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XJ. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1-2):266-277. PMID: 15733653. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.027>
 69. Jurna I, Carlsson KH, Kömen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):129-135. PMID: 2157085. <https://doi.org/10.1007/BF01646861>
 70. Zaringhalam J, Akbari A, Zali A, Manaheji H, Nazemian V, Shadnough M, Ezzatpanah S. Long-Term Treatment by Vitamin B₁ and Reduction of Serum Proinflammatory Cytokines, Hyperalgesia, and Paw Edema in Adjuvant-Induced Arthritis. *Basic Clin Neurosci.* 2016;7(4):331-340. PMID: 27872694. <https://doi.org/10.15412/J.BCN.03070406>
 71. Bitsch R, Wolf M, Möller J, Heuzeroth L, Grünekle D. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab.* 1991;35(5):292-296. PMID: 1776825. <https://doi.org/10.1159/000177659>
 72. Раменская Г.В., Петухова О.А., Смирнов В.В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В₁ с различной растворимостью в жирах и водных средах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(4):67-70. Ramenskaya GV, Petukhova OA, Smirnov VV. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya preparatov vitamina B₁ s razlichnoj rastvorimost'yu v zhirakh i vodnykh sredakh. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2012;4(4):67-70. (In Russ.).
 73. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 05.10.21. State Register of Medicines. Accessed October 05, 2021. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Поступила 04.11.2021

Received 04.11.2021

Принята к печати 24.11.2021

Accepted 24.11.2021

О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике

© В.А. ШИРОКОВ, А.В. НОВИКОВА

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Мытищи, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время хондроитина сульфат относится к группе симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита.

Цель работы. Анализ и обобщение данных современной литературы о механизмах действия, фармакологических эффектах и перспективах применения препаратов хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике. Особое внимание уделяется собственному анальгезирующему и противовоспалительному действию хондроитина сульфата, возможности его применения у пожилых пациентов, а также при сопутствующей соматической патологии; анализируются преимущества использования парентеральной формы препарата с целью повышения его биодоступности и увеличения скорости достижения клинического эффекта.

Ключевые слова: хондроитина сульфат, болевые синдромы, системное воспаление, антицитокиновая активность.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Широков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Новикова А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6915-0355>

Автор, ответственный за переписку: Широков Василий Афонасьевич — e-mail: vashirokov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Широков В.А., Новикова А.В. О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):65–70. <https://doi.org/10.17116/pain20222001165>

The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice

© V.A. SHIROKOV, A.V. NOVIKOVA

F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow Region, Russia

ABSTRACT

Currently, chondroitin sulfate belongs to the group of symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis.

Objective. To analyze and summarize the data of the modern literature on the mechanisms of action, pharmacological effects and the prospects for the use of chondroitin sulfate in the treatment of pain syndromes in neurological practice. Particular attention is paid to the intrinsic analgesic and anti-inflammatory effect of chondroitin sulfate, the possibility of using the drug in elderly patients with concomitant somatic pathology, the advantages of using the parenteral form of the drug are analyzed in order to increase its bioavailability and increase the rate of achieving a clinical effect.

Keywords: chondroitin sulfate, pain syndromes, systemic inflammation, anticytokine activity.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shirokov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Novikova A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6915-0355>

Corresponding author: Shirokov V.A. — e-mail: vashirokov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Shirokov VA, Novikova AV. The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice. *Russian journal of pain.* 2022;20(1):65–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001165>

В компетенцию неврологов в настоящее время входит диагностика и лечение спондилогенных болевых синдромов. В реальной клинической практике на приеме невролога оказываются пациенты с болевыми синдромами другой локализации: с различными вариантами плечевой перiarтропатии, с эпикондилитами и др. В многочисленных работах имеется указание на спондилоартроз и фасеточный синдром как причины неспецифической боли в спине.

Особое значение приобретает лечение хронических болевых синдромов у пациентов с сопутствующей патологией и у пациентов пожилого возраста.

Одним из подходов в данном случае является использование препаратов с хондропротективным механизмом действия. В частности, заслуживает внимания ряд международных и отечественных исследований, в которых получены данные об анальгезирующем действии, связанном

с антицитокиновой активностью, препаратов хондроитина сульфата [1–4].

Данные об анальгетическом, структурно-модифицирующем действии, противовоспалительной активности и высокий профиль безопасности открывают новые перспективы применения препаратов хондроитина сульфата в терапии хронических болевых синдромов в неврологической практике.

Физиологическое значение хондроитина сульфата

Хондроитина сульфат наряду с гиалуроновой кислотой, дерматансульфатом и гепарином входит в состав гликозаминогликанов, которые, связываясь с белками, образуют молекулу протеогликанов. Вместе с волокнами коллагена и эластина протеогликанов образуют соединительнотканый матрикс (основное вещество) и входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани костей, синовиальной жидкости, стекловидного тела и роговицы глаза [1].

Хондроитина сульфат вырабатывается хрящевой тканью суставов, входит в состав синовиальной жидкости, стимулируя синтез гиалуроновой кислоты. Нехватка хондроитина сульфата ухудшает качество синовиальной жидкости, снижает трофическое обеспечение соединительнотканых структур — хряща, сухожилий, связок. Важным свойством хондроитина сульфата является его способность угнетать действие специфических ферментов, разрушающих соединительную ткань, в том числе лизосомальных ферментов, высвобождающихся в результате разрушения хондроцитов (это эластаза, пептидаза, катепсин, интерлейкин-1 и др.). Кроме этого, хондроитина сульфат иницирует механизмы фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, способствуя отложению Ca^{2+} в костях и замедлению резорбции костной ткани [5].

Особенностью хондроитина сульфата среди протеогликанов является его способность сохранять воду в толще хряща в виде водных полостей, создающих хорошую амортизацию и поглощающих удары, что в итоге повышает прочность соединительной ткани.

Патогенетическое обоснование использования хондроитина сульфата в лечении остеоартроза

Обратить внимание на особые свойства хондроитина сульфата позволили полученные при аутопсии данные о снижении уровня хондроитина сульфата у больных остеоартритом, которое коррелировало с тяжестью поражения суставов. В дальнейшем была сформирована гипотеза локального дефицита этого субстрата при остеоартрите [1].

В настоящее время хондроитина сульфат относится к группе симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA*). В ходе различных экспериментальных исследований показано многообразие эффектов хондроитина сульфата, а именно: значительное уменьшение апоптоза хондроцитов, предотвращение транслокации NF- κ B и угнетение сигнального пути MAPK через p38 и ERK1/2 [6]. Показано, что добавление хондроитина сульфата увеличивало продукцию компонентов матрикса хряща [7, 8]. При этом хондроитина сульфат способен ингибировать матриксные металлопротеиназы

(ММП), включая ММП-1, ММП-3, ММП-13, которые вызывают костно-хрящевую дегенерацию [9].

Получены данные о противовоспалительном эффекте хондроитина сульфата. Воспаление — это многокаскадный процесс, опосредованный клетками иммунной системы. Во время этого процесса происходит ряд иммунопатологических изменений, включая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон- γ (ИФ- γ), оксид азота (NO), а также протеолитических ферментов — каспаз, которые индуцируют апоптоз клеток [10]. В хондроцитах ИЛ-1 β связывается с рецепторами на клеточной мембране и активирует сигнальные пути ERK1/2 и p38MAPK. Это приводит к высвобождению центрального звена воспаления — транскрипционного фактора NF- κ B. Было доказано, что хондроитина сульфат уменьшает активацию ERK1/2 и p38MAPK и одновременно NF- κ B [11].

В механизмах хронификации боли большое значение играет системное воспаление, сопровождающееся изменением нейроиммунного баланса и образованием провоспалительных цитокинов [12]. Известно, что многие возрастные заболевания, включая патологию опорно-двигательного аппарата, связаны с хроническим воспалительным процессом. С этим связано появление в клинической практике термина *inflammaging*. Показано, что хондропротекторы способны снижать уровень провоспалительных цитокинов в крови, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, и активировать выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в синовиальной мембране. Блокирование ИЛ-1 β способствует ингибированию воспалительных ферментов, таких как синтаза оксида азота и циклооксигеназа-2 [13–15].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном в Европе, получены данные о том, что хондроитина сульфат в комбинации с глюкозамина гидрохлоридом имели сравнимую с целекоксибом эффективность в уменьшении болевого синдрома и функциональных нарушений через 6 мес приема у пациентов с болевой формой остеоартрита коленных суставов [16]. Анальгетический эффект хондроитина сульфата подтвержден в мультицентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, проведенном в 2018 г. в Японии [17]. Кокрейновский обзор 43 рандомизированных исследований, включающих 9110 участников (4962 пациентов, принимавших хондроитина сульфат, и 4148 пациентов, получавших плацебо), показал, что хондроитина сульфат (отдельно или в комбинации с глюкозамином) лучше, чем плацебо, уменьшал боль у пациентов с остеоартритом в краткосрочных исследованиях, а также имел более низкий риск серьезных нежелательных явлений по сравнению с контролем [18]. По результатам 24-месячного исследования, проведенного в Канаде, получены данные, что длительное применение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина достоверно улучшает структурно-морфологические параметры, измеренные с помощью количественной магнитно-резонансной томографии, уменьшает динамику сужения суставной щели и снижения объема хряща у пациентов с остеоартритом [19]. Показано положительное влияние хондроитина сульфата на структурные изменения, происходящие в субхондральной кости [20].

Использование хондроитина сульфата в лечении поясничных болевых синдромов

Данные об эффективности хондроитина сульфата, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, являются основанием для лечения спондилогенных болевых синдромов. Чаще объектом для исследования является спондилоартроз, который рассматривается как частый источник болей, особенно у пожилых пациентов [21]. Спондилоартроз — одна из форм остеоартроза, представляющего собой гетерогенную форму заболеваний, различная по клинической картине и исходам, в основе которых лежит поражение всех составляющих элементов фасеточных суставов — хряща, субхондральной кости, связок, капсулы и периартикулярных мышц.

Спондилоартроз может развиваться изолированно, но значительно чаще он формируется на фоне дегенерации межпозвонковых дисков, приводящей к повышению нагрузки на фасеточные суставы и их хронической травматизации. Как и поражение дисков, спондилоартроз чаще наблюдается у пожилых пациентов, но может развиваться и у лиц молодого возраста, чему способствуют наследственная предрасположенность, врожденные аномалии, травмы позвоночника, гипермобильность позвоночно-двигательных сегментов, избыточная масса тела [22–24].

Следует обратить внимание, что и при заболеваниях межпозвонковых дисков дегенеративные процессы и формирование воспалительной реакции протекают по общим с остеоартритом механизмам, что определяет возможность единого патогенетического подхода к лечению остеоартрита и хронической боли в нижней части спины [21].

Известно, что хрящевые клетки — самые важные участки метаболической активности в диске. Они синтезируют свой собственный органический матрикс, состоящий из коллагена и мукополисахаридно-протеинового комплекса. По направлению от фиброзного кольца к пульпозному ядру количество органического матрикса, в состав которого входят гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат и гепарин, повышается. Именно эти макромолекулы связывают большую часть жидкого содержимого межпозвонкового диска и придают матриксу эластичность и вязкость благодаря своей способности связывать большие количества воды.

Биосинтез макромолекулярных групп в межпозвонковом диске не единовременное событие, а результат постоянной деятельности клеток. Внеклеточные структуры со временем разрушаются и должны постоянно пополняться. В норме между синтезом макромолекул и деполимеризацией поддерживается равновесие. Период биологического полураспада хондроитина сульфата составляет 7–16 дней, гиалуроновой кислоты — 2–4 дня [25].

Биосинтез и распад внеклеточных структурных элементов межпозвонковых дисков возможен лишь при условии регулярного обмена биохимических веществ. В условиях дефицита питания клетки диска производят макромолекулы в меньшем количестве и ниже качеством.

Мукополисахариды и другие макромолекулы синтезируются частично внутри клеток, частично вне клеток. В пульпозном ядре межпозвонкового диска содержится большое количество хондроитина сульфата, который поддерживает водный баланс и препятствует развитию патологических процессов иннервации и васкуляризации диска. В здоровом диске нервные волокна и кровеносные сосуды

ограничены внешним краем фиброзного кольца. В процессе дегенерации межпозвонкового диска коллагеновый матрикс диска разрушается, концентрация протеогликанов хондроитина сульфата уменьшается, развивается дегидратация и снижение высоты диска. Прогрессирование этого процесса может приводить к повреждению и разрыву фиброзного кольца. В условиях дефицита хондроитина сульфата прекращается его нейротрофическое действие, что сопровождается увеличением секреции в клетках поврежденного диска нейротрофического и проангиогенного факторов, запускаются процессы патологической иннервации и васкуляризации диска, являющиеся ключевыми причинами развития дискогенного болевого синдрома [26]. Имеются единичные работы о влиянии хондроитина сульфата на ангиогенез и воспалительный процесс в синовиальной оболочке. Показано, что хондроитин сульфат влияет на выработку синовиальными фибробластами проангиогенных и антиангиогенных факторов в пораженной синовиальной мембране и способен восстанавливать баланс между ними [27–29].

Интересными и перспективными представляются исследования о возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с болевыми синдромами в области позвоночника. В ряде клинических исследований получены данные об эффективности препаратов SYSADOA в терапии неспецифической боли в нижней части спины [30–33].

В ряде исследований обнаружено нейропротективное действие хондроитина сульфата. Протеогликаны хондроитина — важные модуляторы в центральной нервной системе, оказывающие влияние на аксональный транспорт и нейрональную пластичность [34, 35]. Это позволяет предположить возможность нейромодуляции боли на фоне терапии хондроитина сульфатом.

Хондроитин сульфат влияет на развитие кatabолического воспаления посредством уменьшения образования циклооксигеназы-2 и матриксной простагландин- E_2 -синтетазы, молекул адгезии (необходимых для активации макрофагов), уменьшения образования гиалуронидазы и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3, ММП-13, ММП-16 и ММП-24), а также стимуляции синтеза естественного регулятора ММП — их тканевого ингибитора [36]. Хорошо известно, что хроническая боль в нижней части спины часто связана с остеоартрозом фасеточных и крестцово-подвздошных суставов. Отмечается, что хондроитин сульфат эффективен в лечении неспецифической боли на фоне фасеточного синдрома, что подтверждается его анальгезирующим и противовоспалительным эффектами, также он способствует улучшению структуры хрящевой ткани [37].

По результатам проведенного сравнительного исследования введения хондроитина сульфата в сочетании с 0,25% раствором новокаина паравертебрально пациентам с умеренно выраженным болевым синдромом получен более ранний анальгетический эффект и улучшение функциональных показателей по сравнению с традиционным, внутримышечным введением препарата [38].

Заслуживающими интереса представляются результаты проспективного экспериментального пилотного клинического исследования, проведенного R. Klein и соавт. [39], в котором раствор хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида вводился непосредственно в межпозвонковый диск. Были обследованы 36 пациентов в возрасте от 27 до 62 лет (в среднем 46,5 года), страдающих

от длительной (около 8 лет) хронической боли в спине, не поддающейся консервативному и физиотерапевтическому лечению. Проводились внутримышечные инъекции 1–2 мл раствора, содержащего 0,5% хондроитина сульфата и 20% глюкозамина гидрохлорида. Кроме того, проводились инъекции глюкозамина гидрохлорида в дугоотростчатые суставы. В результате терапии у 17 из 30 пациентов отмечалось снижение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 76% по сравнению с исходным уровнем, а улучшение качества жизни и трудоспособности — на 72%. У 13 пациентов, напротив, отмечался минимальный ответ на терапию — со средним снижением болевого синдрома по ВАШ на 14% и улучшением качества жизни на 8%.

Безопасность терапии

Вопросы безопасности применения в лечении фасеточного синдрома (спондилоартроза) особенно актуальны у пациентов пожилого возраста, которые часто страдают заболеваниями, требующими применения антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапии (мерцательная аритмия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, состояния после стентирования коронарных и сонных артерий). Терапия этих заболеваний несовместима с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Следует также учитывать неблагоприятное влияние на хрящевую ткань таких НПВС, как индометацин, пироксикам, напроксен.

Следует отметить положительное влияние хондроитина сульфата на течение соматических заболеваний. В когортном исследовании NHAMES с включением 16 686 участников, которое проводилось одновременно в США и Великобритании, получены данные, что регулярное применение глюкозамина/хондроитина сульфата, вероятно, в значительной степени снижает смертность от разных причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В результате длительного применения хондроитина сульфата может наблюдаться улучшение показателей липидного спектра крови и снижение массы тела [40].

В нашей стране широко распространены препараты хондроитина сульфата, а также его фиксированные комбинации с глюкозамином в виде различных лекарственных

форм, таких как ампулы, капсулы, гель, под различными торговыми марками. Заявленная производителем биоэквивалентность для перорального применения составляет 12–15%, что значительно ниже биодоступности препаратов для внутримышечного введения.

Учитывая особенности фармакокинетики и уменьшение биодоступности препарата при пероральном приеме, целесообразно использование парентеральных форм препаратов хондроитина сульфата [41]. На отечественном рынке доступен инъектран — качественный препарат хондроитина сульфата для парентерального применения, эффективность и безопасность которого подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [42], он производится с эталонной субстанцией Bioibérica (Испания) и содержит хондроитина сульфат натрия — кислый мукополисахарид из хрящевой ткани трахей крупного рогатого скота. Фармакологическая группа — корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани. В отличие от аналогов инъектран содержит нейтральный консервант метилпарагидроксибензоат, который исключает жжение и раздражение в месте введения, обусловленные воздействием бензилового спирта [43].

Таким образом, имеющиеся работы, связанные с внутримышечным введением хондроитина сульфата, демонстрируют его эффективность и безопасность [42, 44–46] как при лечении остеоартроза, так и при лечении боли в нижней части спины, фасеточного синдрома. Следует обратить внимание на повышение биоэквивалентности препарата при внутримышечном введении по сравнению с пероральным приемом.

Необходимо дополнительное проведение исследований по изучению эффективности включения хондроитина сульфата в комплексную терапию болевых синдромов, связанных с дегенеративными и воспалительными изменениями опорно-двигательной системы. Применение хондроитина сульфата для лечения болевых синдромов в неврологической практике позволит сократить количество и длительность приема НПВП и уменьшить риски развития побочных эффектов.

Исследование проведено при поддержке ООО «МКНТ Импорт».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):524–533. <https://doi.org/10.1002/art.24255>
- Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, Song X, Milne GL, White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med.* 2014;20(6):479–485. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.0323>
- Reginster JY, Heraud F, Zegels B, Bruyere O. Symptom and structure modifying properties of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Mini Rev Med Chem.* 2007;7(10):1051–1061. <https://doi.org/10.2174/138955707782110088>
- Данилов А.Б., Григоренко Н.В. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность? *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова.* 2015;115(9):84–89.
- Danilov AB, Grigorenko NV. An antinociceptive effect of chondroprotectors: A myth or a reality. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(9):84–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159184-89>
- Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: A focus on osteoarthritis. *Glycoconj J.* 2016;33(5):693–705. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3>
- Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSA-DOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362–374. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.002>
- Kubo M, Ando K, Mimura T, Matsusue Y, Mori K. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends. *Life Sci.* 2009;85(13–14):477–483. Epub 2009 Aug 18. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.08.005>
- David-Raoudi M, Deschrevel B, Leclercq S, Galéra P, Boumediene K, Pujol JP. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human sy-

- novocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):760-770. PMID: 19248106. <https://doi.org/10.1002/art.24302>
9. Imada K, Oka H, Kawasaki D, Miura N, Sato T, Ito A. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(3):410-414. PMID: 20190401. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.410>
 10. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Samà D, Calatroni A. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2009;106(1):83-92. PMID: 19009563. <https://doi.org/10.1002/jcb.21981>
 11. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, Héroux L, Trudeau LE, Deblois D, Montell E, Vergés J, du Souich P. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(1):59-65. Epub 2007 Nov 05. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x>
 12. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018;129(2):343-366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
 13. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):576-590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
 14. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, Peters U, Rehm CD, White E. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1002-1013. Epub 2012 Nov 08. <https://doi.org/10.1093/aje/kws186>
 15. Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2003;30(3):523-528. Erratum in: *J Rheumatol.* 2003;30(11):2512. PMID: 12610812.
 16. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Doménech G, Henrotin Y, Pap T, Richette P, Sawitzke A, du Souich P, Pelletier JP, MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37-44. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>
 17. Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(2):163-171. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00556>
 18. Singh JA, Nooraloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;1:CD005614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>
 19. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74:547-556.
 20. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3383-3391. <https://doi.org/10.1002/art.30574>. PMID: 21898340
 21. Широков В.А. Спондилоартроз: патогенез и лечение болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;1:8-12. Широков ВА. Spondyloarthritis: pathogenesis and management of pain syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014;1:8-12. (In Russ.)
 22. Визило Т.Л., Визило А.Д., Трубицина М.В., Чеченин А.Г., Полукарова Е.А. Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов: диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2016;4:112-116. Vizilo TL, Vizilo AD, Trubitsina MV, Chechenin AG, Polukarova EA. Facet syndrome at lumbar level in elderly patients: diagnostics and treatment. *Lechashchij vrach.* 2016;4:112-116. (In Russ.)
 23. Husky MM, Ferdous Farin F, Compagnone P, Fermanian C, Kovess-Masfety V. Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1018-4>
 24. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2015;49:1. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005874>
 25. Кремер Ю. *Заболевания межпозвоночных дисков.* Пер. с англ. Под общей ред. проф. Широкова В.А. МЕДпресс-информ; 2013;472. Krämer J. *Intervertebral disk diseases.* Under the total ed. Prof Shirokov VA. M.: MEDpress-inform; 2015;472. (In Russ.)
 26. Fujii K, Yamazaki M, Kang JD, Risbud MV, Cho SK, Qureshi SA, Hecht AC, Iatridis JC. Discogenic Back Pain: Literature Review of Definition, Diagnosis, and Treatment. *JBMR Plus.* 2019;3(5):e10180. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10180>
 27. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антирезорптивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(4):65-71. Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of the chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(4):65-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004165>
 28. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, Montell E, Vergés J, Munaut C, Noël A, Henrotin Y. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R58. <https://doi.org/10.1186/ar3771>
 29. Hassanali SH, Oyoo GO. Osteoarthritis: A look at pathophysiology and approach to new treatments: A review. *East African Orthopaedic Journal.* 2011;5:51-57. <https://doi.org/10.4314/eaof.v5i2.72398>
 30. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, Ferreira PH, Fritz JM, Koes BW, Peul W, Turner JA, Maher CG; Lancet Low Back Pain Series Working Group. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet.* 2018;391(10137):2368-2383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30489-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30489-6)
 31. Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):761-775. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0267>
 32. Romereim SM, Johnston CA, Redwine AL, Wachs RA. Development of an *in vitro* intervertebral disc innervation model to screen neuroinhibitory biomaterials. *J Orthop Res.* 2020;38(5):1016-1026. <https://doi.org/10.1002/jor.24557>
 33. Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринов А.Н., Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):16-20. Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, Singkh G. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):16-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-16-20>
 34. Miyata S, Kitagawa H. Mechanisms for modulation of neural plasticity and axon regeneration by chondroitin sulphate. *J Biochem.* 2015;157(1):13-22. Epub 2014 Nov 06. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu067>
 35. Yang X. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators of neuronal plasticity, long-term memory, neurodegenerative, and psychiatric disorders. *Rev Neurosci.* 2020;31(5):555-568. PMID: 32126020. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0117>
 36. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Calatroni A. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF-kB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(12):1474-1483. Epub 2008 May 23. PMID: 18501644. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.002>
 37. Шавловская ОА. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив.* 2017;5:98-104. Shavlovskaya OA Chondroprotectors: spectrum of application in general practice. *Terapevticheskij arkhiv.* 2017;(5):98-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789598-104>
 38. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *Трудный пациент.* 2014;3. Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in Complex Treatment for Back Pain. *Difficult Patient Journal.* 2014;3. (In Russ.)
 39. Klein RG, Eek BCJ, O'Neill CW, Elin C, Mooney V, Derby RR. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: A pilot study. *The Spine Journal.* 2003;3:220-226. [https://doi.org/10.1016/s1529-9430\(02\)00669-1](https://doi.org/10.1016/s1529-9430(02)00669-1)
 40. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(6):842-847. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2020.06.200110>

41. Шавловская О.А., Кузнецов С.Л. Инъекционная форма хондроитина сульфата в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):126-133. Shavlovskaya OA, Kuznetsov SL. Chondroitin sulfate injection in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(5):126-133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119051126>
42. Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):96-102. Belyaeva EA, Avdeeva OS. The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskij arkhiv*. 2019;91(5):96-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.00021>
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Инъектран. Instructions for the medical use of the drug Iniectran. (In Russ.). https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_95336.htm
44. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. *Современная ревматология*. 2018;12(1):33-40. Karateev AE, Lila AM. Russian experience of using injectable forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: A review of clinical studies. *Modern Rheumatology*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.).
45. Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12-15. Istomina EV, Shikhkerimov RK. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3):12-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903112>
46. Федотова А.В., Миронова О.П. Хондропротектор мукосат в интегрированном подходе к лечению пациентов с неспецифической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):133-137. Fedotova AV, Mironova OP. The chondroprotector mucosat in an integrated approach to the treatment of nonspecific back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9):133-137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091133>

Поступила 24.12.2021

Received 24.12.2021

Принята к печати 30.12.2021

Accepted 30.12.2021



ИНЪЕКТРАН® – ИСКУССТВО РЕСТАВРАЦИИ

Хондроитина сульфат для внутримышечного и внутрисуставного введения.
Подтвержденная безопасность¹ и качественная субстанция.

1. Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):96-102. Belyaeva EA, Avdeeva OS. The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskij arkhiv*. 2019;91(5):96-102. (In Russ.).

Циклобензаприн в лечении скелетно-мышечной боли

© М.В. ЧУРЮКАНОВ^{1, 2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²Отделение терапии болевых синдромов (Клиника изучения и лечения боли) Государственного научного центра РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор опубликованных до января 2022 г. исследований эффективности и безопасности применения миорелаксанта циклобензаприна в лечении скелетно-мышечной боли. В ряде рандомизированных клинических исследований продемонстрирована эффективность циклобензаприна в лечении болевых синдромов, связанных со скелетно-мышечными нарушениями. Обсуждается вопрос о значении миорелаксантов, в том числе циклобензаприна, в лечении болевых синдромов в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами.

Ключевые слова: циклобензаприн, миорелаксанты, боль в спине, скелетно-мышечная боль, лечение боли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Чурюканов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Автор, ответственный за переписку: Чурюканов Максим Валерьевич — e-mail: mchurukanov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Чурюканов М.В. Циклобензаприн в лечении скелетно-мышечной боли. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):71–76.

<https://doi.org/10.17116/pain20222001171>

Cyclobenzaprine in the treatment of musculoskeletal pain

© M.V. CHURYUKANOV^{1, 2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Pain Research and Treatment Clinic, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

A review of studies on the efficacy and safety of the muscle relaxant cyclobenzaprine in the treatment of musculoskeletal pain published up to January 2022 is presented. Currently, a number of randomized clinical trials have demonstrated the efficacy of cyclobenzaprine in the treatment of pain syndromes associated with musculoskeletal disorders. The question of the importance of muscle relaxants, incl. cyclobenzaprine in the treatment of pain syndromes in the form of monotherapy and in combination with other drugs.

Keywords: cyclobenzaprine, muscle relaxants, back pain, musculoskeletal pain, pain management.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Churyukanov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Corresponding author: Churyukanov M.V. — e-mail: mchurukanov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Churyukanov MV. Cyclobenzaprine in the treatment of musculoskeletal pain. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):71–76. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/pain20222001171>

Болевые синдромы представляют значимую проблему для общественного здоровья и здравоохранения, с каждым годом наблюдается их неуклонный рост в популяции [1, 2]. С одной стороны, боль является ведущим симптомом многих болезней и может указывать на тяжесть и активность заболевания, определять его прогноз, с другой стороны, она становится самостоятельным хроническим заболеванием. В исследовании по изучению глобального бремени болезней, проведенном под эгидой Всемирной организации здравоохранения, скелетно-мышечные (боль в спине и шее, остеоартрит) и головные (мигрень) боли являются лидерами в мире, в том числе в России, среди медицин-

ских причин стойкого ухудшения здоровья по количеству лет, потерянных вследствие этих причин [3, 4]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в Германии, распространенность боли в спине составляет 37,1%. Около 9% опрошенных на момент исследования были инвалидизированы из-за боли. Хотя бы раз на протяжении жизни боль в спине отмечали 85,5% опрошенных [5].

Согласно данным исследования «МЕРИДИАН», проходившего в 61 городе России, практически каждый второй пациент обращается в поликлинику в связи с наличием боли, в половине случаев присутствует жалоба на боль

Миорелаксанты, сгруппированные по клиническому применению [10 с изм.]

Myorelaxants grouped by clinical use [10 with changes]

Группа	Клиническое применение	Препарат
Антиспастические средства	Для лечения спастичности при поражении центральной нервной системы	Баклофен, дантролен
Небензодиазепиновые миорелаксанты	Для уменьшения острого мышечного спазма, связанного с травмой мышц. Препараты также обладают седативным свойством	Каризопродол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, тиоколхикозид, тизанидин, толперизон, орфенадрин
Бензодиазепины	Для уменьшения острого мышечного спазма, связанного с травмой мышц. Препараты обладают седативным, анксиолитическим, снотворным и противосудорожным свойствами	Диазепам
Разные средства	Препараты, реже классифицируют как миорелаксанты. Указаны из-за их способности уменьшать мышечный спазм или мышечный тонус (спастичность)	Ботулинический токсин, эзопиклон

в спине. Такая категория пациентов максимально часто встречается на приемах у неврологов и терапевтов [6].

Основными причинами неспецифической скелетно-мышечной боли являются миофасциальный болевой синдром, патология суставов и связочного аппарата позвоночника. Термин «миофасциальный» указывает на вовлеченность в формирование болевого синдрома как самих мышц, так и фасций и сухожилий. Считалось, что основной причиной формирования рефлекторного мышечнотонического синдрома являются патологические изменения в костно-суставном аппарате и применительно к боли в спине в фасеточных (межпозвоноковых) суставах. Раздражение болевых нервных окончаний приводит к развитию мышечного спазма [7].

Варианты лечения миофасциальной боли включают объяснение (обучение пациентов и поведенческую терапию), физиотерапию (ультразвук, мегапульс, коротковолновый лазер, тепловые воздействия, биологическую обратную связь), рефлексотерапию, использование капп, окклюзионную коррекцию зубов, использование сухой иглы, лекарственную терапию, комбинированное лечение. Используемые препараты для лечения миофасциальной боли включают анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты и трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин [8].

В 2018 г. опубликованы рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) по лечению острой неспецифической боли в поясничной области [9]. Авторы обращают внимание на то, как важно информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, необходимости сохранения активного образа жизни, социальной, профессиональной и бытовой деятельности. Для уменьшения боли можно использовать НПВП, миорелаксанты и коанальгетики.

Миорелаксанты составляют обширный класс препаратов, в который входят небензодиазепиновые миорелаксанты и антиспастические средства (таблица), часто назначаемые в разных странах мира в терапии болевых синдромов. В 2020 г. количество рецептов в Великобритании превысило 1,3 млн, в 2016 г. в США зарегистрировано более 30 млн рецептов миорелаксантов на амбулаторном приеме. Миорелаксант является третьим наиболее часто назначаемым препаратом при слабой боли в спине. Однако рекомендации по применению миорелаксантов противоречивы. Так, в США предлагают небензодиазепиновые миорелаксанты как препараты выбора при острой боли

в пояснице, а в рекомендациях в Бельгии и Великобритании миорелаксанты не включены [10].

Общая эффективность миорелаксантов в лечении боли

В Кокрейновском обзоре [11], посвященном применению миорелаксантов при неспецифической боли в спине, оценивали данные 30 исследований. Авторы сделали вывод о существовании веских доказательств в пользу того, что применение миорелаксантов, в том числе циклобензаприна, приводит к быстрому уменьшению боли у пациентов с острой болью в спине. Не установлено, превосходят ли миорелаксанты по эффективности анальгетики или НПВП, поскольку нет исследований, которые напрямую сравнивали бы эти препараты.

В обзор, выполненный R. Chou и соавт., были включены данные по применению миорелаксантов, имеющихся в США (в том числе циклобензаприна). Обнаружены убедительные доказательства того, что циклобензаприн, каризопродол, орфенадрин и тизанидин эффективны (по сравнению с плацебо) у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, прежде всего с острой болью в спине или шее [12]. Циклобензаприн оценивали в большинстве клинических испытаний и неизменно признавали эффективным. В отношении эффективности баклофена при скелетно-мышечных заболеваниях получены ограниченные или противоречивые данные.

Обзор, выполненный A. Shaheed и соавт. [13], включает данные 15 исследований с применением 7 миорелаксантов. На основании результатов 5 качественных исследований авторы пришли к выводу, что миорелаксанты обеспечивают быстрое достижение клинически значимого обезболивающего эффекта при острой боли в пояснице.

Целью обзора, подготовленного P. Toth и J. Urtis, являлось обсуждение относительных рисков и преимуществ миорелаксантов, наиболее часто назначаемых для лечения боли в спине. По данным авторов, на 2004 г. каризопродол, циклобензаприн и метаксалон составляли в США более 45% всех назначений при боли в спине. Был проведен поиск в Кокрейновской библиотеке, базах данных MEDLINE и EMBASE (с 1960 по 2004 г.). Показано, что терапия при болях в пояснице из-за мышечного спазма может включать миорелаксанты, при этом по циклобензаприну имеется наибольшее количество исследований, демонстрирующих его преимущества. Каризопродол и метаксалон также оказались эффективными. Однако область

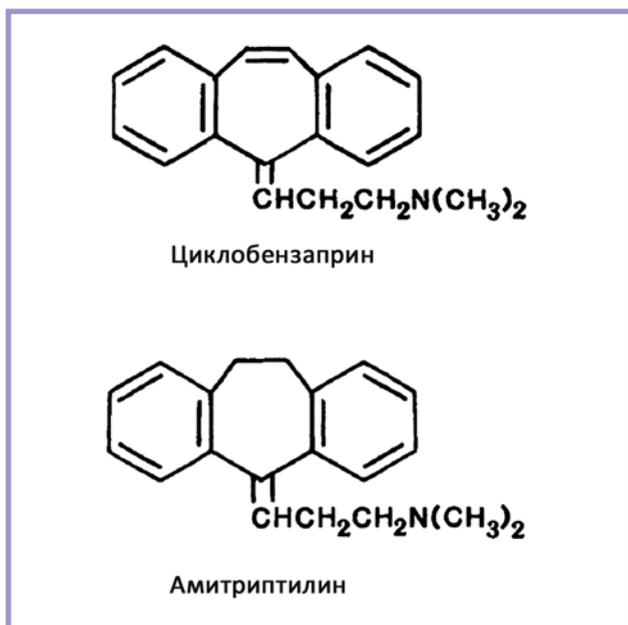


Рис. 1. Химическая структура циклобензаприна и амитриптилина [21 с изм.].

Fig. 1. Chemical structure of cyclobenzaprine and amitriptyline [21 with changes].

применения каризопродола меньше из-за его способности формировать зависимость. Эффективность циклобензаприна не обусловлена его седативным эффектом, который зависит от дозы [14].

В обзоре и метаанализе 2021 г. проведена оценка эффективности и безопасности миорелаксантов у взрослых при неспецифической боли в пояснице. Установлено, что небензодиазепиновые миорелаксанты эффективны при острой боли в пояснице, однако применение их в терапии хронической боли эффекта не показало. Небензодиазепиновые миорелаксанты могут увеличивать риск нежелательных явлений, но практически не влияют на прекращение лечения по сравнению с контролем [10].

Эффективность и безопасность циклобензаприна в лечении боли

Циклобензапрын — миорелаксант центрального действия, антагонист серотониновых рецепторов, снижает мышечный тонус за счет ингибирования нисходящих серотонинергических систем в спинном мозге [15, 16]. Препарат уменьшает мышечный спазм без нарушения функции мышц [17, 18].

Показано, что циклобензапрын в эксперименте снижает мышечную ригидность у крыс при межколликкулярной децеребрации. У животных с поражением голубого пятна с двух сторон циклобензапрын не влиял на показатели электромиограммы. В вентральном роге спинного мозга, который получает плотную адренергическую иннервацию от голубого пятна, циклобензапрын усиливает метаболизм норадреналина. В промежуточной зоне грудного канатика, которая не иннервируется голубым пятном, циклобензапрын оказывает лишь минимальное влияние на метаболизм норадреналина. При этом клетки голубого пятна активировались циклобензаприном. Результаты

экспериментов показывают, что у крыс с межколликкулярной децеребрацией интактная церулоспинальная адренергическая проекция важна для миорелаксирующего эффекта циклобензаприна. Расслабление мышц, по-видимому, является результатом активации нейронов голубого пятна, что приводит к повышенному высвобождению норадреналина в вентральном роге спинного мозга и последующему ингибирующему действию норадреналина на альфа-мотонейроны [19].

Циклобензапрын структурно родственен амитриптилину (рис. 1) и первоначально проходил клинические исследования как антидепрессант. При этом для исследования антидепрессивной активности использовали дозы, которые значительно превышали те, что сейчас применяют для расслабления мышц [20]. Сходство с амитриптилином вызвало опасения по поводу побочных эффектов, таких как сонливость, вялость, синусовая тахикардия, возбуждение, гипотензия или гипертония, но пятилетнее многоцентровое наблюдение показало, что циклобензапрын не вызывает опасных для жизни сердечно-сосудистых и неврологических нарушений [16]. Кроме того, в некоторых исследованиях частота нежелательных эффектов оказывается ниже, чем при использовании амитриптилина [18]. В настоящее время циклобензапрын используется для лечения боли в спине, миофасциальной боли при височно-нижнечелюстных нарушениях, для улучшения качества сна и уменьшения боли при фибромиалгии [8].

В 2009 г. представлен Кокрейновский обзор, в котором поставлены задачи оценить эффективность и безопасность циклобензаприна в терапии миофасциальной боли, проверить гипотезу об отсутствии различий в исходах лечения между циклобензаприном и другими активными методами лечения, выявить нежелательные явления, связанные с терапией [8]. Проводилась оценка, насколько эффективен циклобензапрын для уменьшения интенсивности боли и улучшения качества сна у пациентов с миофасциальной болью. Проведен широкий поиск научных публикаций и выделены два исследования, в которых приняли участие 79 пациентов. В этих работах эффективность циклобензаприна оценивали в сравнении с клоназепамом и плацебо, а также с эффективностью местных инъекций лидокаина. Из 79 участников двух исследований 35 пациентов получали циклобензапрын. По полученным данным, циклобензапрын оказался эффективнее клоназепама и плацебо, он уменьшал боль в лице, но не улучшал качество сна. Результаты другого исследования не были статистически значимыми из-за небольшого числа участников, но инъекции лидокаина, по-видимому, уменьшали боль сопоставимо с циклобензаприном. Вполне вероятно, что из-за дискомфорта пациенты с миофасциальной болью отдадут предпочтение приему таблеток, нежели проведению инъекций. В ходе исследований не отмечено опасных для жизни нежелательных явлений, связанных с каким-либо из изученных препаратов. Авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы подтвердить эффективность циклобензаприна для лечения миофасциальной боли. Отдельные качественные исследования подтверждают результаты данного обзора [15, 17].

В настоящее время есть доказательства того, что препараты, которые способствуют расслаблению мышц, могут быть эффективны при лечении боли миогенного происхождения. При этом средства, не расслабляющие мышцы, данным свойством не обладают [17]. Так, циклобензапрын

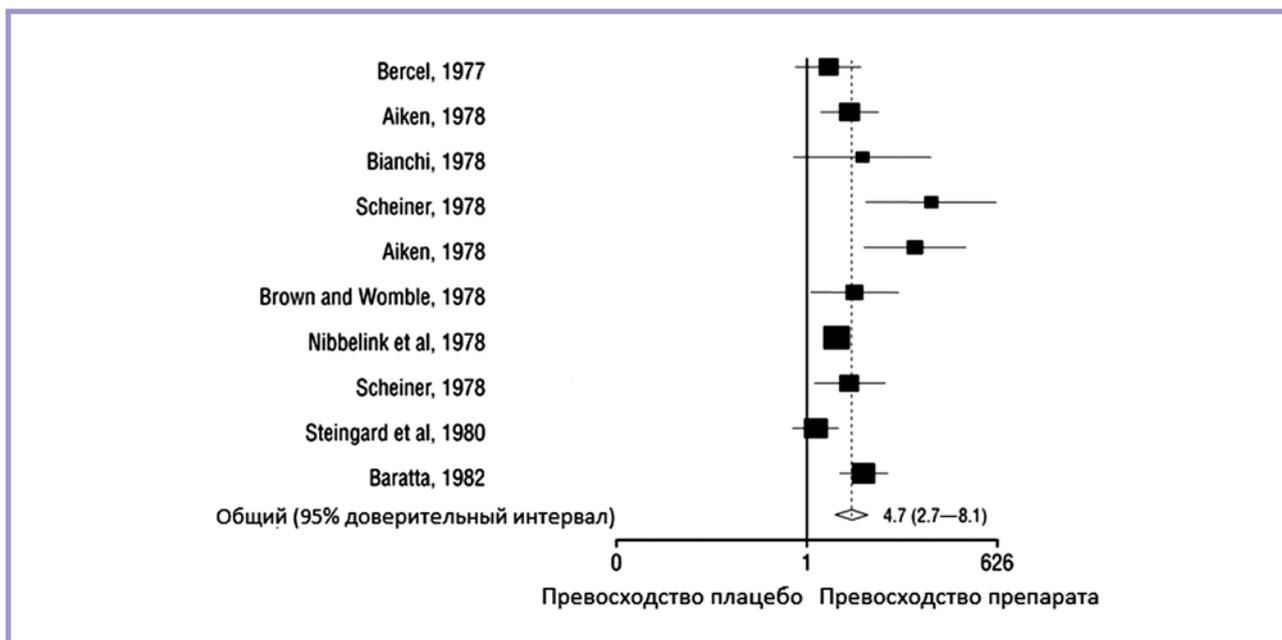


Рис. 2. Вероятность общего уменьшения боли в спине к концу исследования среди пациентов, получавших циклобензапрын, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Квадраты представляют размер выборки; горизонтальные линии — соответствующие 95% доверительные интервалы [27 с изм.].

Fig. 2. The probability of an overall reduction in back pain by the end of the study among patients treated with cyclobenzaprine, compared with patients treated with placebo.

The squares represent the sample size; the horizontal lines represent the corresponding 95% confidence intervals [27 with changes].

проявил высокую эффективность для снятия мышечно-го спазма и хорошо переносился по сравнению с плацебо и другими препаратами в исследованиях у пациентов с травматическими деформациями шеи и поясницы [15]. Есть ограниченные данные, что краткосрочное исследование [22] не показало статистически значимых преимуществ комбинированной терапии циклобензаприна и НПВП по сравнению с монотерапией НПВП. В другом исследовании пациенты с хронической скелетно-мышечной болью, получавшие циклобензапрын, сообщили об общем улучшении и умеренном уменьшении отдельных симптомов, особенно в отношении сна [23].

Еще одно исследование посвящено сравнению функциональных результатов лечения и интенсивности боли через 1 нед и 3 мес после эпизода острой боли в пояснице среди пациентов, рандомизированных на три группы и получавших 10-дневный курс лечения. Первая группа получала напроксен (500 мг 2 раза в сутки) и плацебо, вторая — напроксен (500 мг 2 раза в сутки) и циклобензапрын (5 мг 3 раза в сутки), третья — напроксен (500 мг 2 раза в сутки) и оксикодон/ацетаминофен (5 мг/325 мг 3 раза в сутки). Показано, что среди пациентов с острой неспецифической болью в пояснице добавление циклобензаприна или оксикодона/ацетаминофена к напроксену не давало статистически значимых преимуществ на протяжении 1 нед терапии. Выполненное исследование ограничено выбранными дозами препаратов и длительностью наблюдения. Полученные результаты соотносятся с данными исследований комбинированного использования НПВП с циклобензаприном [22, 24, 25], проведенных в различных учреждениях, включая отделения неотложной помощи, первичной медико-санитарной помощи и специ-

ализированные клиники. Несмотря на то что и НПВП, и циклобензапрын эффективны при боли в спине в виде монотерапии [11], их сочетанное применение требует проведения дополнительных, более широких исследований [26].

В 2001 г. опубликован метаанализ, посвященный применению циклобензаприна при боли в спине (рис. 2). Показано, что циклобензапрын эффективен при лечении боли в спине. Пациенты, получавшие циклобензапрын, имели почти в 5 раз больше шансов на улучшение по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В 5 доменах боли в спине и инвалидности (местная боль, мышечный спазм, болезненность при пальпации, диапазон движений, повседневная активность) степень улучшения была умеренной, со средней величиной эффекта 0,5. Получены свидетельства тенденции к снижению эффективности с течением времени — с наибольшим эффектом в первые несколько дней лечения. Улучшение сопровождалось в ряде случаев нежелательными эффектами. Около половины пациентов испытали хотя бы один из этих нежелательных эффектов, из них сонливость была наиболее частым [27].

Важной и перспективной областью применения циклобензаприна является фибромиалгия. Фибромиалгия рассматривается как хроническое болевое расстройство, диагностируемое преимущественно у женщин, для которого характерна распространенная боль, снижение порогов болевой чувствительности, утомляемость, нарушение сна, подавленное настроение. Циклобензапрын изучали при фибромиалгии в ряде рандомизированных исследований, в которых использовали дозы 10–40 мг в сутки — с разными результатами и данными о нежелательных явлениях [28]. До настоящего времени остается открытым

вопрос об эффективности циклобензаприна при фибромиалгии, режим его дозирования и длительность применения.

Эффективность циклобензаприна по сравнению с плацебо оценивали в ходе 12-недельного двойного слепого контролируемого исследования с участием 120 пациентов с фиброзитом/фибромиалгией. Из пациентов, получавших плацебо, 52% выбыли из-за недостаточной эффективности препарата по сравнению с 16% пациентов, принимавших циклобензаприн. Показатель выбывания из-за побочных реакций был одинаковым в двух группах. У пациентов, принимавших циклобензаприн, имелось значительное снижение выраженности боли и значительное улучшение качества сна. Наблюдалась тенденция к уменьшению симптомов усталости, но утренняя скованность не уменьшалась. Такое улучшение симптомов связано со значительным уменьшением общего количества болезненных точек и напряженности мышц. Авторы отмечают, что циклобензаприн является полезным вспомогательным средством при лечении пациентов с синдромом фиброзита/фибромиалгии [21].

Метаанализ пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований циклобензаприна в высоких дозах, назначаемых в разное время дня, показал улучшение общего самочувствия пациентов, кратковременное умеренное уменьшение боли, умеренное улучшение сна без влияния на утомляемость или чувствительность к боли [23]. Нежелательные явления испытывали 85% пациентов: обычно сонливость, несистемное головокружение и сухость во рту. S. Sarette и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании провели сравнение циклобензаприна с амитриптилином и плацебо, которое показало низкую эффективность при длительном применении препаратов. Однако глобальные оценочные

рейтинги врачей показали значительный положительный эффект циклобензаприна по сравнению с плацебо через 6 мес терапии [29].

В 2017 г. циклобензаприн с умеренным уровнем доказательности (10–40 мг в сутки, длительность приема от 2 до 24 нед) был включен в пересмотренные рекомендации Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) по лечению фибромиалгии [30].

Заключение

Таким образом, в ряде рандомизированных клинических исследований продемонстрирована эффективность циклобензаприна в лечении болевых синдромов, связанных со скелетно-мышечными нарушениями. Выполненные за последние годы исследования и метаанализы содержат сведения в отношении уровня доказательности эффективности миорелаксантов в лечении болевых синдромов, который варьирует для разных препаратов, а также данные о применении миорелаксантов при острой и хронической боли. Продолжается дискуссия о значении миорелаксантов, в том числе циклобензаприна, в лечении болевых синдромов в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами. При назначении миорелаксанта следует учитывать данные о его эффективности в отношении конкретного болевого синдрома и профиль безопасности препарата. Для ответа на имеющиеся вопросы целесообразно проведение дополнительных многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med.* 2009;169(3):251-258.
2. Palmer KT, Walsh K, Bendall H, Cooper C, Coggon D. Back pain in Britain: comparison of two prevalence surveys at an interval of 10 years. *BMJ.* 2000;320(7249):1577-1578.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800.
4. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли.* 2015;3-4:5-12. Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Russian Journal of Pain.* 2015;3-4:5-12. (In Russ.).
5. Schmidt C, et al. Back Pain in the German Adult Population: Prevalence, Severity, and Sociodemographic Correlates in a Multiregional Survey. *Spine.* 2007;32(18):2005-2011.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли.* 2012;3:10-14. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegina AV. The results of open multicenter study «MERIDIAN» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian Journal of Pain.* 2012;3:10-14. (In Russ.).
7. Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О. и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):95-101. Isaikin AI, Shevtsova GE, Rozhkov DO, et al. Role of muscle factor in development of low back pain. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2017;9(2):95-101. (In Russ.).
8. Leite FMG, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EMK. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;3:CD006830. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006830.pub3>
9. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Ostraya nespetsificheskaya (skeletno-myshechnaya) poiyasnichnaya bol'. Rekomendatsii Rossijskogo obshchestva po izucheniyu boli (ROIB). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2018;10(2):4-11. (In Russ.).
10. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, Wewege MA, Jones MD, Ferraro MC, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;374:n1446.
11. Van Toullder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;4:CD004252.
12. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(2):140-175.

13. Shaheed AC, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(2):228-237.
14. Toth PP, Urtis J. Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: A review of carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone. *Clin Ther*. 2004;26(9):1355-1367.
15. Katz WA, Dube J. Cyclobenzaprine in the treatment of acute muscle spasm: Review of a decade of clinical experience. *Clinical Therapeutics*. 1988;10(2):216-228.
16. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology*. 1996;311(1):29-35.
17. Basmajian JV. Cyclobenzaprine hydrochloride effect on skeletal muscle spasm in the lumbar region and neck: Two double-blind controlled clinical and laboratory studies. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1978;59:58-63.
18. Lance JW, Anthony M. Cyclobenzaprine in the treatment of chronic tension headache. *The Medical Journal of Australia*. 1972;2(25):1409-1411. MEDLINE: 5819771.
19. Commissiong JW, Karoum F, Reiffenstein RJ, Neff NH. Cyclobenzaprine: a possible mechanism of action for its muscle relaxant effect. *Can J Physiol Pharmacol*. 1981;59(1):37-44. PMID: 7214207. <https://doi.org/10.1139/y81-007>
20. De_Lee JC, Rockwood CA. Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Current Therapeutic Research*. 1980;27(1):64-74.
21. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*. 1988 Dec;31(12):1535-1542. PMID: 3058130. <https://doi.org/10.1002/art.1780311210>
22. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: A randomized double-blind clinical trial. *Annals of Emergency Medicine*. 2003;41(6):818-826.
23. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)*. 2004;51(1):9-13.
24. Childers MK, Borenstein D, Brown RL, et al. Low-dose cyclobenzaprine versus combination therapy with ibuprofen for acute neck or back pain with muscle spasm: A randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1485-1493.
25. Borenstein DG, Lacks S, Wiesel SW. Cyclobenzaprine and naproxen versus naproxen alone in the treatment of acute low back pain and muscle spasm. *Clin Ther*. 1990;12(2):125-131.
26. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(15):1572-1580. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13043>
27. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and Back Pain: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1613-1620. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1613>
28. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: A double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2653-2663. PMID: 21885490. Epub 2011 Sept 01. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110194>
29. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1994;37:32-40.
30. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328. Epub 2016 July 4. PMID: 27377815. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>

Поступила 28.12.2021

Received 28.12.2021

Принята к печати 03.01.2022

Accepted 03.01.2022