

# MANAGE PAIN

управляй болью

---

научно-практический журнал

№3/22

**EFiC**  
EUROPE AGAINST PAIN

  
АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

**ЛОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

**PAININFO.RU**

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

# АМБЕНЕ<sup>®</sup> БИО

## БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



### КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ<sup>1</sup>

### ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ<sup>2</sup>



**ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ**  
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ  
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)<sup>1</sup>



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**  
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ  
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ<sup>2</sup>  
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО  
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА<sup>2</sup>



**ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ**  
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО  
ВЕСА (300-600ДА)<sup>2</sup>

1. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АМБЕНЕ<sup>®</sup>БИО, ДЛЯ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ: ПО 2 МЛ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ, КУРС ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ 10 ИНЪЕКЦИЙ ПО 1 ИНЪЕКЦИИ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ В ТЕЧЕНИИ 20 ДНЕЙ; 2. МЕНЬШИКОВА И.В., СОРОЦКАЯ В.И., ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, 2021; 4 (24), 54-59

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ  
129090 МОСКВА, ПРОСПЕКТ МИРА, 13 СТР.1, ОФИС 106  
8-495-640-25-28 WWW.PROMO-MED.RU

# MANAGE PAIN

## управляй болью

научно-практический журнал

№ 3/22

### СОДЕРЖАНИЕ

#### От редактора

Головные боли при постковидном синдроме ..... 3  
*Claudio Tana, Enrico Bentivegna, Soo-Jin Cho, Andrea M. Harriott et al.*

#### Обзор

Фармакотерапевтическая эффективность витаминов группы В у пациентов с болевым синдромом различной этиологии ..... 14  
*Ан.Б. Данилов, И.М. Шугурова*

#### Клинические исследования

Комплексная терапия фасеточного синдрома в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата ..... 19  
*А.Н. Комаров*

Нуклеотиды цитидин и уридин в сочетании с витамином В<sub>12</sub> в сравнении с комплексом витаминов В для лечения боли в поясничной области: исследование NUBES ..... 25  
*M.A.N. Mibielli, C.P. Nunes, H. Goldberg, L. Buchman, L. et al.*

#### Боль и COVID-19

Возможный рост распространенности нейропатической боли после пандемии COVID-19 ..... 36  
*Nadine Attala, Valeria Martineza, Didier Bouhassira*

#### Лекарства

Хондроитина сульфат оказывает антиноцицептивное и нейропротективное действие при нейропатической боли, вызванной хронической компрессией, у крыс за счет повышения концентрации противовоспалительных молекул и снижения окислительного стресса ..... 43  
*Olutayo Folajimi Olaseinde, Bamidele Victor Owoyele*

#### Конференции и конгрессы

Диабет, нервная система и COVID-19 ..... 60  
*По материалам лекции в рамках Международной междисциплинарной конференции «Вейновские Чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)*

*Ан.Б. Данилов*

## Главный редактор

**Данилов Андрей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

## Редакционный совет

**Голубев Валерий Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

**Иваничев Георгий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

**Камчатнов Павел Рудольфович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Кукушкин Михаил Львович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Курушина Ольга Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

**Широков Василий Афанасьевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

**Ральф Барон** (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

**Рудольф Ликар** (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

**Рейнхард Ситтль** (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

**Дэвид Паттерсон** (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

**Роберто Казале** (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

## Редакционная коллегия

**Абузарова Гузель Рафаиловна** — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Амелин Александр Витальевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

**Данилов Алексей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Каратеев Андрей Евгеньевич** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

**Рачин Андрей Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

**Шаров Михаил Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

## Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

### Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

### Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: [info@logospress.ru](mailto:info@logospress.ru)

<http://logospress.ru>

**ЛОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО



# Головные боли при постковидном синдроме

## Реферативный перевод

**Источник:** The Journal of Headache and Pain (2022) 23:93. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01450-8>

**Claudio Tana, Enrico Bentivegna, Soo-Jin Cho, Andrea M. Harriott, David García-Azorín, Alejandro Labastida-Ramirez, Rafaele Ornello, Bianca Rafaelli, Eloísa Rubio Beltrán, Ruth Ruscheweyh и Paolo Martelletti**

### РЕЗЮМЕ

Головная боль относится к самым распространенным симптомам, сохраняющимся или развивающимся после коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) как часть, так называемого, «постковидного синдрома». Знания о головной боли при «постковидном синдроме» по-прежнему недостаточны, однако появляется все больше данных, позволяющих установить особенности этого нового состояния, в частности, касающиеся клинических характеристик, некоторых патофизиологических механизмов и первых рекомендаций по лечению. Головные боли вследствие «постковидного синдрома» могут иметь

форму ухудшения уже существующих первичных головных болей или новой (периодической или ежедневной) головной боли, которая возникает в период острой инфекции или через некоторое время. Часто ей сопутствуют другие симптомы «постковидного синдрома», как правило, снижение обоняния. Головные боли по фенотипу могут быть сходны с мигренью или, чаще, головными болями напряжения (ГБН). Полагают, что роль играет постоянная активация иммунной и тригеминоваскулярной систем. Так как исследований лечения практически нет, в настоящее время руководствуются существующими

### Графическое резюме

Source: Tana C et al., Journal of Headache and Pain, submitted



#### 1. Ключевая идея

Для пациентов с «постковидным синдромом»: мы подытожили данные о головных болях, связанных с «постковидным синдромом», и предложили подходы к диагностике и лечению.

Abbreviations: coronavirus disease 2019 (COVID-19)



#### 2. Основные результаты

Головные боли при «постковидном синдроме» часто проявляются как:

- Новая головная боль или ухудшение существующей первичной головной боли. Боль возникает в период острой инфекции или через некоторое время, другие симптомы «постковидного синдрома» могут присутствовать или отсутствовать
- Боль похожа на мигрень или головную боль напряжения (ГБН)
- Боль связана с активацией иммунной системы и тригеминоваскулярной системы
- При лечении руководствуются, в основном, существующими рекомендациями для лечения первичных головных болей соответствующего фенотипа

#### 3. Методы

**Тип исследования:** обзор, рекомендации по диагностике / лечению

**Мотивация к исследованию:** знания о головной боли, связанной с «постковидным синдромом», ограничены, исследований не проводилось.

**Общая информация об исследовании:** совместная работа международной группы младшей редакционной коллегии журнала *Journal of Headache and Pain*

SPRINGER NATURE

Публикации о головной боли, связанной с «постковидным синдромом»



Creative Commons License BY-ND 4.0

ми рекомендациями по лечению первичных головных болей соответствующего фенотипа. Настоящая публикация — совместная работа международной группы младшей редакционной коллегии *Journal of Headache and Pain* — написана, чтобы подвести итог последним данным о головных болях, связанных с «постковидным синдромом», и предложить подходы к диагностике и лечению этого нарушения.

## **ВВЕДЕНИЕ**

2020–2022 гг. ознаменовались сильной пандемией нового коронавирусного заболевания (COVID-19), поражающего, главным образом, дыхательную систему. До разработки эффективной кампании вакцинации, приведшей к иммунизации большей части мирового населения, риск смерти от COVID-19 был высоким, в основном из-за острой дыхательной недостаточности [1–3]. Кроме того, часть людей, выздоровевших после COVID-19, страдает от спектра симптомов, сохраняющихся неделями или даже месяцами после того, как острая инфекция прошла. Этот синдром характеризуется широким набором проблем, включая «туман в голове» с когнитивными нарушениями, утомляемость, одышку, боли в мышцах и мышечную слабость, депрессию и постоянные головные боли [4]. Для описания этого синдрома используются разные названия, помимо прочего, синдром пост-COVID-19, синдром «длинного» COVID, постковидный синдром, последствия COVID-19 и последствия острой инфекции SARS-CoV-2. Здесь мы используем термин «постковидный синдром», который применяли исследователи, впервые описавшие это явление весной 2020 г. [5].

Головная боль может быть одним из самых инвалидизирующих симптомов «постковидного синдрома» и присутствовать отдельно или в сочетании с другими симптомами. Бремя болезни, связанное с головными болями при «постковидном синдроме», их особенности, патологическая физиология и лечение полностью не поняты. Однако появляется все больше данных, позволяющих установить особенности этого нового состояния, в частности, его клинические характеристики, некоторые патофизиологические механизмы и первые рекомендации по лечению. Настоящая публикация — совместная работа международной группы младшей редакционной коллегии *Journal of Headache and Pain* — написана, чтобы подвести итог новейшим данным о головных болях, связанных с «постковидным синдромом», и предложить подходы к диагностике и лечению этого заболевания. В конце будут обсуждаться будущие направления для исследования с особым вниманием к вопросам, которые могли бы быть полезны для повседневного лечения пациентов с головными болями вследствие «постковидного синдрома».

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Национальные и международные организации здравоохранения предложили несколько определений для описания длительных симптомов после COVID-19 (табл. 1) [6–8]. В США COVID-19 перенесло более 80 млн человек, больше чем где-либо в мире, и главные организации здравоохранения стремились дать определение этой растущей проблеме. Однако, в настоящее время согласованного определения «постковидного синдрома» не существует. В частности, временной период, определяющий «постковидный синдром», неясен. Обычно симптомы называют стойкими, если с развития острых симптомов COVID-19 прошло не менее 4 недель. В одной статье предложена классификация на три фазы: недели 5–12, недели 12–24 и > 24 недель после постановки диагноза [9]. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence; NICE) различает текущие симптомы COVID-19 и синдром пост-COVID-19 в случаях, когда симптомы присутствуют через 4–12 недель и более чем через 12 недель после развития острого заболевания [10]. Исследования проводились главным образом с участием взрослых, поэтому данные о «постковидном синдроме» у детей очень ограничены [9, 10]. Международная классификация нарушений, сопровождающихся головной болью, использует критерий длительности боли > 3 месяцев после острой инфекции для диагноза «хроническая головная боль, обусловленная системной вирусной инфекцией» [11], однако следует учитывать, что использование 3-месячных временных рамок может привести к задержке необходимого лечения.

В настоящее время в мире более 500 млн подтвержденных случаев COVID-19 [12]. Головная боль — один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов во время острой фазы COVID-19; обычно это сжимающе-давящая боль в верхней / лобной части головы, от которой страдает от 14 до 60 % пациентов во время острой фазы COVID-19 [13, 14]. Головная боль с распространенностью 18 %, по-видимому, является пятым по частоте симптомом у пациентов с «постковидным синдромом», после утомляемости, одышки, боли в мышцах и кашля. Еще одним возможным долговременным проявлением пневмонии после инфекции SARS-CoV-2 является фиброз легких [15]. Результаты некоторых исследований подчеркивают, что неврологические и психологические симптомы сопутствуют друг другу и встречаются чаще у пациентов некоторых типов: единовременное исследование показало устойчивые головные боли у 50 % пациентов, у которых наблюдалось снижение

**Таблица 1. Некоторые определения «постковидного синдрома», данные наиболее значимыми организациями здравоохранения**

Международное общество, год	Определение «постковидного синдрома»
Центры контроля и профилактики заболеваний США (CDC, 2021)	«Разнообразные новые, возобновляющиеся или текущие нарушения, которые могут присутствовать через 4 и более недель после первого инфицирования вирусом-возбудителем COVID-19»
Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ, 2021)	«Заболевание, возникающее у людей с подозреваемой или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом, обычно в течение трех месяцев после возникновения COVID-19, с симптомами и последствиями, длящимися не менее двух месяцев, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом»
Национальная служба здравоохранения (NHS, 2021)	«Симптомы, длящиеся неделями или месяцами после выздоровления от инфекции»
Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE, 2021)	«Даны два определения последствий острого COVID-19: (1) текущая симптоматическая инфекция COVID-19, когда симптомы по-прежнему сохраняются через 4–14 недель после начала острых симптомов; и (2) синдром пост-COVID-19 у людей, у которых симптомы сохраняются более чем через 12 недель после начала острых симптомов»

обоняния в течение нескольких месяцев после выздоровления от SARS-CoV-2, что дает основания предполагать общую патолого-физиологическую основу [16–18].

Проблема устойчивых симптомов после вирусных инфекций не является уникальной для COVID-19, и снижение смертности в последнее время в результате вакцинации от SARS-CoV-2 и появление менее патогенного варианта «Омикрон» привело к значительному повышению выживаемости и количества пациентов с устойчивыми симптомами после инфекции SARS-CoV-2 [19]. Таким образом, «постковидный синдром» — растущая серьезная проблема во всем мире.

Головную боль, связанную с «постковидным синдромом», можно классифицировать по клиническим проявлениям или фенотипу, связанным симптомам, варианту вируса или диагностическим критериям международной классификации нарушений с головной болью, 3-е издание (ICHD-3) [11]. Что касается клинической картины, головная боль при «постковидном синдроме» может иметь клиническую картину, сходную с наблюдаемой при новой ежедневной устойчивой головной боли, классифицируемой как НЕУГБ в ICHD-3, в связи с выраженной временной связью и устойчивостью к лечению [11]. Однако, не все головные боли, связанные с «постковидным синдромом», возникают ежедневно, и на них может влиять тяжесть болезни и применение обезболивающих средств, таким образом, они могут проявляться как периодические или хронические ежедневные боли. Хронические ежедневные головные боли также связаны со значительным бременем в связи с функциональными нарушениями и психологическими сопутствующими заболеваниями. Реальная распространенность головных болей, подобных НЕУГБ, или хронических ежедневных головных болей

после развития COVID-19 пока не сообщается [20]. В соответствии с классификацией ICHD-3, большинство головных болей, обусловленных COVID-19, можно приписать системной вирусной инфекции и, как и другие вторичные головные боли, они имеют двухсторонний и давящий характер, и фенотип ГБН встречается чаще мигренозного, как упоминалось ранее [21].

Большинство пациентов жалуется на различные симптомы, кроме головной боли, которые (и, следовательно, фенотип «постковидного синдрома») могут зависеть от варианта вируса (например, Альфа, Дельта, Омикрон). Лихорадка, кашель и потеря вкусовых ощущений описаны как распространенные симптомы варианта Альфа, тогда как насморк, головная боль и утомляемость чаще наблюдаются при типе Омикрон [22–24].

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Частота головных болей при «постковидном синдроме», по-видимому, сходна у пациентов с тяжелыми и легкими формами заболевания. В мета-анализе 35 исследований до мая 2021 г., в который включено 28 348 выживших после COVID-19, распространенность головной боли у тех, кто лечился амбулаторно, была выше во время острой фазы, однако этого не наблюдалось через 30, 60 или 90 дней [18]. Проспективное исследование, в котором оценивались данные из шести когорт в течение девяти месяцев, включавшее 905 пациентов с головными болями из 3698 случаев COVID-19 во время острой фазы болезни, показало сходную частоту головных болей со временем у пациентов, лечившихся амбулаторно и у госпитализированных. Однако у пациентов с постоянными головными болями через 9 месяцев (15,4 %) частота пневмонии во время острой фазы была ниже (36,4 % в сравнении с 47,9 %). В этом исследовании



пациенты с постоянными головными болями через 9 месяцев были старше (52 в сравнении с 47 годами) и среди них было больше женщин (75,7 в сравнении с 66,1 % [25]). Информации о различиях в особенностях головной боли между пациентами стационара с тяжелой инфекцией Sars-CoV-2 и лечившимися дома, или пациентами, находившимися в стационаре более длительно, на искусственной вентиляции легких или нет, мало.

### **АКТИВАЦИЯ ТРИГЕМИНОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МИГРЕНИ ИЛИ УЖЕ ИМЕЮЩИМИСЯ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ**

Высказано предположение, что головные боли вследствие «постковидного синдрома» могут возникнуть в результате «активации» уже существующей головной боли или у пациентов с генетической предрасположенностью к мигрени за счет активации тригеминоваскулярной системы. В ранее упомянутом исследовании головная боль, связанная с «постковидным синдромом», имела некоторые мигреноподобные особенности. Фенотипическими особенностями головной боли во время инфекции SARS-CoV-2 были более высокая частота устойчивых головных болей через 9 месяцев, в том числе пульсирующей боли (описана в 40,6 % случаев во время острой фазы у пациентов с устойчивой головной болью через 9 месяцев, в сравнении с 17,3 %), меньшая частота давящей боли (40,6 %, в сравнении с 63,4 %), большая частота непереносимости света / звуков (45,7 %, в сравнении с 34 %) и более частое усиление боли при физической активности (45,7 %, в сравнении с 34 %) [18]. В многоцентровом исследовании с участием 615 пациентов, 205 из которых имели головные боли во время острой фазы COVID-19, оставшихся под наблюдением в среднем 7,3 месяца, наличие головной боли во время COVID-19 было связано с большей вероятностью симптомов «постковидного синдрома» (2,4 в сравнении с 2,0 симптомами), утомляемости (ОШ: 1,55; 95 % ДИ: 1,07–2,24) и фенотипа ГБН (2,65; 95 % ДИ: 1,66–4,24). В этой выборке наличие мигрени в анамнезе также было связано с головными болями после COVID (ОШ: 2,90; 95 % ДИ: 1,41–5,98) [25, 26]. Эти данные ранее оценивались в меньшей выборке из той же когорты, включавшей 57 пациентов с подтвержденным диагнозом мигрени до инфекции, в сравнении с 144 контролями соответствующего пола и возраста, при этом не обнаружено значимых различий в тревожности или депрессии во время «постковидного синдрома» по шкале оценки тревожности и депрессии (HADS), однако частота постковидных симптомов была выше (ОШ: 1,50; 95 %

ДИ: 1,09–2,09) [27]. Еще в одном исследовании типа случай-контроль обнаружено, что у пациентов с мигренями в анамнезе частота длительных головных болей была на 40 % выше, что определялось непрерывной головной болью, длящейся более 1 дня [28].

### **АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

Острые головные боли при системной вирусной инфекции могут быть связаны со значимой системной иммунной реакцией [11]. Наличие головной боли во время острой фазы связано с лучшим прогнозом, включая меньшую смертность, меньшую длительность острой фазы и потребность в интенсивной терапии [29–31]. Это связано с более эффективным иммунным ответом. Действительно, у пациентов с головными болями в крови была ниже концентрация D-димера, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина и выше количество лимфоцитов [29–31].

Вместо этого высказано предположение, что у пациентов с длительными головными болями после COVID возможна длительная активация иммунной системы с биологической гуморальной реакцией, о чем свидетельствует изменение концентрации цитокинов и интерлейкинов (ИЛ) в крови. В двух исследованиях обнаружены более низкие концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) [30, 31], тогда как в другом, наблюдалась более высокая средняя концентрация ИЛ-6, хотя различия не были статистически значимыми. В этом исследовании в подгруппе пациентов с двухсторонней головной болью (77 из 83 пациентов с головной болью) концентрации ИЛ-6 были выше, чем у пациентов с односторонней головной болью [32]. Та же группа опубликовала другое исследование типа случай-контроль, включающее 88 пациентов, в котором у пациентов с головной болью вследствие COVID-19 обнаружены более высокие концентрации HMGB1, NLRP3, ИЛ-6, ангиотензина II и АПФ2 в сыворотке [33]. Другая группа обнаружила значимое изменение концентрации ИЛ-10 в крови после анализа 45 цитокинов и ИЛ у 104 пациентов на момент обращения в отделение неотложной помощи [34]. Хотя гипотеза об устойчивой активации иммунной системы у пациентов с предрасполагающими биологическими факторами головной боли поддерживается некоторыми данными, прямые доказательства иммунного ответа на протяжении длительного времени (лет) у пациентов с головными болями в результате «длинного» COVID ограничены. Многомерный анализ данных 576 госпитализированных пациентов, за которыми в последующем наблюдали в течение года, показал, что у пациентов с ослабленным иммунитетом длительность головных болей выше (ОР: 2,9; 95 % ДИ: 1,02–8,22) [35].



## ГИПОКСИЯ И/ИЛИ ГИПЕРКАПНИЯ

Первые теории, которые рассматривались применительно к патологической физиологии головной боли вследствие COVID-19 — гипоксия и/или гиперкапния [36]. Эта гипотеза оценивалась в когорте 70 пациентов, за которыми наблюдали в течение 3 месяцев после острой фазы. Различий в функции сердца и легких, оценивавшейся по лабораторным параметрам, эхокардиографии, легочным функциональным пробам или тестам с физической нагрузкой, не обнаружено [37].

## СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА

Некоторые неврологические проявления «постковидного синдрома» могут быть связаны со структурными и функциональными изменениями мозга. Долговременный проект по изучению структуры мозга и когнитивной функции со временем, включивший 785 участников и начатый до пандемии, использовали для оценки последствий COVID-19. Наличие нейрофизиологических данных и результатов МРТ позволило сравнить пациентов с положительным результатом анализа на COVID-19 ( $n = 401$ ) и тех, кто не болел COVID-19 ( $n = 384$ ). Вторая всеобъемлющая оценка, включающая МРТ, проведена в среднем через 38 месяцев после первой. Эта оценка показала снижение объема серого вещества у пациентов с COVID-19, в частности, в глазнично-лобной коре и извилине гиппокампа [38]. Кроме того, в выборке пациентов с головными болями вследствие «постковидного синдрома» обнаружена более высокая площадь поверхности коры и объем серого вещества, но без различий в толщине коры [39]; это дает основания предполагать, что некоторые изменения серого вещества могут быть характерны для конкретных проявлений. Действительно, большинство изменений наблюдалось в областях, функционально связанных с первичной обонятельной корой [36]. Сравнивали функциональные связи у выживших после COVID-19 и здоровых контролей, при этом отмечено ослабление функциональных связей между поясной корой, извилинами гиппокампа, теменными, височными и лобными извилинами и усиление функциональных связей с затылочными областями [39]. Наряду с изменениями серого вещества и связей, после COVID-19 описаны изменения белого вещества с большей осевой диффузностью в области лучистого венца, а также внутренних и наружных капсул [39, 40], что дает основания предполагать некоторую степень изменения аксонов белого вещества, возможно, играющего роль в устойчивой головной боли, однако специфичность этих изменений по отношению к головной боли все еще не подтверждена. Некоторые

из этих изменений могут быть связаны с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями или с самой головной болью, таким образом, неизвестно, являются ли наблюдаемые изменения мозга причиной или следствием головной боли. Что касается метаболизма мозга, специальных исследований при головной боли не проводилось, однако гипометаболическое состояние чаще всего наблюдается в таких областях, как извилина гиппокампа [41], ствол мозга, таламус, миндалевидное тело [41], глазничная извилина, обонятельная извилина и височная доля [42]. В нашем исследовании сравнивались изображения, полученные с помощью ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой и функциональной МРТ, и показано совпадение областей с изменением связей при МРТ и ПЭТ [43]. На рис. 1 кратко показаны основные механизмы, которые могут играть роль в патологической физиологии головной боли при «постковидном синдроме».

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОЗ

Головная боль — один из самых распространенных неврологических симптомов, связанных с «постковидным синдромом» [44, 45]. Головная боль вследствие «постковидного синдрома» наиболее распространена у женщин среднего возраста и характеризуется головными болями от умеренной до высокой интенсивности, которые могут сопровождаться другими симптомами, такими как утомляемость, когнитивные нарушения и головокружения, а также снижением обоняния и бессонницей или другими нарушениями сна [25, 30].

Головные боли вследствие «постковидного синдрома», по-видимому, не имеют специфического клинического фенотипа. В ограниченном числе единовременных исследований показано, что топография головной боли преимущественно двухсторонняя с преобладанием в лобной или окологлазничной области, а характер — сжимающе-давящий [25, 30]. Однако фенотип головной боли сильно варьирует, так как примерно у трети пациентов наблюдается боль преимущественно в височной и затылочной области и пульсирующий характер [25, 30].

Хотя описанная клиническая картина неоднородна и может включать широкий спектр проявлений головной боли [46], головная боль вследствие «постковидного синдрома» по фенотипу обычно аналогична первичным головным болям. Два самых распространенных описанных фенотипа — головные боли типа болей напряжения и мигрени, тогда как кластерные головные боли встречаются редко [25, 30]. Мигреноподобные головные боли могут сопровождаться тошнотой, рвотой, непереносимостью света и звуков и усиливаться при обычной физической активности, тогда как ГБН не усиливаются при физической актив-

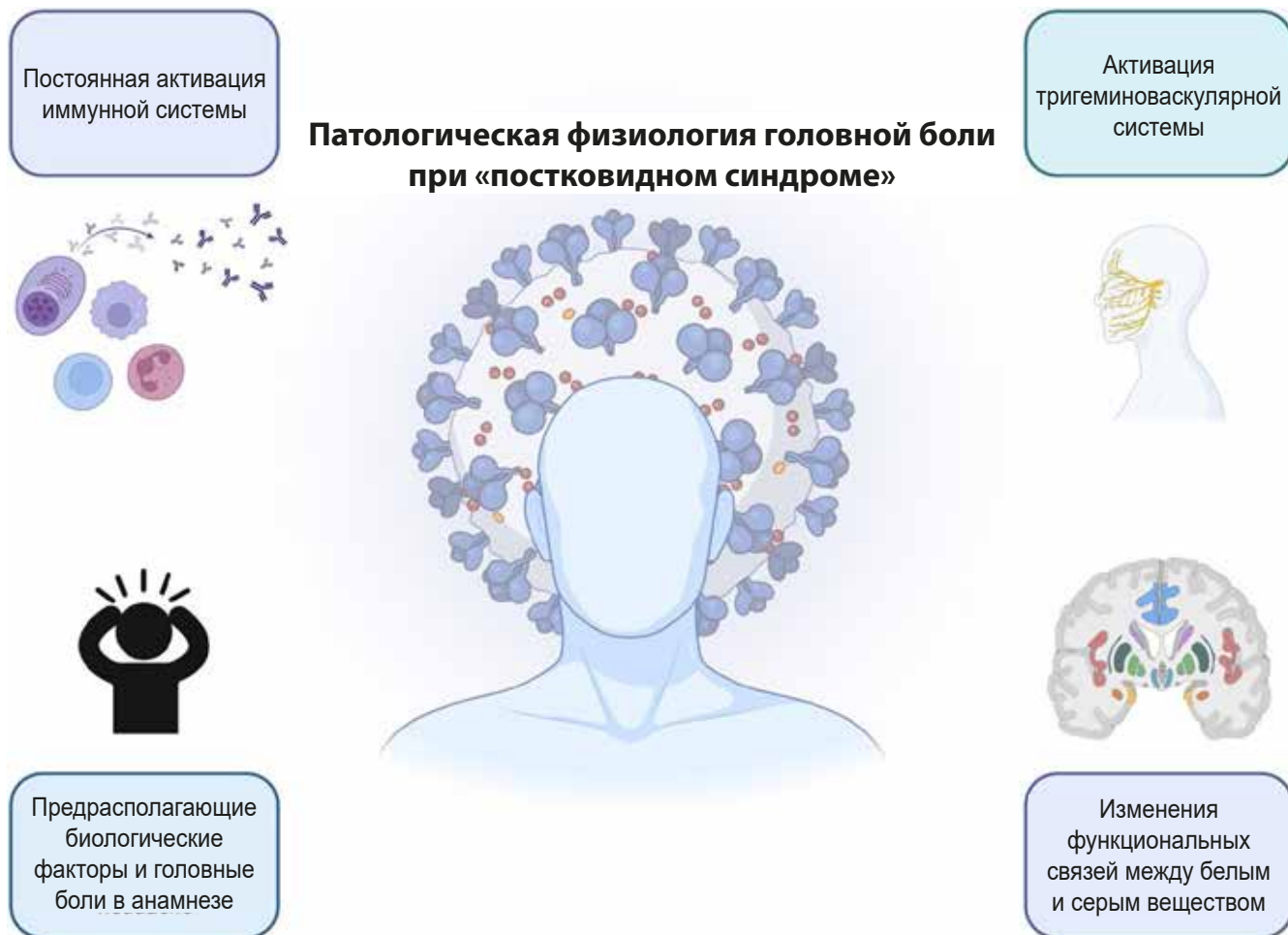


Рис. 1. Основные предполагаемые патофизиологические механизмы головной боли при «постковидном синдроме»

ности и редко сопровождаются другими симптомами [25, 46].

Пациенты с головными болями в прошлом обычно жалуются на усиление головных болей [25, 30]. Интересно, что особенности головных болей как типа напряжения, так и мигрени также можно встретить у пациентов без головных болей в анамнезе или не испытывавших головных болей в острую фазу инфекции [25, 30]. Еще один фактор, связанный с головными болями при «постковидном синдроме» — устойчивость головной боли к лечению во время острой фазы инфекции [47].

Поскольку головные боли при «постковидном синдроме» представляют собой новое явление и доступная информация ограничена, необходимы дальнейшие крупные популяционные многоцентровые исследования, чтобы: (1) полностью описать специфический фенотип головной боли при «постковидном синдроме» (в отличие от острой инфекции COVID); (2) определить долговременную нетрудоспособность и влияние на качество жизни пациента; (3) установить риск перехода существующих головных болей в хроническую форму.

### ДИАГНОСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ ВСЛЕДСТВИЕ «ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА»

Как упоминалось выше, головные боли при «постковидном синдроме» не имеют специфической клинической картины, следовательно, диагноз такой головной боли ставится, главным образом, методом исключения. «Чистые» головные боли вследствие «постковидного синдрома» следует дифференцировать от обострения уже имеющихся нарушений, проявляющихся головной болью, прежде всего мигрени. Головная боль, связанная с «постковидным синдромом», обычно имеет особенности ГБН; но в четверти случаев она имеет особенности мигрени [30, 48]. Однако имеющаяся эпизодическая мигрень с редкими приступами или чисто менструальная мигрень могла остаться неучтенной в популяции в целом [49]. Системное воспаление, связанное с COVID, может усугубить имеющуюся мигрень с низкой частотой приступов [50, 51], что проявляется как новые головные боли.

При отсутствии головной боли в анамнезе, вновь возникшие головные боли следует дифференцировать от других первичных и вторичных головных

болей. Интересно, что инфекция COVID-19 может вызывать эпизоды головных болей, клинически неотличимые от мигреней, даже у тех, кто не страдает от мигрени [30]. Анамнез пациента — ключ к определению того, обусловлено ли появление новой головной боли длительной инфекцией COVID. Следует учитывать возраст и пол, так как инфекция COVID-19 может предшествовать появлению мигрени у молодых женщин. Симптомы головной боли очень распространены среди населения и не обязательно связаны с инфекцией COVID-19. Еще один важный ключ — наличие других симптомов, связанных с COVID, таких как потеря вкуса и обоняния, которые указывают на поражение нервной системы и сильно коррелируют с головными болями, обусловленными COVID.

При диагностике вторичных головных болей следует учитыватьстораживающие признаки, чтобы выявить возможные осложнения COVID-19 в виде нарушений мозгового кровообращения или другие вторичные головные боли, например, из-за ишемического или геморрагического инсульта [52]. Наличие местных неврологических симптомов в сочетании

с головной болью требует внимательного исследования, так как может указывать на серьезные клинические нарушения, связанные или не связанные с инфекцией COVID-19 [53, 54]. Некоторые из этих состояний могут проявляться только головной болью; таким образом, для пожилых пациентов с головными болями, возникшими после инфекции COVID-19, важно исследование нервной системы методами визуальной диагностики. Кроме того, головная боль, связанная с COVID-19, может сопровождаться другими отличительными признаками, включая потерю обоняния и вкуса [53]. Так как инфекция COVID-19 может привести к устойчивой гипоксии, головную боль вследствие самой инфекции следует отличать от головной боли вследствие гипоксии или гиперкапнии, хотя оба состояния могут частично совпадать [36]. Таким образом, при диагностике головных болей, связанных с COVID, рекомендуется измерение сатурации в сочетании с визуальным исследованием нервной системы. На рис. 2 показан предложенный алгоритм диагностики головных болей при «постковидном синдроме».

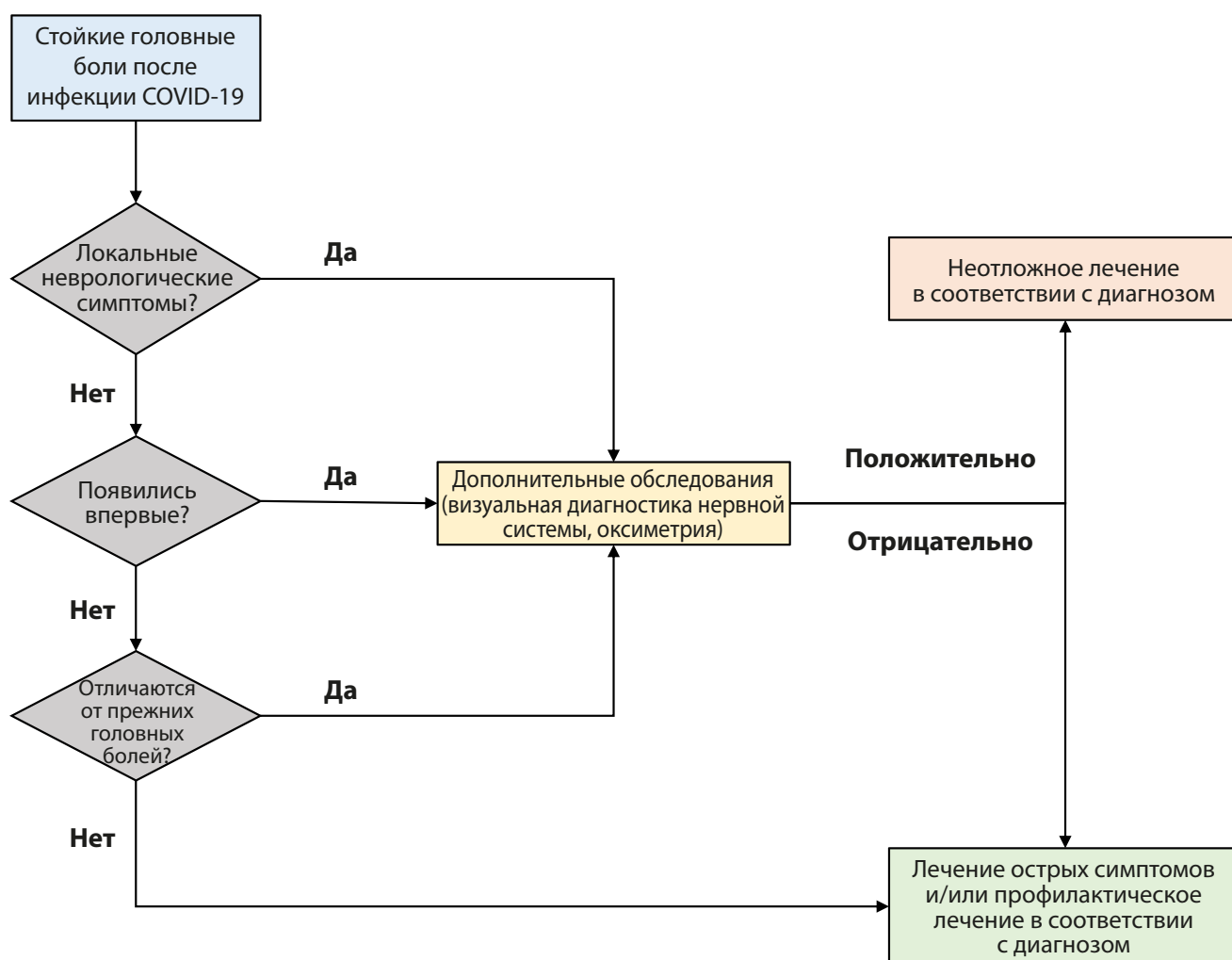


Рис. 2. Предложенный алгоритм диагностики головных болей при «постковидном синдроме».

## **ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

Пациентам с головными болями вследствие «постковидного синдрома» требуется мультидисциплинарный подход, включающий фармакологические (в случае острых симптомов и для профилактики) и нефармакологические стратегии [15]. До сих пор практически нет исследований, посвященных лечению головных болей, связанных с «постковидным синдромом», поэтому рекомендации основаны, в основном, на существующих рекомендациях для первичных головных болей, включая мигрень, ГБН и НЕУГБ. При лечении следует учитывать фенотип головной боли (подобная мигрени или ГБН), сопутствующие заболевания и, при наличии, дополнительные симптомы COVID-19, такие как бессонница, расстройства настроения и когнитивные нарушения [55].

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

### **Фенотип, подобный ГБН**

Текущие рекомендации по лечению ГБН предписывают простые обезболивающие средства (например, парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве первого выбора в острых случаях, а затем сочетания препаратов, включающих кофеин [56]. Важно объяснить пациентам, как часто допускается принимать препараты, во избежание развития головных болей вследствие чрезмерного применения лекарств. Предпочтительным препаратом для профилактического лечения считается трициклический антидепрессант amitриптилин, за которым следует венлафаксин или мirtазапин в случае отсутствия терапевтического эффекта [56]. Лечение amitриптилином также может помочь улучшить качество сна, что особенно полезно, так как головные боли вследствие COVID часто сопровождаются нарушениями сна [57]. Кроме того, некоторые данные указывают на пользу глюкокортикоидов для лечения головных болей при «постковидном синдроме» в виде снижения частоты и интенсивности головных болей [20, 58].

### **Фенотип, подобный мигрени**

Как и при болях, напоминающих ГБН, при мигреноподобных болях можно назначать НПВП [59]. Однако следует упомянуть, что в недавнем исследовании сообщается о трех пациентах с мигреновыми болями вследствие «постковидного синдрома», не поддававшимися простым анальгетикам и/или НПВП [46]. В ретроспективном исследовании анализировалась эффективность индометацина (50 мг, дважды в сутки) у пациентов с головными болями вследствие «постковидного синдрома», устойчивыми к НПВП и триптанам, и обнаружено, что у 95 % пациентов на третий день лечения наступило облегчение головной боли

более чем на 50 %, однако долговременные результаты не сообщаются [60].

Триптаны считаются препаратами для лечения острых симптомов [55]. Caronna и соавт. описали двух пациенток (одну с мигренью в анамнезе), которых эффективно лечили триптанами [46]. Интересно, что в той же публикации описан пациент-мужчина с развившейся гипертензией и без мигрени в анамнезе, не отвечавший на любое лечение острых симптомов (или профилактическое). Это могло быть обусловлено различиями в терапевтической эффективности на основании анамнеза пациентов и сопутствующих симптомов после COVID-19. Однако из-за ограниченности имеющихся данных нельзя сделать окончательное заключение по лечению.

Для профилактического лечения предложены антидепрессанты и онаботулотоксин А (ВТХ) [46, 55]. Caronna и соавт. обнаружили, что amitриптилин 25 мг раз в сутки в сочетании с ВТХ 195 ед. улучшал качество сна и снижал частоту головных болей [46]. Однако небольшое исследование показало, что через 6 месяцев лечения ВТХ по протоколу PREEMPT (155–195 ед.) у пациентов с симптомами, подобными НЕУГБ, с постоянными головными болями [61] как при «постковидном синдроме», снизилась частота и тяжесть болей [62]. Кроме того, два ретроспективных исследования НЕУГБ у детей [63] и госпитализированных пациентов с COVID-19, не отвечающих на парацетамол [32], дают основания полагать, что в качестве кратковременной превентивной терапии также можно применять блокаду большого затылочного нерва.

## **ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ**

Как упоминалось выше, для выбора наилучшего лечения необходимо оценить наличие других симптомов после COVID-19. Важно не пропустить развитие или усугубление имеющегося сердечно-сосудистого нарушения [57], а также учитывать факторы риска (такие как ожирение). В некоторых случаях препараты против мигрени с сосудистыми эффектами (например, триптаны) не рекомендуются из-за возможного сосудосуживающего действия [64]. Вместо этого следует принять во внимание защитную роль CGRP в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы и в ремоделировании тканей при легочной гипертензии [65, 66].

Крайне необходимы долговременные исследования эффективности и безопасности текущих способов лечения мигрени при головных болях вследствие «постковидного синдрома». Однако потенциальные терапевтические характеристики, определенные на основании анамнеза, симптомов после COVID-19 и устойчивости к лечению, могли бы значительно оптимизировать фармакологическое лечение головных болей при «постковидном синдроме».



## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по нефармакологическому лечению последствий COVID-19 основаны в основном на мнениях специалистов. Они включают просвещение пациентов, рекомендации по изменениям образа жизни, физиотерапию, психологическую терапию и лечение сопутствующих заболеваний [15]. Просвещение пациентов должно быть направлено на полезное сбалансированное питание, регулярный ритм сна и бодрствования и регулярные физические упражнения [67]. Рекомендованные физиотерапевтические упражнения включают аэробные и силовые тренировки, а также дыхательные упражнения и техники расслабления [68]. Следует начинать с упражнений умеренной интенсивности и постепенно повышать ее, так как чрезмерно интенсивные нагрузки могут усилить симптомы в случае миалгического энцефаломиелита / синдрома хронической усталости после COVID-19 [69]. В случае высокой психосоциальной нагрузки или психиатрических сопутствующих заболеваний следует рассмотреть когнитивно-поведенческую терапию [67]. Все эти меры можно включить в программы реабилитации, которые можно выполнять в клинике или самостоятельно дома. ВОЗ опубликовала полезные советы для пациентов по самолечению после заболевания, связанного с COVID, для более эффективной реабилитации и восстановления (<https://www.who.int/publications/m/item/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness>). Ни одна из этих рекомендаций не относится специально к головной боли вследствие COVID, а скорее к целому набору симптомов. Однако многие из этих стратегий показали себя эффективными при головных болях [70] и, вероятно, эффективны также при головных болях, вызванных COVID.

Регулярное наблюдение и консультации, а также установление взаимоотношений, основанных на сочувствии и понимании, также может способствовать облегчению симптомов у всех пациентов, в особенности, с «постковидным синдромом» [71–73]. Групповая терапия и программы взаимопомощи, личные и виртуальные, дают дополнительную социальную, эмоциональную и информационную поддержку [74, 75].

## БУДУЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Наличие головных болей следует проверять у всех пациентов с «постковидным синдромом» и, при их наличии, обеспечить адекватное обследование у терапевтов или специалистов. Текущие стратегии лечения основаны на существующих рекомендациях при других нарушениях, сопровождающихся головной болью. Крайне необходимы исследования способов лечения, включая рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования.

На данный момент на сайте [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) зарегистрировано всего одно исследование эффекта блокады клинонёрвного ганглия при головной боли вследствие «постковидного синдрома» (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636034>). В случаях, не поддающихся лечению, или с атипичными характеристиками, факторами риска или значимыми сопутствующими заболеваниями может быть показано специализированное лечение, хотя в большинстве случаев подходит лечение в учреждениях первичной медицинской помощи.

Исследования головных болей при «постковидном синдроме» также способны значительно продвинуть исследования головной боли в нескольких отношениях.

Во-первых, устойчивые головные боли при «постковидном синдроме» в значительной степени сходны с одним из наименее изученных типов головной боли, НЕУГБ [12, 76]. Хотя НЕУГБ классифицируется как первичная головная боль [11], часть случаев связана с вирусными инфекциями (в частности, Вирус Эпштейна-Барр) [77]. Описаны типы, развивающиеся немедленно (во время острой инфекции) и отсроченно (через несколько недель) [58, 77]. Промежуточные и отсроченные типы НЕУГБ встречаются при «постковидном синдроме» [46]. Кроме того, как НЕУГБ, так и связанная с COVID-19 головная боль может иметь фенотип, сходный с мигренью или ГБН [25, 77]. Согласно предыдущим данным, устойчивые ежедневные головные боли также представляли собой значительную проблему после русского / азиатского гриппа (1889–1892) [18], что дополнительно подчеркивает связь между вирусными инфекциями и НЕУГБ. Кроме того, как НЕУГБ, так и головная боль при остром COVID-19, прогрессирующая до стойкой головной боли, часто устойчива к лечению [30]. Таким образом, изучение ежедневных устойчивых головных болей после COVID-19 может стать хорошей возможностью лучше понять НЕУГБ. Интересный вопрос — имеют ли боли, возникающие сразу и отсроченно, разные механизмы. Понимание механизмов также может дать возможность разработки лечения. Гипотеза о текущей иммунной реакции в мозговых оболочках стала поводом к лечению НЕУГБ, связанных с инфекцией, короткими курсами глюкокортикоидов в высокой дозе [58], стратегия, также предложенная при головных болях вследствие «постковидного синдрома» [20].

Во-вторых, тот факт, что головная боль при «постковидном синдроме» может иметь мигренозный фенотип у пациентов без мигрени в анамнезе, может подстегнуть исследования общих механизмов первичных и вторичных головных болей [30]. Например, активация тригеминоваскулярной системы, ведущая к мигренозной головной боли, может быть результа-

том генетических и факторов среды / психологических факторов при нарушениях, сопровождающихся первичной головной болью, и внешних факторов, таких как инфекции или иммунные реакции при вторичных головных болях. Действительно, мигренозные фенотипы описаны также при других вторичных головных болях, например посттравматической [78]. Кроме того, изучение головной боли при «постковидном синдроме» может улучшить наше понимание роли хронического воспаления в боли.

В-третьих, головная боль часто возникает как часть «постковидного синдрома» в сочетании с дополнительными симптомами, такими как утомляемость, бессонница и депрессия [69]. Это может быть значимым, так как в некоторых случаях выбранное лечение может быть эффективно и при данных нарушениях (например, amitriptilin), тогда как в других случаях пациентам может потребоваться специфическое лечение и/или обследование в связи с сопутствующими заболеваниями. «Постковидный синдром» — это заболевание с широким спектром симптомов, для адекватного лечения которого необходим мультидисциплинарный подход.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Головные боли вследствие «постковидного синдрома» вызывают растущий интерес. Исследование подчеркнуло необходимость в специфических рекомендациях и индивидуальном подходе, хотя на данный момент большинство рекомендаций основано на имеющихся данных о первичных головных болях с такими же клиническими особенностями. Диагноз ставится на основании временной связи с инфекцией SARS-CoV-2 и исключении других вторичных головных болей. Наличие головной боли необходимо оценивать во всех случаях «постковидного синдрома», и при отсутствии атипичных признаков или факторов риска можно начать лечение в учреждении первичной медицинской помощи. Случаи, устойчивые к лечению, следует направлять к специалистам, чтобы снизить бремя болезни и ее последствия в виде инвалидности, потере продуктивности и психологических сопутствующих нарушений.

## Литература

1. Renda G, Ricci F, Spinoni EG, Grisafi L, D'Ardes D, Mennuni M, Tana C, Rognoni A, Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M, De Vecchi S, Gallina S, Pierdomenico SD, Cipollone F, Patti G (2022) Predictors of mortality and cardiovascular outcome at 6 months after hospitalization for COVID-19. *J Clin Med* 11(3):729
2. Polverino F, Stern DA, Ruocco G, Balestro E, Bassetti M, Candelli M, Cirillo B, Contoli M, Corsico A, D'Amico F, D'Elia E, Falco G, Gasparini S, Guerra S, Harari S, Kraft M, Mennella L, Papi A, Parrella R, Pelosi P, Poletti V, Polverino M, Tana C, Terribile R, Woods JC, Di Marco F, Martinez FD, ItalicO study group (2020) Comorbidities, cardiovascular therapies, and COVID-19 mortality: a Nationwide, Italian Observational Study (ItalicO). *Front Cardiovasc Med* 7:585866
3. Tana C, Ricci F, Coppola MG, Mantini C, Lauretani F, Campanozzi D, Renda G, Gallina S, Lugará M, Cipollone F, Giamberardino MA, Mucci L (2022) Prognostic significance of chest imaging by LUS and CT in COVID-19 inpatients: The ECOVID Multicenter Study. *Respiration* 101(2):122–131
4. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M (2021) Long-COVID headache. *SN Compr Clin Med* 3(8):1704–1706
5. Munblit D, O'Hara ME, Akrami A, Perego E, Olliaro P, Needham DM (2022) Long COVID: aiming for a consensus. *Lancet Resp* Published online May 4, 2022 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00135-7)
6. Centers for Disease Control and Prevention (2021) Post-COVID conditions. Available from: (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>). Cited 2022 Apr 19
7. World Health Organization (2021) Coronavirus disease (COVID-19): post COVID-19 condition. Available from ([https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)). Cited 2022 Apr 19
8. National Health Service (2022) long-term effect of coronavirus (long COVID). Available from (<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/long-term-effects-of-coronavirus-long-covid/>). Cited 2022 Apr 19
9. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL (2021) Defining Post-COVID symptoms (Post-Acute COVID, long COVID, persistent Post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health* 18(5):2621
10. Venkatesan P (2021) NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 9(2):129
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38(1):1–211
12. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Report. See (<https://covid19.who.int/>). last checked 28 April 2022.
13. Martelletti P, Bentivegna E, Luciani M, Spuntarelli V (2020) Headache as a prognostic factor for COVID-19. Time to re-evaluate. *SN Compr Clin Med* 2(12):2509–2510
14. Pullen MF, Skipper CP, Hullsiek KH, Bangdiwala AS, Pastic KA, Okafor EC, Lofgren SM, Rajasingham R, Engen NW, Galdys A, Williams DA, Abassi M, Boulware DR (2020) Symptoms of COVID-19 outpatients in the United States. *Open Forum Infect Dis* 7(7):ofaa271
15. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, Sapey E, Calvert MJ, TLC Study Group (2021) Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* 114(9):428–442
16. Di Stadio A, Brenner MJ, De Luca P, Albanese M, D'Ascanio L, Ralli M, Roccamatì S, Cingolani C, Vitelli F, Camaioni A, Di Girolamo S, Bernitsas E (2022) Olfactory dysfunction, headache, and mental clouding in adults with Long-COVID-19: what is the link between cognition and olfaction? A Cross-Sectional Study. *Brain Sci* 12(2):154
17. Montenegro P, Moral I, Puy A, Cordero E, Chantada N, Cuixart L et al (2022) Prevalence of post COVID-19 condition in primary care: a cross sectional study. *Int J Environ Res Public Health* 19(3):1836
18. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L et al (2021) Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: a metaanalysis of the current literature. *Eur J Neurol* 28(11):3820–3825
19. Rozen TD (2020) Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. *Cephalalgia* 40(13):1406–1409
20. Dono F, Consoli S, Evangelista G, D'Apolito M, Russo M, Carrarini C et al (2021) New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neuro Sci* 42(10):3965–3968
21. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL (2020) Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 40(13):1432–1442
22. Iacobucci G (2021) Covid-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show. *BMJ* 375:n3103
23. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L (2020) Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache* 60(8):1797–1799
24. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoý Orhan E, Çağatay AA, Baykan B (2020) Headache characteristics in COVID-19 pandemic—a survey study. *J Headache Pain* 21(1):121
25. García-Azorín D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzalez-Martinez A, Mencía ÁS, Segura T, Gonzalez-García N, Díazde-Terán J, Gallardo VJ, Gago-veiga AB, Ballvé A, Trigo López J, Sastre-Real M, Llauradó A, Comejo A, de Lorenzo I, Guerrero-Peral A, Pozo-Rosich P (2022) Post-COVID-19 persistent headache: a multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia* 42(8):804–809
26. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, García-Azorín D, Hernández-Barrera V, Arendt-Nielsen L (2021) The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study. *Cephalalgia* 41(13):1332–1341
27. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, García-Azorín D, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, Hernández-Barrera V, Cuadrado ML (2021) Previous history of migraine is associated with fatigue, but not headache, as long-term post-COVID symptom after severe acute respiratory SARS-CoV-2 infection: a Case-Control Study. *Front Hum Neurosci* 15:678472
28. Membrilla JA, de Lorenzo I, Sastre M, Diaz de Terán J (2020) Headache as a cardinal symptom of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Headache* 60(10):2176–2191
29. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, Serrano Ballesteros J, Bustamante M, Villa Martí A, Álvarez C, García Del Álamo Y, Vivancos J, Gago-veiga AB (2021) Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. *Eur J Neurol* 28(10):3426–3436

30. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, López Maza S, Olivé Gadea M, Quibus L, Restrepo JL, Rodrigo-Gisbert M, Vilaseca A, Hernandez Gonzalez M, Martinez Gallo M, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pujol Borrell R, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P (2020) Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 40(13):1410–1421
31. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sánchez M, Martínez-Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Arenillas JF, Guerrero ÁL (2020) Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 21(1):94
32. Karadağ Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H (2021) Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci* 42(5):1665–1673
33. Bolay H, Karadağ Ö, Öztürk B, Sonkaya R, Tasdelen B, Bulut TDS, Gülbahar Ö, Özge A, Baykan B (2021) HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain* 22(1):94
34. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencia Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, Guerrero AL, Gonzalez-Benito H (2021) Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: a pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain* 22(1):51
35. García-Azorín D, Gonzalez-Martinez A, Sierra Mencia A, Trigo López J, Alberdi A, Blanco M, ICalcerrada I, Cornejo A, Cubero M, Gil A, García C, Lozano AG, Martínez Badillo C, Montilla C, Mora M, Nuñez G, Paniagua M, Perez C, Rojas M, Ruiz M, Sierra L, Hurtado L, Guerrero Peral AL (2021) Clinical predictors of persistent post-COVID-19 headache. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8–12 September 2021. *J Headache Pain* 22(Suppl 1):103
36. Belvis R (2020) Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache* 60(7):1422–1426
37. Aparisi Á, Ybarra-Falcón C, Iglesias-Echeverría C, García-Gómez M, Marcos-Mangas M, Valle-Peñacoba G, Carrasco-Moraleja M, Fernández-de-Las-Peñas C, Guerrero ÁL, García-Azorín D (2022) Cardio-pulmonary dysfunction evaluation in patients with persistent Post-COVID-19 headache. *Int J Environ Res Public Health* 19(7):3961
38. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, Lange F, Andersson JLR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Tschler B, Keating P, Winkler AM, Collins R, Matthews PM, Allen N, Miller KL, Nichols TE, Smith SM (2022) SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 604(7907):697–707
39. Planchuelo-Gómez A, García-Azorín D, Guerrero Peral AL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, Moro R, de Luis-García R (2021) Gray matter cortical changes in patients with persistent headache after COVID-19 infection: an exploratory study. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8–12 September 2021. *J Headache Pain* 22(Suppl 1):103
40. Planchuelo-Gómez A, García-Azorín D, Guerrero Peral AL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, Moro R, de Luis-García R (2021) White matter microstructural alterations in patients with persistent headache after COVID-19 infection: an exploratory study. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8–12 September 2021. *J Headache Pain* 22(Suppl 1):103
41. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Ceconi M, Aghemo A, Morelli P, Chiola S, Gelardi F, Chiti A (2021) Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48(10):3187–3197
42. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, Guis S, Barthelemy F, Habert P, Ceccaldi M, Million M, Raoult D, Cammilleri S, Eldin C (2021) 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48(9):2823–2833
43. Kiatkittikul P, Promteangtrong C, Kunawudhi A, Siripongsatien J, Siripongboonsitti T, Ruckpanich P, Thongdonpua S, Jantarato A, Piboonvorawong C, Fonghoi N, Chotipanich C (2022) Abnormality pattern of F-18 FDG PET whole body with functional MRI brain in post-acute COVID-19. *Nucl Med Mol Imaging* 56(1):1–13
44. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ (2021) Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27(4):626–631
45. Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, Khan M, Almutairi AB, Alghuyaythat WKZ, Almutairi SB (2021) "LONG COVID": an insight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25(17):5561–5577
46. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P (2021) Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache* 61(8):1277–1280
47. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J, García-Azorín D (2020) Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. *Front Neurol* 11:583870. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.583870>
48. Bolay H, Gül A, Baykan B (2020) COVID-19 is a real headache! *Headache* 60(7):1415–1421
49. Viana M, Khalif F, Zecca C, Figuerola MDL, Sances G, Di Piero V, Petolicchio B, Alessiani M, Geppetti P, Lupi C, Benemei S, Iannacchero R, Maggioni F, Jurno ME, Odobescu S, Chiriac E, Marfil A, Brighina F, Barrientos Uribe N, Pérez Lago C, Bordini C, Lucchese F, Maffey V, Nappi G, Sandrini G, Tassorelli C (2020) Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: findings from a large transcontinental cohort. *Eur J Neurol* 27(3):536–541
50. Tana C, Tafuri E, Tana M, Martelletti P, Negro A, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R, Mezzetti A, Giamberardino MA (2013) New insights into the cardiovascular risk of migraine and the role of white matter hyperintensities: is gold all that glitters? *J Headache Pain* 14(1):9
51. Tana C, Giamberardino MA, Cipollone F (2017) microRNA profiling in atherosclerosis, diabetes, and migraine. *Ann Med* 49(2):93–105
52. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, Lampl C, Paemeleire K, Pascual J, Siva A, Olesen J, Osipova V, Martelletti P, EHF committee (2015) European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 17:5
53. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, Láinez M, Medina MT, Meshram C, Mizusawa H, Öztürk S, Wasay M, WFN Environmental Neurology Specialty Group (2020) The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the world federation of neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci* 414:116884
54. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejar J, Solomon T (2020) Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 19(9):767–783
55. Caronna E, Pozo-Rosich P (2021) Headache as a symptom of COVID-19: narrative review of 1-year research. *Curr Pain Headache Rep* 25(11):73
56. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J (2010) EFNS guideline on the treatment of tension-type headache –report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 17(11):1318–1325
57. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A et al (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11(1):16144
58. Prakash S, Shah ND (2010) Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone. *J Headache Pain* 11(1):59–66
59. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ (2015) The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 55(1):3–20
60. Krymchantowski AV, Silva-Neto RP, Jevoux C, Krymchantowski AG (2022) Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study. *Acta Neurol Belg* 122(2):465–469
61. The International Classification of Headache Disorders (2013) 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33(9):629–808
62. Ali A, Krieglger J, Tepper S, Vij B (2019) New daily persistent headache and OnabotulinumtoxinA therapy. *Clin Neuropharmacol* 42(1):1–3
63. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ (2014) Outcomes of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. *Pediatr Neurol* 50(2):135–139
64. Rubio-Beltran E, Labastida-Ramirez A, Villalon CM, MaassenVanDen-Brink A (2018) Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacol Ther* 186:88–97
65. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltran E et al (2017) Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain* 18(1):96
66. Keith IM, Tjen-A-Looi S, Kraiczik H, Ekman R (2000) Three-week neonatal hypoxia reduces blood CGRP and causes persistent pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279(4):H1571–H1578
67. Chippa V, Aleem A, Anjum F (2022) Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC, Treasure Island
68. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG et al (2021) Physical therapy management of an individual with post-COVID syndrome: a case report. *Phys Ther* 101(6):pzab098
69. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J (2021) COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis* 8:20499361211009384
70. Probyn K, Bowers H, Mistry D, Caldwell F, Underwood M, Patel S et al (2017) Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open* 7(8):e016670
71. Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, Atherton H, Blane DN, Chew-Graham CA (2020) Finding the "right" GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open* 4(5):bjgpopen20X101143
72. Nehme M, Brailard O, Chappuis F, Courvoisier DS, Goussou I (2021) Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. *Ann Intern Med* 174(9):1252–1260
73. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP et al (2022) Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis* 13:20406223221076890
74. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich AV, Kenes MT et al (2021) Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. *Lancet Respir Med* 9(11):1328–1341
75. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P (2021) Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 374:n1648
76. Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J et al (2021) Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurol Perspect* 1:531–536
77. Li D, Rozen TD (2002) The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia Int J Headache* 22:66–69
78. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Dikmen S (2014) A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. *Cephalalgia* 34(2):93–102



# Фармакотерапевтическая эффективность витаминов группы В у пациентов с болевым синдромом различной этиологии

Ан. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН

Витамины группы В традиционно используются в лечении неврологических больных, при этом не всегда ясно с какой конкретной целью они назначаются и какой эффект от лечения предполагается получить. Наиболее понятным является назначение витаминов при витаминodefицитных состояниях. Однако, интерес к более широкому назначению витаминов группы В пришел из практики. Оказалось, что они способны уменьшить боль. С 1950-х годов их стали рассматривать и использовать как анальгетики [6, 7, 12]. В настоящее время опубликовано более 100 исследований, показавших клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с болевыми синдромами [4, 6, 7, 14, 17, 24, 28].

Хорошо известно, что витамины группы В являются нейротропными и существенным образом влияют на процессы в нервной системе, но никогда раньше витамины всерьез не рассматривались как препараты способные уменьшить боль. Особенно популярны инъекции как отдельных витаминов ( $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), так и их комбинаций. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование тиамина ( $B_1$ ), пиридоксина ( $B_6$ ) и цианокобаламина ( $B_{12}$ ) хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Популярность витаминов группы В связана и с другими аспектами. Во-первых, это различные осложнения фармакотерапии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Применение НПВП нередко отвергается самими больными из-за побочных эффектов, главным образом, со стороны желудочно-кишечного тракта. Во-вторых, при неэффективности какого-либо препарата приходится назначать одновременно препараты несколь-

ких групп, что увеличивает риск побочных эффектов, а также, как правило, повышает стоимость лечения. В-третьих, у многих пациентов существуют противопоказания к проведению различных обезболивающих физиотерапевтических процедур (электротерапия, магнитотерапия, тепловые процедуры и т. д.).

При этом остаётся не до конца изученным ряд вопросов. Обладают ли витамины группы В анальгетическими свойствами? Каков механизм действия? Насколько безопасна комбинация этих витаминов? Можно ли их сочетать с НПВП при болях? Только в последние годы появились специальные исследования, посвященные изучению этих вопросов [4, 11–13, 16, 17, 19, 25].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Витамин $B_{12}$ (цианокобаламин)

С 1950 г. витамин  $B_{12}$  стал рассматриваться во многих странах как анальгетик. Из 94 исследований применения витамина  $B_{12}$  при болях только в одном не было показано положительного результата. Но все эти работы не соответствовали современным требованиям по проведению исследований [6]. В 2000 г. было проведено первое рандомизированное контрольное исследование внутримышечных инъекций витамина  $B_{12}$  при хронических болях в спине. На материале 60 больных в возрасте от 18 до 65 лет показано достоверное уменьшение боли и улучшение двигательных функций [17]. В другом исследовании проводилось сравнение эффективности витамина  $B_{12}$  с антидепрессантом нортриптилином в лечении нейропатической боли у 100 пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН). Было отмечено достоверное снижение боли по ВАШ на 3,66 балла в группе пациентов, получавших инъек-



ции витамина В<sub>12</sub> по сравнению с группой, получавшей нортриптилин (уменьшение боли на 0,84 балла по ВАШ). Достоверно отмечалось уменьшение парестезий, ощущения жжения и зябкости [27].

### Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)

По данным большого мета-анализа 13 рандомизированных исследований тиамин при диабетической и/или алкогольной полинейропатиях (741 пациент), проведённых за период 1966–2005 гг., делается вывод о том, что большие дозы этого витамина могут дать кратковременное уменьшение интенсивности боли, парестезий, улучшение температурной и вибрационной чувствительности. Подчеркивается хорошая переносимость витамина В<sub>1</sub>. Авторы указывают на слабую доказательную базу и необходимость новых исследований в этом направлении [2].

### Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин)

Витамин В<sub>6</sub> наиболее часто используется в лечении боли при туннельных синдромах. Из 14 исследований пиридоксина при синдроме запястного канала в восьми из них получен положительный результат, в других — либо отсутствие эффекта, либо недоказуемый эффект [3]. Однако следует заметить, что пиридоксин в больших дозах может вызывать токсический эффект. В настоящее время для лечения синдрома запястного канала безопасной считается доза 200 мг/сут. При более высокой суточной дозе рекомендуется проводить контроль его концентрации в крови. Риск токсических эффектов (сенсорная нейропатия) возникает при суточной дозе выше 500 мг. В лечении синдрома запястного канала рекомендуют сочетать витамин В<sub>6</sub> с НПВП в течение 3 месяцев [21].

### Комплекс витаминов В

Во многих работах подчеркивается, что при лечении боли комбинация витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> более эффективна, чем монотерапия каким-либо из этих витаминов [7, 20, 24, 30].

Специальное рандомизированное двойное слепое исследование было посвящено изучению эффективности комбинированного витаминного препарата Нейромультивит (В<sub>1</sub> — 100 мг, В<sub>6</sub> — 200 мг, В<sub>12</sub> — 200 мкг) в профилактике рецидивов при болях в спине. Препарат применялся по 1 таблетке 3 раза в день. По протоколу исследования после окончания терапии острой фазы (не превышающей 3 недели) пациентам проводилось профилактическое лечение в течение 6 месяцев. При проведении исследования под наблюдением находились 59 пациентов, 30 из которых получали лечение препаратом, а 29 — плацебо. В результате было показано, что, несмотря на то, что число пациентов с выраженной болью возросло

в обеих группах, при лечении витаминным препаратом также увеличилось число пациентов без болевого синдрома. Что касается частоты болей, то в группе, получавшей витамины, было отмечено достоверно большее число случаев отсутствия боли на протяжении курса наблюдения [24].

Эффективность комбинированного препарата Нейромультивит для парентерального введения (В<sub>1</sub> — 100 мг, В<sub>6</sub> — 100 мг, В<sub>12</sub> — 1 мг) изучалась с помощью ретроспективного анализа 1082 пациентов с различными болевыми синдромами. В 78 % всех случаев лечения был описан положительный результат. У больных с полинейропатиями положительный результат получен в 86 % случаев. У пациентов с болями в спине в 45 % терапевтический эффект был оценен как хороший и очень хороший. У 47 % пациентов этой группы констатировано значительное улучшение или умеренное постепенное улучшение. Переносимость препарата была оценена врачами как «хорошая» и «очень хорошая». Было показано, что рекомендуемый диапазон доз витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> либо не приводит к развитию нежелательных явлений, либо их выраженность незначительна. Авторы делают вывод о том, что в острых случаях внутримышечные инъекции в ампулах следует делать один раз в день, при менее тяжёлых состояниях или во время периода реабилитации рекомендуется только одна инъекция два или три раза в неделю. Не вызывает сомнений, что регулярные инъекции препарата способствуют положительному настрою пациента на терапию, что позволяет осуществлять полноценный лечебный процесс. Этот момент имеет значение с точки зрения лучшего понимания врачом особенности течения болезни при проведении данного лечения. В работе подчеркивается, что несмотря на существование различных точек зрения, в настоящее время использование витаминов группы В можно считать успешным методом лечения целого ряда нейропатий и болей в спине [20].

### Витамины группы В и НПВП

По данным ряда клинических исследований, длительность терапии болевых вертебральных синдромов может быть уменьшена за счёт применения комбинации витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и диклофенака, вместо проведения монотерапии диклофенаком. Кроме того, при проведении указанной комбинированной терапии может быть достигнут более выраженный анальгезирующий эффект. Для проверки этой гипотезы в 1990 г. было проведено сравнение клинической эффективности диклофенака (25 мг) и комбинированного препарата, в состав которого были включены диклофенак (25 мг), витамин В<sub>1</sub> (50 мг), В<sub>6</sub> (50 мг) и В<sub>12</sub> (0,25 мг) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в которое были

включены 418 пациентов [4]. Все пациенты получали по 2 капсулы препарата 3 раза в сутки не более 2-х недель. В случае полного прекращения боли терапия заканчивалась через 1 неделю. Данные, полученные при анализе 376 пациентов, были расценены как подходящие для статистической обработки. 53 из 184 пациентов, получавших комбинированную терапию, и 48 из 192 пациентов, леченных только диклофенаком, могли прекратить приём препарата в связи с существенным уменьшением боли после одной недели лечения. Различия, полученные в пользу комбинации диклофенака и витаминов группы В, были статистически значимыми у пациентов с тяжелыми болями на момент начала лечения. Различия по нежелательным явлениям в сравниваемых терапевтических группах были недостоверными. В результате проведенного клинического исследования получены доказательства большей эффективности комбинированной терапии диклофенаком + витаминами группы В, чем при использовании одного диклофенака для лечения болевого вертебрального синдрома [4]. Идентичные результаты были получены ещё в нескольких клинических исследованиях у пациентов с дегенеративными заболеваниями на уровне поясничного отдела позвоночника [14, 16, 28]. При этом любопытно отметить, что в исследовании витаминов группы В и диклофенака при экспериментальной боли у здоровых лиц был отмечен анальгезирующий эффект, но он не зависел от витаминов [1].

Согласно результатам крупного многоцентрового исследования, объединившего 400 пациентов, комбинация витаминов группы В + диклофенак характеризовалась тенденцией к большей эффективности. Терапевтический эффект наблюдался в более короткие сроки при использовании комбинации препаратов, чем при лечении одним диклофенаком, при этом результаты комбинированной терапии были лучше. Проведённое исследование также позволяет сделать вывод о том, что различия могут быть более отчётливыми при лечении только пациентов с выраженным или чрезвычайно выраженным болевым синдромом, а также при терапии меньшими ежедневными дозами диклофенака [30].

В нашей работе было проведено сравнительное исследование эффективности комбинированного витаминного препарата Нейромультивит в ампулах и диклофенака (75 мг/сут внутримышечно) в лечении острых болей в нижней части спины у 90 больных (три группы по 30 пациентов). Одна ампула препарата содержала В<sub>1</sub> (100 мг), В<sub>6</sub> (100 мг), В<sub>12</sub> (1000 мкг). Курс лечения составил до 14 дней. Эффект витаминного комбинированного препарата был сопоставим с эффектом диклофенака, однако побочные явления были более выражены при монотерапии диклофенаком. Комбинация диклофенака с витаминами была досто-

верно более эффективной, чем монотерапия диклофенаком или комплексом витаминов. Показано более быстрое и выраженное снижение боли в первые дни терапии, что очень важно особенно при интенсивных болях. Вполне вероятно, что комбинированная терапия может сократить сроки лечения, а также позволяет обсуждать применение более низких доз НПВП при их сочетании с витаминным комплексом.

Недавно опубликованы результаты крупного двойного слепого рандомизированного исследования, где было установлено, что одновременное назначение комплекса витаминов группы В вместе с диклофенаком у пациентов с острой болью в спине по своей эффективности достоверно превышает эффективность одного диклофенака [18].

В целом, обобщая данные по применению комплекса витаминов группы В с НПВП при болях в спине, можно сделать несколько выводов. Витамины группы В усиливают анальгезию при одновременном их применении с диклофенаком (НПВП). При комбинированной терапии острота боли по субъективному отчёту больных достоверно уменьшается раньше, чем при монотерапии НПВП. При комбинации НПВП с витаминами группы В можно снизить дозу НПВП [4, 14, 28, 30].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нескольких работах подчеркивается, что как комбинация, так и отдельное применение витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> обладает анальгезирующим эффектом [5, 8–13, 16, 19, 22, 23, 25, 29].

В экспериментальной работе по изучению эффектов комбинации витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> при болях показано ингибирование ноцицептивных ответов, вызванных формальдегидом, не меняющееся после введения налоксона. Выдвинуто предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [8]. В другой работе показано, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина — главных «антиноцицептивных» нейромедиаторов. Кроме того, в эксперименте обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [12]. Инъекции как отдельных витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, так и их комбинации приводили к уменьшению тепловой гипералгезии в эксперименте с лигатурой седалищного нерва и компрессией спинального ганглия [29].

Витамины группы В в сочетании с дексаметазоном, а также витамин В<sub>12</sub> усиливают обезболивающее действие при экспериментальной нейропатической боли [5, 9]. Показано уменьшение нейропатической боли у крыс с экспериментальным диабетом [10].

Есть доказательства синергичного эффекта в снижении тактильной аллодинии при одновременном применении витамина В<sub>12</sub>, тиамин и антиконвульсанта карбамазепина или габапентина [18, 22]. Эти данные важны для понимания механизмов действия препаратов при их одновременном применении у пациентов с нейропатической болью.

Полученные результаты экспериментальных работ в целом свидетельствуют о том, что витамины группы В обладают определёнными анальгетическими свойствами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нормальном и разнообразном питании поступления витаминов в организм вполне достаточно, чтобы предотвратить какой-либо витаминдефицит. Есть две группы нарушений, при которых витаминотерапия безоговорочно показана. Первая: витаминдефицитные состояния (бери-бери, пеллагра, алкоголизм, мальабсорбция, муковисцидоз и др.). Вторая: генетические дефекты метаболизма витаминов. При этом обе эти группы витаминдефицитных состояний составляют очень небольшую часть среди всех назначений витаминных препаратов [15]. В практической деятельности витамины группы В чаще всего назначаются как адьюванты при состояниях, не сопровождающихся дефицитом витаминов: болевые синдромы, психозы, аллопеция, астения, туннельные синдромы. Очень часто при этом достигаются хорошие результаты лечения. С появлением синтетических витаминов стало возможным получить в одной дозе препарата то количество витаминов, которое человек бы получал с пищей в течение года. В этих фармакологических дозах витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> могут вероятно рассматриваться уже как «новые» лекарственные препараты. И возможно, что в этих дозах эти препараты приобретают новые свойства, в том числе и способность уменьшать боль.

В настоящее время продолжают интересны экспериментальные исследования по применению витаминов в качестве активных лекарственных средств для лечения боли. Однако уже сегодня мы можем констатировать, что витамины группы В обладают определёнными анальгетическими свойствами. В этом плане на первом месте стоит витамин В<sub>12</sub>, затем В<sub>6</sub> и В<sub>1</sub>. Комплекс (В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub>) обладает более выраженным обезболивающим действием, чем монотерапия В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. При лечении острой боли в спине комбинация витаминов группы В с НПВП более эффективна и безопасна, чем монотерапия НПВП.

## Литература

1. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled repeated-measures double-blind study // *Neuropsychobiology*. 1995; 31: 3: 156–65.
2. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J., Co H.U., Bautista M.R., Roxas A.A. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; 3:CD004573.

3. Aufero E., Stitik T.P., Foye P.M., Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review // *Nutr Rev*. 2004 Mar; 62: 3: 96–104.
4. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19; 68: 2: 116–20.
5. Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 88–91.
6. Dordain G., Aumaitre O., Eschaliere A., Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature // *Acta Neurol Belg*. 1984 Jan-Feb; 84: 1: 5–11.
7. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr Med*. 1992 Oct 20; 110: 29: 544–8.
8. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15; 421: 3: 157–64.
9. Granados-Soto V., Sánchez-Ramírez G., la Torre M.R., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G. Effect of diclofenac on the antiallodynamic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 92–4.
10. Jolivald C.G., Mizisin L.M., Nelson A., Cunha J.M., Ramos K.M., Bonke D., Calcult N.A. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats // *Eur J Pharmacol*. 2009 Jun 10; 612: 1–3: 41–7.
11. Jurna I., Carlsson K.H., Komen 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 Jan 19; 68: 2: 129–35.
12. Jurna I., Reeh P.W. How useful is the combination of B vitamins and analgesic agents? // *Schmerz*. 1992 Sep; 6: 3: 224–6.
13. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. 1998 Apr 20; 12: 2: 136–41.
14. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19; 68: 2: 107–15.
15. Lemoine A., Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins // *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989; 30: 129–47.
16. Leuschner J. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice // *Arzneimittelforschung*. 1992 Feb; 42: 2: 114–5.
17. Mauro G.L., 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 May–Jun; 4: 3: 53–8.
18. Mibielli M., Geller M., Cohen J. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov; 25: 11: 2589–99.
19. Mixcoatl-Zecuati T., Quinonez-Bastidas G.N., Caram-Salas N.L., Ambriz-Tututi M., Araiza-Saldana C.I., Rocha-Gonzalez H.I., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Synergistic antiallodynamic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008 Jul–Aug; 30: 6: 431–41.
20. Pietrzik K.F., Hages M. Nutzen-Risiko-Bewertung einer hochdosierten B-Vitamintherapie / N Rietbrock (ed) *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine*. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1991; 115–124.
21. Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 // *Can Fam Physician*. 2007 Jul; 53: 7: 1161–2.
22. Reyes-García G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynamic effect of gabapentin in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 76–9.
23. Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-García G., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 84–7.
24. Stracke G. Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften Wirbelsäulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Neurobion forte (Vitamin B1, B6, B12) gegen Placebo. In: *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie* / N Zollner et al. (Edtr). Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1988; 169–181.
25. Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology*. 2009 Feb; 110: 2: 387–400.
26. Stracke G., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BEN-DIP): results of a randomised, double blind, placebo controlled clinical study // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov; 116: 10: 600–5.
27. Talaei A., Siavash M., Majidi H., Chehrei A. Vitamin B(12) may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int J Food Sci Nutr*. 2009 Feb; 12: 1–6.
28. Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // *Z Rheumatol*. 1988 Sep–Oct; 47: 5: 351–62.
29. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // *Pain*. 2005 Jul; 116: 1–2: 168–169.
30. Zollner N. et al. (Edtr). *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1988.



# НЕЙРОМУЛЬТИВИТ – ДОСТОИНСТВА УБЕЖДАЮТ



**АМПУЛЫ – ЭТО**



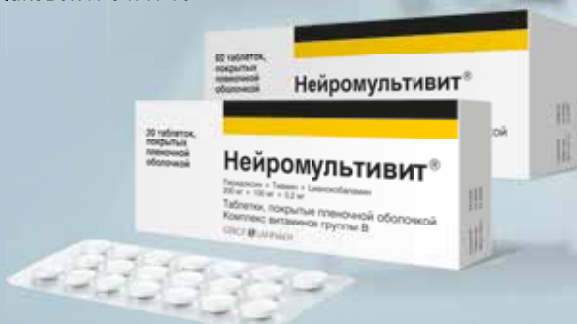
**3 ВИТАМИНА  
БЕЗ ЛИДОКАИНА**



**14 ДНЕЙ  
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА**



Объем – 2 мл  
Наличие упаковок №5 и №10



Наличие упаковок №20 и №60



**ТАБЛЕТКИ – ЭТО**



**3 ВИТАМИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ  
ДОЗИРОВКАХ: В1 – 100 МГ,  
В6 – 200 МГ, В12 – 0,2 МГ**



ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



ПРОИЗВЕДЕНО В АВСТРИИ

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата

**Лекарственная форма и форма выпуска:** НЕЙРОМУЛЬТИВИТ раствор для внутримышечного введения (№5,10; РУ ЛП-004102); НЕЙРОМУЛЬТИВИТ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (№20, 60; РУ П N013734/01). **Состав.** 1 ампула (2 мл) содержит: действующие вещества: тиамин гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксин гидрохлорид 100,00 мг; цианокобаламин 1,00 мг; 1 таблетка содержит: действующие вещества: тиамин гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксин гидрохлорид 200,00 мг; цианокобаламин 0,20 мг. **Фармакологическое действие.** Фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кофактор пиридоксина, который является коферментом многих ферментных реакций. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота. Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма – в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот и белка, обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. **Показания к применению. Таблетки:** применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний: полинейропатии различной этиологии (диабетическая, алкогольная и др.), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плече-лопаточный синдром, поясничный синдром, люмбашиалгия. **Ампулы:** в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плече-лопаточный синдром, поясничный синдром, люмбашиалгия. **Противопоказания. Ампулы:** гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **Таблетки:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Детский возраст [эффективность и безопасность применения препарата не исследованы]. **Способ применения и дозы.** При выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата, ежедневно в течение 5-10 дней и далее с переходом на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю) в течение 2-3 недель. Затем по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Продолжительность курса – по рекомендации врача. **Условия хранения.** Таблетки хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Ампулы хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Для пациентов: допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. В недоступном для детей месте. **Срок годности.** 2 года. **Условия отпуска.** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия. **Производитель:** Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрия.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-NEU-NMV-NON-09-2022-3261

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка,  
д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 (495) 510-28-79.

**BAUSCH** Health



# Комплексная терапия фасеточного синдрома в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата

А. Н. Комаров,

АНО «Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие», г. Москва

**Цель исследования:** изучить эффективность и переносимость степ-терапии инъекционным хондропротектором Амбене®Био с последующим переходом на пероральную форму Амбене®Хондро у пациентов с фасеточным синдромом различной локализации в стадии обострения в процессе комплексного лечения и реабилитации и оценить эффект последствия.

**Материал и методы:** в проспективное одноцентровое исследование включили пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с фасеточным синдромом, преимущественно шейной и поясничной локализации, в стадии обострения. В зависимости от варианта проводимой терапии пациенты были рандомизированы в две группы. В основной группе (n = 23) схема лечения помимо стандартной терапии (мелоксикам 7,5 мг/сут 14 дней, при необходимости миорелаксанты) включала инъекции Амбене®Био, курсом 10 инъекций по 2 мл через день. Контрольная группа получала только стандартную лекарственную терапию. Все пациенты обеих групп проходили медицинскую реабилитацию, применяемую при боли в спине. Курс лечения составил 21 день. Для оценки динамики состояния использовали визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), опросник Освестри, шкалу общего клинического впечатления CGI. Сразу после основного курса лечения пациенты основной группы получали пероральную форму хондроитина сульфата Амбене®Хондро.

**Результаты исследования:** исходно пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, выраженности боли по ВАШ. В каждой группе была отмечена положительная статистически значимая динамика изученных показателей. На фоне лечения снижение значений ВАШ в основной группе в среднем составило 82 %, в контрольной группе — 41 %, в целом показатель улучшился у 95,7 % и 50 % пациентов, соответственно. В основной группе снижение оценки состояния по опроснику Освестри составило 69 % (41,6 балла), в контрольной группе — 24 % (14,3 балла). Через 6 мес. наблюдения отсутствие обострения констатировали у 98 % пациентов основной группы.

**Выводы:** включение препарата Амбене®Био в схему основного лечения пациентов с болью при фасеточном синдроме и последующая терапия Амбене®Хондро в рамках комплексной реабилитации и преемственной профилактической терапии позволяют пациентам значительно быстрее возвращаться к активной жизни и предотвращать сезонные обострения фасеточного синдрома.

**Ключевые слова:** дорсопатия, фасеточный синдром, боль в спине, качество жизни, медицинская и социальная реабилитация, преемственная терапия.

## ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с жалобами на нарушение функций опорно-двигательного аппарата и позвоночника растет на протяжении ряда лет. Боль в спине выходит на 1-е место среди заболеваний, оказывая значительное влияние на качество жизни населения. В России боль в нижней части спины является 1-й по значимости причиной нетрудоспособности. До 30 % пациентов на амбулаторном приеме в первичном звене российского здравоохранения — это пациенты с жалобами на боль в спине. Согласно последним исследованиям, ведущей причиной хронической боли являлся фасеточный синдром: он бывает причиной болевого синдрома в 15–66 % случаев острых и хронических болей в спине [1].

Провокаторами фасеточного синдрома могут служить: изменение образа жизни и нарушение гигиены движения, в том числе отдыха после нагрузки. В когорту пациентов вливаются молодые и среднего возраста люди, что повышает социальную значимость явления. Развитие современной медицины и общества формирует новые социальные запросы в области качества жизни пациентов и окружающего социума. За последние годы Минздравом России издан ряд документов, регламентирующих деятельность специалистов и учреждений в рамках проведения медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения на современном этапе. Основные принципы оказания данного вида помощи, указанные в этих документах: этапность, комплексность и своевременность, непрерывность, преемственность. С развитием медицинской реабилитации появилась возможность качественно влиять на прогрессирующее нарушение функции и системную составляющую дезадаптации пациентов при фасеточном синдроме межпозвонковых суставов при различных патологиях. Применение патогенетически обусловленных последовательных реабилитационных методик и комбинации различных форм выпуска лекарственных препаратов позволяет специалистам успешно бороться с этими социально значимыми заболеваниями.

Потребность в развитии комплексов реабилитации у пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА) и позвоночника обусловлена объективными причинами, причем

комплексность и безопасность реабилитации имеют ключевое значение. Популяционные когортные исследования показали исключительную важность восстановления работоспособности ОДА и опорной функции позвоночника в реабилитации пациентов с заболеваниями неврологического и ортопедического характера [2, 3].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование были включены пациенты с фасеточным синдромом, преимущественно шейной и поясничной локализации [4].

*Критерии включения в исследование:* возраст от 40 до 65 лет, установленный диагноз: «Фасеточный синдром различной локализации позвоночника, хроническая форма, стадия обострения», интенсивность боли по ВАШ не менее 30 баллов, отсутствие анамнестических указаний на непереносимость компонентов препарата Амбене®Био, мелоксикама и препаратов сопутствующей терапии, желание участвовать в исследовании, способность пациента к адекватному сотрудничеству; письменное информированное согласие на включение в исследование. Таким образом, важными аспектами отбора участников исследования были хроническое течение заболевания у пациентов трудоспособного возраста и явная социальная дезадаптация, требующие скорейшей социальной реабилитации.

*Критерии невключения:* систематическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов менее чем за 1 мес. до включения в программу; органические заболевания нервной системы, психические заболевания; соматические заболевания в стадии декомпенсации; секвестрированные грыжи и грыжи дисков более 8 мм; выраженная гипермобильность, спондилолистезы более 5 мм; деструктивные изменения в телах позвонков; беременность или лактация; другие состояния, которые делают участие пациента невозможным (по мнению исследователя); специфическая боль в пояснице (боль в связи с онкологическим заболеванием, инфекционная, травматическая, ревматологическая, висцеральная); заболевания желудочно-кишечного тракта; участие в другом клиническом исследовании в течение последних 6 мес.

С учетом жалоб пациентов на выраженный болевой синдром и ограничение жизнедеятельности и их высокой степени мотивированности предлагался двухэтапный подход к реабилитации и возможность наблюдения в течение 6 мес. после окончания реабилитации и приема препаратов для оценки катамнеза.

Все пациенты в начале наблюдения (визит 1) и через 21 день от начала терапии (визит 2) были оценены по объективным валидным шкалам и опросникам: 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли (0–5 мм — отсутствие боли, 5–44 мм — слабая боль, 45–74 мм — умеренная, 75–100 мм — сильная); Шкале общего клинического впечатления (CGI) [5], опроснику Освестри, который является основным инструментом для оценки нарушений жизнедеятельности у пациентов с болями в нижней части спины и включает определение следующих параметров: интенсивность боли, самообслуживание, поднятие предметов, сидение, стояние, сон и другие аспекты жизни [6]. Кроме того, оценивали наличие и выраженность нежелательных явлений, их связь с применяемыми препаратами и методами.

Через 6 мес. от начала наблюдения проводилось телефонное интервью с целью уточнения катамнеза и наличия сезонного обострения.

В зависимости от варианта проводимой терапии пациенты были рандомизированы в две группы. В основной группе схема лечения помимо стандартной терапии (мелоксикам 7,5 мг/сут 14 дней, при необходимости миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции) включала инъекции Амбене®Био [7], курсом 10 инъекций по 2 мл через день, сразу после — поддерживающую терапию пероральной формой хондроитина сульфата (ХС) Амбене®Хондро [8] по 1 капсуле 500 мг 2 р/сут в течение 6 мес. Контрольная группа получала только стандартную лекарственную терапию.

Пациенты обеих групп проходили медицинскую реабилитацию, применяемую при боли в спине и мышечно-тонических вертеброгенных синдромах, включающую в себя индивидуальную лечебную физкультуру не менее 10 сеансов, магнитотерапию, электротерапию и массаж (каждый метод — не менее 5 сеансов). Продолжительность курса лечения в обеих группах составила 21 день.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica. Так как распределение значений показателей, оцененное с помощью критерия Колмогорова — Смирнова, не соответствовало нормальному, для сравнения результатов использовали непараметрические критерии для связанных и несвязанных выборок.

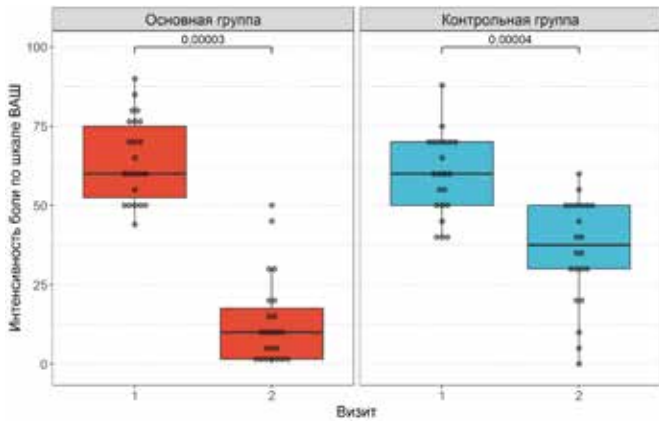
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошло 45 пациентов, из них 23 (16 мужчин) составили основную группу, 22 (10 мужчин) — контрольную группу. Распределение пациентов по полу было сопоставимо (точный тест Фишера,  $p = 0,136$ ). Средний возраст пациентов основной и контрольной групп составил 54 [47,5; 59] года и 55,5 [48,3; 62] года, соответственно (U-критерий Манна — Уитни,  $p = 0,48$ ).

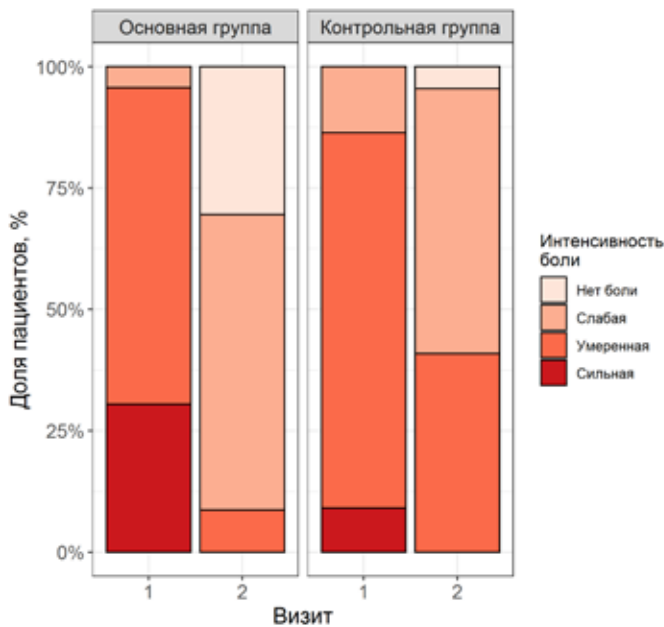
На момент включения в исследование пациенты были сопоставимы (U-критерий Манна — Уитни,  $p = 0,237$ ) по данным клинического осмотра и результатам скрининговых тестов. Интенсивность боли по ВАШ варьировала от 40 до 90 мм, составив в среднем 60 [50; 70] мм. Слабая боль отмечена у 4 (9 %) пациентов, умеренная — у 32 (71 %), сильная — у 9 (20 %).

Интересным оказался эффект «первой дозы» после введения препарата Амбене®Био пациентам основной группы. Этот эффект не являлся изначально исследуемым, не оценивался объективной шкалой и не учитывался при статистической обработке. Однако при катамнестическом обследовании и общении 85 % пациентов отметили этот эффект и оценили его как положительный. В течение 3 ч после первой инъекции препарата пациенты ощущали мягкий миорелаксирующий эффект и эффект, который описывали, как «чувство спокойствия». Кроме того, пациенты отмечали улучшение эмоционального состояния и ощущение полноценного отдыха после ночного сна. Эти ощущения были наиболее выраженными после 3–4 инъекций и сохранялись с меньшей выраженностью в течение всего курса лечения. При этом мы не обнаружили признаков аллергических реакций, токсических явлений или психотропного эффекта и расценили этот эффект как положительный, дополнительный и требующий дальнейшего изучения. Пациенты исключительно положительно отнеслись к эффекту «первой дозы», что повысило их приверженность терапии.

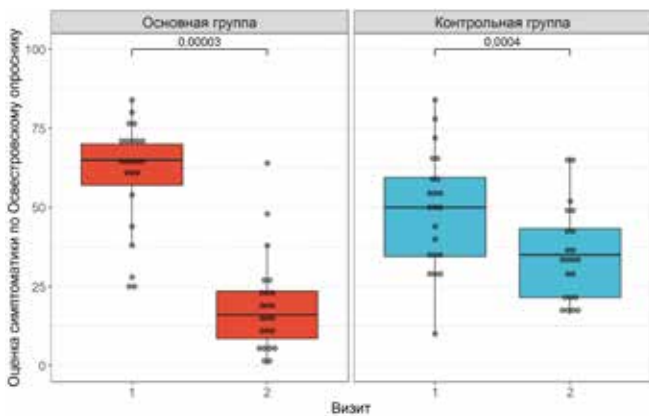
По результатам анализа была выявлена более высокая эффективность лечения и реабилитации в основной группе по сравнению с контрольной. В обеих группах пациентов наблюдалось клинически и статистически значимое снижение значений показателя ВАШ между визитами ( $p < 0,0001$ , рис. 1). В основной группе снижение значений ВАШ в среднем составило 82 % (52 пункта шкалы), в контрольной группе — 41 % (24 пункта шкалы). В основной группе почти на 50 % больше пациентов максимально быстро достигли подпорогового уровня болевого синдрома и максимально выраженного снижения вегетативной реактивности (рис. 2). Этот показатель соотносится с гипотезой «первой дозы», что, однако,



**Рис. 1.** Диаграмма изменения значения показателя ВАШ в группах пациентов по визитам (приведено значение p-value парного теста Уилкоксона).



**Рис. 2.** Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ВАШ.



**Рис. 3.** Диаграмма изменения значений оценки по Освестровскому опроснику по визитам (приведено значение p-value парного теста Вилкоксона).

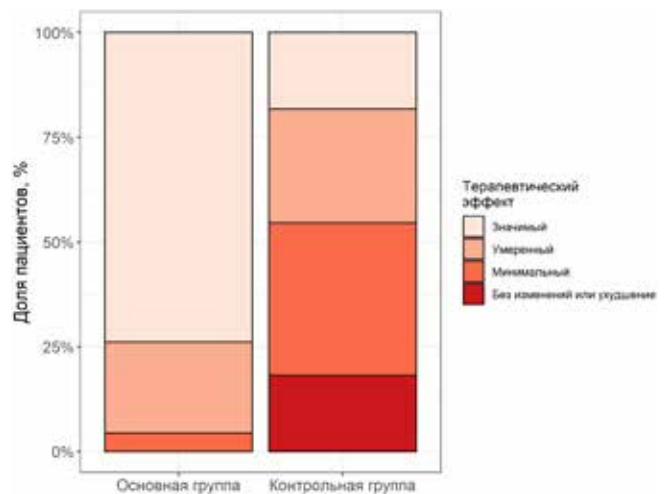
требует дополнительного изучения. В основной группе показатель улучшился у 95,7 %, в контрольной — у 50 % пациентов.

Исходно средняя оценка по опроснику Освестри в целом по группам составила 60 [40; 70] баллов, причем выявлено статистически значимое различие между группами (тест Краскела — Уоллиса,  $p = 0,033$ ). Анализ показал, что в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение значений между визитами ( $p < 0,0001$ , рис. 3). В основной группе снижение оценки состояния по опроснику Освестри составило 69 % (41,6 балла), в контрольной группе — 24 % (14,3 балла). Подоменная оценка выявила существенную положительную динамику в социально значимых разделах, таких как самообслуживание, общественная и сексуальная жизнь.

Оценка по опроснику CGI демонстрирует динамику клинических симптомов в процессе курса лечения и реабилитации по каждому клиническому наблюдению (рис. 4). Исходно группы были сопоставимы по данному показателю ( $p = 0,0604$ ), по окончании курса лечения определялось достоверное различие между группами ( $p = 0,0004$ ).

По итогам исследования в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение тяжести расстройств по шкале CGI между визитами ( $p < 0,05$ ): в основной группе снижение оценки общего клинического впечатления врача по опроснику CGI составило 59 % (2,7 балла), в контрольной группе — 20 % (0,86 балла). Важно, что в основной группе снижение тяжести расстройств наблюдалось у 100 % пациентов против 63,6 % в контрольной группе (рис. 4).

По окончании основной фазы исследования индекс эффективности в основной группе показал приоритетность комплексного подхода к реабилитации пациентов с применением внутримышечного



**Рис. 4.** Диаграмма сравнения распределения пациентов по терапевтическому эффекту между группами на втором визите.



**Таблица. Распределение пациентов по группам в соответствии с терапевтическим эффектом.**

Группа	Терапевтический эффект	n (%)
А	Отмечено значительное улучшение, ремиссия почти всех симптомов	17 (74 %)
	Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов	5 (22 %)
	Минимальное, незначительное улучшение, которое не меняет состояние больного	1 (4 %)
	Без эффекта или ухудшение	0
В	Отмечено значительное улучшение, ремиссия почти всех симптомов	4 (18 %)
	Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов	6 (27 %)
	Минимальное, незначительное улучшение, которое не меняет состояние больного	8 (36 %)
	Без эффекта или ухудшение	4 (18 %)
Анализ межгрупповых различий, Точный тест Фишера, <i>p</i>		0,0002

введения препарата Амбене®Био по предложенной методике, интегрированного в индивидуальную программу реабилитации (см. таблицу).

В рамках объективного обследования пациентов в обеих группах сравнения цели были достигнуты практически в полном объеме. У всех пациентов уменьшилась выраженность болевого синдрома и появилась возможность работать и организовывать личную жизнь. Тяжелых нежелательных явлений и побочных эффектов, потребовавших отмены лечения, ни у одного пациента не выявлено. В целом у 18 (78,3 %) и 12 (54,5 %) пациентов основной и контрольной групп, соответственно, побочные эффекты отсутствовали; у 4 (17,4 %) и 7 (31,8 %), соответственно — не оказывали существенного влияния на функциональный статус; у 1 (4,3 %) и 3 (13,6 %), соответственно — существенно влияли на функциональный статус.

По окончании основного курса лечения, с учетом анамнеза заболевания, наличия неконтролируемых факторов риска, пациентам основной группы был предложен вариант динамического наблюдения и продолжения реабилитационной программы в течение последующих 6 мес. с переходом на пероральную форму ХС из линейки Амбене — Амбене®Хондро. Эта форма препарата была введена в лекарственный оборот относительно недавно и успешно прошла испытания по изучению эффективности и безопасности. Препарат Амбене®Хондро

в капсулах является пероральной формой ХС, схема приема: по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в день. Приоритетная продолжительность приема 6 мес. При этом оптимальный эффект, по нашему мнению, возможен при последовательном приеме после применения парентеральной формы. Эта схема позволяет максимально полно контролировать боль и симптомы, обусловленные воспалением, а также формировать структурно-модифицирующую тактику в отношении суставов компрометированных отделов позвоночника и других опорных единиц.

Важно отметить, что степ-терапия различными формами ХС линейки Амбене (сначала — инъекционной (Амбене®Био), затем — пероральной (Амбене®Хондро)) и их умелое использование позволяют улучшить микроциркуляцию хряща и синовиальной оболочки и получить анаболический эффект.

Линейка Амбене выпускается в виде форм как для перорального (Хондро), так и парентерального (Био) применения. Внутримышечное или внутрисуставное введение препаратакратно увеличивает биодоступность ХС, что повышает эффективность терапии и патогенетическую значимость, снижает активность протеолитических ферментов, стимулирует обмен хрящевой ткани, задерживает развитие дегенеративных процессов. Для того, чтобы поддержать и приумножить структурно-модифицирующий и симптом-модифицирующий эффекты, обоснован переход на пероральную форму Амбене®Хондро. При пероральном приеме препарат быстро адсорбируется из ЖКТ, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты до 90 % от принятой дозы. Терапевтический эффект сохраняется до 5 мес. в зависимости от стадии, активности и локализации патологического процесса. Амбене®Хондро безопасен у коморбидных пациентов, а также у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, что особенно важно учитывать при назначении медикаментозной терапии. Капсульная форма удобна для длительного курсового приема, имеет долгий срок хранения (до 3 лет) в стандартных условиях.

Таким образом, пациенты после комплексной метаболической и медицинской реабилитации имели возможность получить поддерживающее симптом-модифицирующее и структурно-восстанавливающее лечение для профилактики боли в спине и сезонного суставного синдрома. В 98 % случаев обострения отсутствовали, пациенты продолжили вести активный образ жизни. В контрольной группе обострения зафиксированы в 63,6 % наблюдений.

В проведенном исследовании было достоверно доказано [4], что использование степ-терапии

препаратами линейки Амбене у пациентов с фасеточным синдромом позволяет максимально полно контролировать симптомы, способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов.

## Выводы

1. Быстрый и полный эффект реабилитации вследствие комплексного подхода к лечению подкреплялся в основной группе субъективным эффектом «первой дозы», требующим дополнительного изучения и объективизации.

2. По первичному показателю эффективности — изменению оценки интенсивности боли по ВАШ между первым визитом и окончанием основного курса лечения в основной группе, получавшей препарат Амбене®Био, была получена более выраженная динамика — показатель улучшился у 95,7 % пациентов, в то время как в контрольной группе — у 50 %. Эффективность снижения интенсивности боли по ВАШ в основной группе статистически значимо выше, чем в контрольной.

3. Продолжение патогенетически обоснованной межсезонной терапии пероральной формой Амбене®Хондро обеспечило безрецидивное течение заболевания за 6 мес. наблюдения.

4. Включение препарата Амбене®Био в схему основного лечения пациентов с болью при фасеточном

синдроме и последующая терапия Амбене®Хондро в рамках комплексной реабилитации и преемственной профилактической терапии позволяют пациентам значительно быстрее возвращаться к активной жизни и предотвращать сезонные обострения фасеточного синдрома.

5. Линейка препаратов Амбене — это новый подход к лечению заболеваний суставов и позвоночника. За счет комплексного политопического действия Амбене®Био обеспечивает быстрое начало и направленное действие, Амбене®Хондро создает достаточную концентрацию для длительного структурно-модифицирующего действия

## Литература

1. Давыдов О., Павлова Л., Жуков Е. Фасеточный синдром // Врач. 2015. №10.
2. Briggs A.M., Woolf A.D., Dreinhofer K. et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2018;96(5):366–368.
3. Zaider T.I., Heimberg R.G., Fresco D.M. et al. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. Psychol Med. 2003;33(4):611–622. DOI: 10.1017/s0033291703007414.
4. Комаров А.Н. Комплексная терапия фасеточного синдрома в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата. РМЖ. 2022;5:21–24.
5. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B., O'Brien J.P. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy. 1980;66(8):271–273.
6. Fairbank J.C., Pynsent P.B. The Oswestry Disability Index. Spine. 2000;25(22):2940–2952. DOI: 10.1097/00007632-200011150-00017.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене®Био (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=48359bf7-75f3-4484-b3c7-07229cac7271](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48359bf7-75f3-4484-b3c7-07229cac7271) (дата обращения: 28.03.2022).
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене®Хондро капсулы 250 мг, 500 мг. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routing-Guid=c03fb3ca-04bd-4369-9cea-9c7ea7199e9c](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=c03fb3ca-04bd-4369-9cea-9c7ea7199e9c) (дата обращения: 28.03.2022).

# Нуклеотиды цитидин и уридин в сочетании с витамином В<sub>12</sub> в сравнении с комплексом витаминов В для лечения боли в поясничной области: исследование NUBES

*Реферативный перевод*

**Источник:** Journal of Pain Research 2020;13 2531–2541.

M. A. N. Mibielli, C. P. Nunes, H. Goldberg, L. Buchman, L. Oliveira, S. G. E. Mezitis, F. Wajnzstajn, R. Kaufman, R. Nigri, N. Cyttrynbaum, K. S. Cunha, A. Santos, S. W. Goldberg, N. C. Platenik, H. Rzetelna, D. B. Futuro, A. S. Da Fonseca, M. Geller

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в поясничной области (БПО) — очень распространенное состояние, возникающее из-за напряжения или растяжения мышц / связок поясничной области и описываемое как боль, мышечное напряжение или скованность в области ниже костной границы и выше нижних ягодичных складок с сопутствующей болью в ногах или без. БПО часто связана с травмой, внезапными движениями или неправильной механикой тела; по оценкам, 84 % населения испытывает это состояние хотя бы 1 раз во взрослой жизни. В до 90 % случаев боль в поясничной области неспецифическая и проявляется в отсутствие обнаружимых патологоанатомических причин [4]. БПО классифицируют по длительности как острую (длящуюся до 4 недель), подострую (длящуюся от 4 до 12 недель) и хроническую (длящуюся 12 недель и больше) [5].

Способствующие факторы БПО включают возраст — наибольшая частота наблюдается в третьем десятилетии жизни, а общая распространенность повышается до возраста 60–65 лет; уровень образования, психосоциальный статус, удовлетворенность работой, занятость и ожирение [6]. Хотя часто это самоограничивающееся состояние, не требующее

активного медикаментозного лечения, БПО — одна из самых распространенных причин обращения к терапевту во всем мире, которая становится причиной значительной прямой и косвенной экономической нагрузки на уровне индивидуума, семьи, сообщества, промышленности и правительства [1, 6, 7].

Лечение БПО направлено на облегчение боли и поддержание функции и включает фармакологические и нефармакологические средства [4]. Распространенные фармакологические методы облегчения БПО включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, трамадол, мышечные релаксанты и антидепрессанты. Однако эти вещества могут вызвать тяжелые нежелательные явления (НЯ) [8].

Данные из предыдущих поисковых клинических исследований, в которых применялось сочетание нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub> или витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) показали улучшение симптомов и функции у пациентов, получавших лечение болезненных состояний, таких как невралгия, проявления нейропатической боли, БПО и боль, связанная с остеоартритом [9–14]. Целью этого исследования было сравнение клинической переносимости и эффективности сочетания

тиамина нитрата, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина у пациентов с БПО в течение 60-дневного курса лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### План исследования

Это двойное слепое, рандомизированное, проспективное исследование с параллельными группами проведено на базе медицинской школы UNIFESO и больницы Рио-де-Жанейро, Бразилия, с апреля 2016 г. по март 2017 г.

Основной целью исследования была оценка переносимости лечения БПО. Дополнительной целью была оценка эффективности способов лечения БПО.

От каждого пациента получали письменное информированное согласие. Протокол соответствовал Хельсинкской декларации и требованиям надлежащей клинической практики, а также был одобрен местной независимой комиссией по этике (Centro Universitário Serrados Órgãos — UNIFESO — одобрение № 1.295.147). Это исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT 02640417.

## ВЫБОРКА ПАЦИЕНТОВ

Включали пациентов, соответствующих следующим критериям: пациенты обоих полов, возраст  $\geq 18$  лет, клинические проявления острой БПО — длительностью  $\leq 3$  дней с даты скрининга, с функциональными изменениями или без, средней тяжести, определяемой как оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 20–80 мм. Женщины, способные к деторождению, должны были использовать подходящие методы контрацепции на протяжении исследования.

Основными критериями исключения были: известная аллергия или гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; необходимость в хирургическом лечении; сопутствующее лечение другими обезболивающими средствами; клинически значимые лабораторные отклонения; язва желудка или 12-перстной кишки; желудочное кровотечение, кровоизлияние в мозг или другие кровотечения; беременность, кормление грудью или отказ использовать приемлемые способы контрацепции для женщин, способных к деторождению; и любые заболевания или состояния, не совместимые с участием в исследовании.

## ПРОЦЕДУРЫ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники лечились амбулаторно. Исследование включало три визита: перед лечением, визит 2 (через 30 дней лечения) и визит 3 (через 60 дней лечения). Каждый визит состоял из клинического осмотра и измерения показателей жизнедеятельно-

сти, лабораторных анализов, оценок БПО и функции. Эти переменные включали: оценку по ВАШ (от 0 = боль отсутствует до 100 = максимальная интенсивность боли); оценку по анкете Роланда Морриса для оценки БПО и инвалидности (RMQ), переведенной на бразильский вариант португальского языка и утвержденной, состоящей из 24 пунктов для оценки влияния БПО на функциональность, каждый из которых оценивали в 1 балл, таким образом, общая оценка могла быть от 0 до 24, более высокий балл отражает большую степень неработоспособности вследствие боли [15, 16]; а также оценку расстояния от пальцев до пола (РПП), для которой участника просили наклониться вперед как можно сильнее, не отрывая стоп от пола, с вытянутыми вперед руками, и измеряли расстояние от среднего пальца до пола в сантиметрах. При каждом визите во время исследования участников просили оценить свою боль на момент визита по шкале от 1 до 10 баллов (1 балл = наихудшая оценка и 10 баллов = наилучшая оценка). Кроме того, исследователь оценивал общее состояние участника по шкале 1–10 баллов (1 балл = наихудшая оценка и 10 баллов = наилучшая оценка) при каждом визите.

Во время окончательного визита в рамках исследования исследователь также оценивал общую эффективность и переносимость лечения по 4-уровневой шкале (плохая, приемлемая, хорошая и очень хорошая). На протяжении исследования оценивались НЯ и соблюдение рекомендаций по лечению.

Исследование было слепым для участников и исследователей. В нем использовалась уникальная упаковка и маркировка единиц препарата без указания назначенного исследуемого препарата. Рандомизация в группы исследуемых препаратов производилась с помощью программного обеспечения для случайного распределения. Рандомизация производилась последовательно в две группы, блоками по 10, с соотношением 1:1 между группами лечения.

## ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Участников рандомизировали в порядке обращения в исследовательский центр в одну из двух групп лечения. Группа А получала капсулы, содержащие активный препарат: 1,5 мг уридина трифосфата тринатриевой соли (эквивалентно 0,665 мг уридина) + 2,5 мг цитидина монофосфата динатриевой соли (эквивалентно 1,656 мг цитидина) + 1000 мкг гидроксикобаламина (Этна®, Laboratório Gross, Рио-де-Жанейро, Бразилия). Группа В получала таблетки в оболочке, содержащие активный препарат: 100 мг тиамина + 100 мг пиридоксина + 500 мкг цианокобаламина (Цитоневрин®, Merck, Рио-де-Жанейро, Бразилия). Для сохранения маскировки каждый



участник также получал плацебо, идентичное активному препарату другой группы. Участники в группе А получали плацебо в форме таблеток в оболочке, а участники в группе В — плацебо в форме капсул. Всем участникам назначали принимать по две капсулы и одной таблетке в оболочке трижды в день.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

План статистического анализа был одобрен и подписан до даты закрытия клинической базы данных и раскрытия схемы рандомизации для исследования. Было определено две выборки для анализа: выборка с назначенным лечением (ВНЛ) включала всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу лечения; выборка для оценки безопасности включала всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу лечения. В выборке для оценки безопасности оценивалась основная конечная точка (безопасности), тогда как в выборке с назначенным лечением оценивалась основная конечная точка эффективности.

Основной целью этого исследования была оценка переносимости лечения БПО. Основной конечной точкой был процент участников в каждой группе лечения с НЯ. Число пациентов, включенных в это исследование, вычисляли с учетом частоты НЯ, связанных с лечением, из предыдущих исследований обеих комбинаций, выполненных нашей группой, с предполагаемым различием в частоте НЯ  $-0,12$  между группами ( $0,14$  в группе нуклеотидов +В<sub>12</sub> и  $0,26$  в группе комбинации витаминов В), с нуль-гипотезой, что пропорция пациентов с НЯ должна быть идентичной в обеих выборках. Критерии значимости (альфа) определяли при  $0,050$ , критерий был двухсторонним. При размере выборки 232 пациента на группу статистическая мощность исследования для получения статистически значимого результата составляла  $90,1\%$ , пропорциональное различие между группами оценивалось как  $\pm 0,07$  (95 % ДИ:  $-0,19, -0,05$ ). При предполагаемой частоте значительных отклонений  $37\%$  общее число включенных пациентов составило 318 на группу.

Дополнительные конечные точки, анализировавшиеся в ВНЛ, включали оценки по анкете RMQ (процент пациентов в каждой группе с улучшением  $\geq 5$  баллов), оценки по ВАШ во время визитов 2 и 3 по сравнению со значениями до лечения и РПП (процент пациентов в каждой группе с улучшением  $> 3$  см по сравнению со значениями до лечения).

Для анализа данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism версии 8.4.3 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). Исходные и демографические данные между группами сравнивали

с помощью непарного *t*-критерия или точного критерия Фишера для непрерывных и категориальных переменных, соответственно. Анализ основной конечной точки проводили с помощью точного критерия Фишера. Оценки эффективности (ВАШ, РПП и RMQ) анализировали в выборке с назначенным лечением с использованием анализа смешанных эффектов и затем критерия множественных сравнений Тьюки. Для сравнения категориальных переменных мы использовали критерий хи-квадрат или критерий Фишера, а непрерывные переменные анализировали при помощи *t*-критерия Стьюдента или анализа смешанных эффектов для повторных измерений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Распределение пациентов

Всего для участия было рассмотрено 1073 субъекта, 436 исключили из-за несоответствия критериям включения. 643 субъектов рандомизировали: 317 в группу А и 317 в группу В (ВНЛ и для оценки безопасности (рис. 1). 28 участников в группе А и 48 в группе В выбыли досрочно, а 289 в группе А и 269 в группе В завершили исследуемое лечение.

### Исходные характеристики пациентов

Демографические и исходные характеристики исследуемой выборки представлены в табл. 1. Демографические и клинические данные в исходный момент были сравнимы между группами лечения (за исключением среднего диастолического давления, которое было выше в группе А, и большего числа субъектов с эпизодами БПО в прошлом в группе А).

### Безопасность

За период исследования 75 (24 %) пациентов в группе А и 105 (33 %) в группе В сообщили о НЯ. Хотя процент пациентов в выборке для оценки безопасности, сообщивших о НЯ, был выше в группе В, различие между группами не достигло статистической значимости ( $P = 0,21$ ). Большинство НЯ, зарегистрированных в обеих группах лечения, затрагивали желудочно-кишечный тракт (табл. 2).

Всего во время исследования было зарегистрировано 374 НЯ за период лечения, 133 (35,6 %) из которых произошли в группе А и 241 (65,4 %) — в группе В. Оценка количества НЯ на участника в период исследуемого лечения показала больший процент участников с двумя и более НЯ в группе В ( $\chi^2 = 17,04$ ;  $df = 4$ ;  $P = 0,002$ ). О серьезных НЯ не сообщалось. Два сильных НЯ (рвота, головная боль) описано в группе А и 13 — в группе В: головная боль ( $n = 3$ ), гипокалиемия ( $n = 2$ ), тошнота ( $n = 2$ ), приливы крови ( $n = 2$ ), мышечные судороги ( $n = 1$ ), мышечная слабость ( $n = 1$ ), потеря аппетита ( $n = 1$ ) и рвота ( $n = 1$ ). Как минимум одно НЯ,

возможно или вероятно связанное с исследуемыми препаратами, зарегистрировано у 17 (5,4 %) пациентов в группе А и 38 (12 %) в группе В; несмотря на это числовое различие, разница между группами не была статистически значимой ( $P = 0,13$ ).

В группе А не было случаев НЯ, ведущих к отмене лечения, тогда как в группе В у 24 пациентов развилось как минимум одно НЯ, ставшее причиной

отмены лечения; статистически значимое различие между группами ( $\chi^2 = 24,86$ ;  $df = 1$ ;  $P < 0,0001$ ). Эти НЯ включали: гипокалиемию ( $n = 5$ ); тошноту ( $n = 3$ ); мышечные судороги, головную боль, гиперурикемию, потерю аппетита, генерализованный зуд и вертиго ( $n = 2$ ); в дополнение к прогрессирующему онемению рук, изменениям тактильной чувствительности кистей, мышечным судорогам, дискомфорту в брюш-

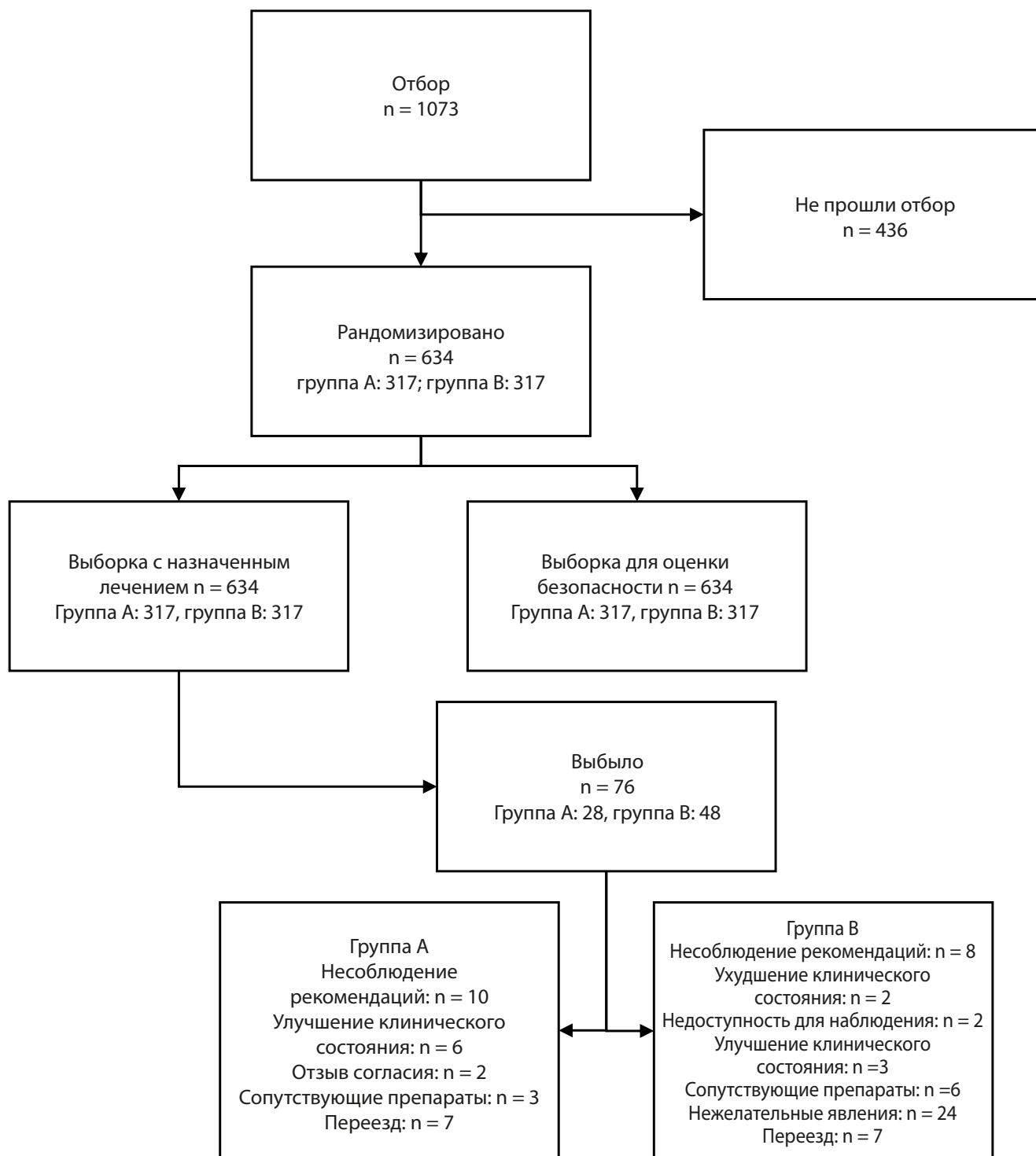


Рис. 1. Схема потока участников в ходе исследования.

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 634)**

Переменные	Группа А (n = 317)	Группа В (n = 317)	Всего (n = 634)
Возраст (лет), среднее (СО)	42,5 (11,0)	40,98 (9,8)	41,7 (10,5)
Пол, n (%)			
Мужчины	191 (60,3)	178 (56,2)	369 (58,2)
Женщины	126 (39,7)	139 (43,8)	265 (41,8)
Этническая принадлежность, n (%)			
Азиаты	3 (0,9)	5 (1,6)	8 (1,3)
Белые	131 (41,3)	143 (45,1)	274 (43,2)
Чернокожие	59 (18,6)	66 (20,8)	125 (19,7)
Мулаты	124 (39,1)	103 (32,5)	227 (35,8)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) среднее (СО)	25,7 (3,2)	25,7 (3)	25,7 (3,1)
Рост (см), среднее (СО)	169,6 (9,1)	168,9 (8,5)	169,3 (8,8)
Вес (кг), среднее (СО)	74,5 (13,7)	73,5 (12,4)	74,0 (13,1)
Частота сердечных сокращений (уд/мин), среднее (СО)	69,2 (5,6)	69,2 (6,2)	69,2 (5,9)
Частота дыхания (в мин.), среднее (СО)	15,5 (2,04)	15,4 (2,2)	15,5 (2,1)
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), среднее (СО)	122,7 (8,0)	121,7 (7,8)	122,2 (7,9)
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), среднее (СО)	78,4 (8,5)	77,0 (8,9)	77,7 (8,7)

**Примечания:** Группа А: участники, получавшие лечение уридином, цитидином и витамином В<sub>12</sub>. Группа В: участники, получавшие лечение витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.

**Сокращения:** уд/мин — ударов в минуту; мм рт. ст. — миллиметров ртутного столба.

ной полости, дискомфорту в желудке, онемению лица, онемению кистей, мышечным спазмам, ощущению покалывания в руках, ощущению покалывания в лице, зуду и зуду рук (n = 1) (у одного пациента могло быть более одного НЯ).

### Боль по ВАШ

Исходные оценки боли по ВАШ были 51,4 мм (±11,4; 95 % ДИ: 50,2, 52,7) в группе А и 52,6 мм (±11,3; 95 % ДИ: 51,4, 53,9) в группе В. Средние оценки по ВАШ при каждом визите во время исследования

показаны на рис. 2. Средние оценки боли по ВАШ во время визита 2 составили 8,2 мм ± 9,4 (95 % ДИ: 7,1, 9,2) в группе А со средним различием по сравнению с данными до лечения 43,3 (95 % ДИ: 41,5, 45,1; P < 0,0001), тогда как в группе В средняя оценка боли по ВАШ во время визита 2 составила 12,6 мм ± 13,2 (95 % ДИ: 11,2, 14,1) со средним различием по сравнению с данными до лечения 39,96 (95 % ДИ: 37,8, 42,16; P < 0,0001). Во время визита 2 среднее различие оценок по ВАШ у пациентов группы А было выше, чем в группе В (-4,5; 95 % ДИ: — 7,2, — 1,8; P < 0,0001).

**Таблица 2. Частота нежелательных явлений (НЯ) в каждой группе лечения по системно-органному классам (СОК) MedDRA**

Нежелательное явление (СОК)	Группа А		Группа В	
	Визит 2 (n = 31) а	Визит 3 (n = 62)	Визит 2 (n = 46)	Визит 3 (n = 80)
Нарушения сердца	0	1	2	0
Нарушения со стороны уха и лабиринта	1	3	6	2
Глазные нарушения	0	3	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	0	0	7	15
Общие нарушения и реакции в месте введения	2	3	1	9
Инфекции и инвазии	0	2	0	0
Результаты исследований	1	3	8	12
Нарушения обмена веществ и питания	1	2	2	2
Нарушения костно-мышечной и соединительной тканей	1	0	6	16
Нарушения со стороны нервной системы	5	10	15	16
Психиатрические нарушения	3	7	5	3
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	16	59	23	71
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной полости и средостения	3	2	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0	3	6	2
Сосудистые нарушения	1	1	5	7
Всего НЯ	34	99	86	155

**Примечания:** Группа А: участники, получавшие лечение уридином, цитидином и витамином В<sub>12</sub>. Группа В: пациенты, получавшие лечение витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.<sup>а</sup> — число пациентов, сообщивших о НЯ в каждой группе при каждом визите.

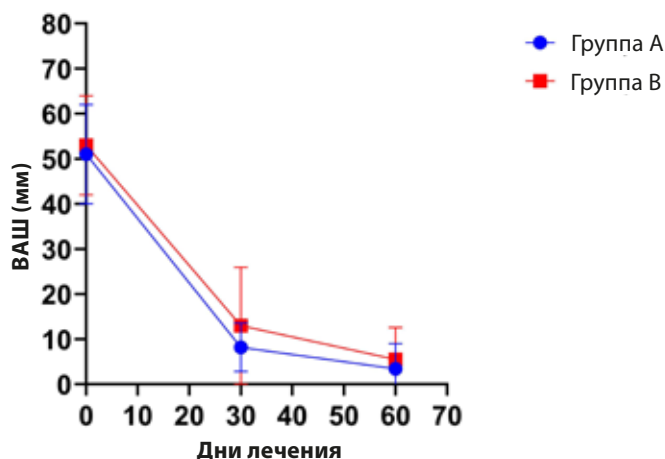


Рис. 2. Средние оценки боли по визуальной аналоговой шкале для групп лечения А и В.

**Примечания:** Участники в группе (А) получали лечение уридином, цитидином и витамином В<sub>12</sub>. Участники из группы (В) получали лечение витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.

**Сокращения:** ВАШ — визуальная аналоговая шкала; В2 — визит 2 (через 30 дней лечения); В3 — визит 3 (через 60 дней лечения).

Во время визита 3 средние оценки по ВАШ в группе А дополнительно снизились до 3,4 мм ± 5,6 (95 % ДИ: 2,7, 4,0), в группе А со средним различием по сравнению с данными до лечения 48,1 (95 % ДИ: 46,3, 49,9) и 5,5 ± 7,1 (95 % ДИ: 4,7, 6,4), в группе В со средним различием по сравнению с данными до лечения 47,1 (95 % ДИ: 45,2, 49,0). Снижение оценки по ВАШ по сравнению с данными до лечения во время визита 3 было статистически значимым ( $P < 0,0001$ ) как в группе А, так и в группе В. Во время визита 3 среднее различие при сравнении снижения оценки по ВАШ со значениями до лечения было выше в группе А (-2,1; 95 % ДИ: -3,7, -0,6;  $P = 0,002$ ).

### РПП

Среднее РПП до лечения было 28,1 см (± 7,4; 95 % ДИ: 27,3, 28,9) в группе А и 27,3 см (± 7,5; 95 % ДИ: 26,5, 28,1) в группе В. У всех получавших лечение участников наступило улучшение ≥ 3 см на 3 визите по сравнению со значениями до лечения (табл. 3). Из-

менение РПП по сравнению со значениями до лечения было статистически значимым ( $P < 0,001$ ) в обеих группах через 30 дней (визит 2) и 60 дней (визит 3).

### Анкета Роланда-Морриса

Оценки по RMQ до лечения были 14,2 (± 3,6; 95 % ДИ: 13,8, 14,6) в группе А и 13,4 мм (± 3,8; 95 % ДИ: 13,0, 13,8). На 3-м визите 287 (98,9 %) пациентов в группе А и 265 (97,8 %) в группе В показали улучшение ≥ 5 баллов по анкете RMQ. Средние оценки во время визита 2 составили 2,3 балла (± 3,0; 95 % ДИ: 1,9, 2,6) в группе А со средним различием по сравнению с данными до лечения 11,9 (95 % ДИ: 11,3, 12,5) и 3,3 (± 3,8; 95 % ДИ: 2,9, 3,7) в группе В со средним различием по сравнению с данными до лечения 10,1 (95 % ДИ: 9,5, 10,8).

В обеих группах отмечено дополнительное улучшение во время визита 3, в группе А средняя оценка составила 0,9 ± 1,8 (95 % ДИ: 0,7, 1,1) а в группе В — 1,3 ± 2,3 (95 % ДИ: 1,1, 1,6). Среднее различие по сравнению со значениями до лечения во время визита 3 составило 12,8 баллов (95 % ДИ: 12,1, 13,6) в группе А и 12,1 (95 % ДИ: 11,4, 12,7) в группе В.

Улучшение оценок в каждой группе лечения было статистически значимым ( $P < 0,001$ ) во время визитов 2 и 3 по сравнению со значениями до лечения в обеих группах. При сравнении оценок между группами лечения обнаружено более выраженное уменьшение балла по RMQ в группе А во время визита 2 ( $P = 0,005$ ), но не визита 3 ( $P = 0,09$ ) по сравнению с оценками в группе В (рис. 3).

### Соблюдение рекомендаций по лечению

Данные о соблюдении рекомендаций по лечению были доступны для 589 пациентов во время визита 2, медиана составила 103,0 % для таблеток (95 % ДИ: 103,5–104,1) и 103,0 % для капсул (95 % ДИ: 103,3–103,8). Во время визита 3 медиана степени соблюдения рекомендаций (данные 558 пациентов) составила 100,0 % (95 % ДИ: 99,8–100,1) для таблеток и 100,0 % для капсул (95 % ДИ: 99,7–100).

Таблица 3. Изменения расстояния от пальцев до пола во время лечения (выборка с назначенным лечением)

Группа лечения / визиты исследования	Среднее расстояние (СО)	Среднее различие <sup>а</sup> (95 % ДИ)	Значение P <sup>б</sup>
Группа А (n = 289)			
До лечения	28,1 (7,4)		
Визит 2	17,4 (8,0)	10,7 (9,8, 11,7)	< 0,0001
Визит 3	13,5 (7,7)	14,6 (13,5, 15,8)	< 0,0001
Группа В (n = 269)			
До лечения	27,3 (7,5)		
Визит 2	14,5 (8,2)	12,8 (11,7, 13,9)	< 0,0001
Визит 3	9,6 (6,2)	7,7 (16,6, 18,9)	< 0,0001

**Примечания:** Группа А: участники, получавшие лечение уридином, цитидином и витамином В<sub>12</sub>. Группа В: участники, получавшие лечение витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.<sup>а</sup> — По сравнению с данными до лечения; <sup>б</sup> — Критерий множественных сравнений Тьюки.



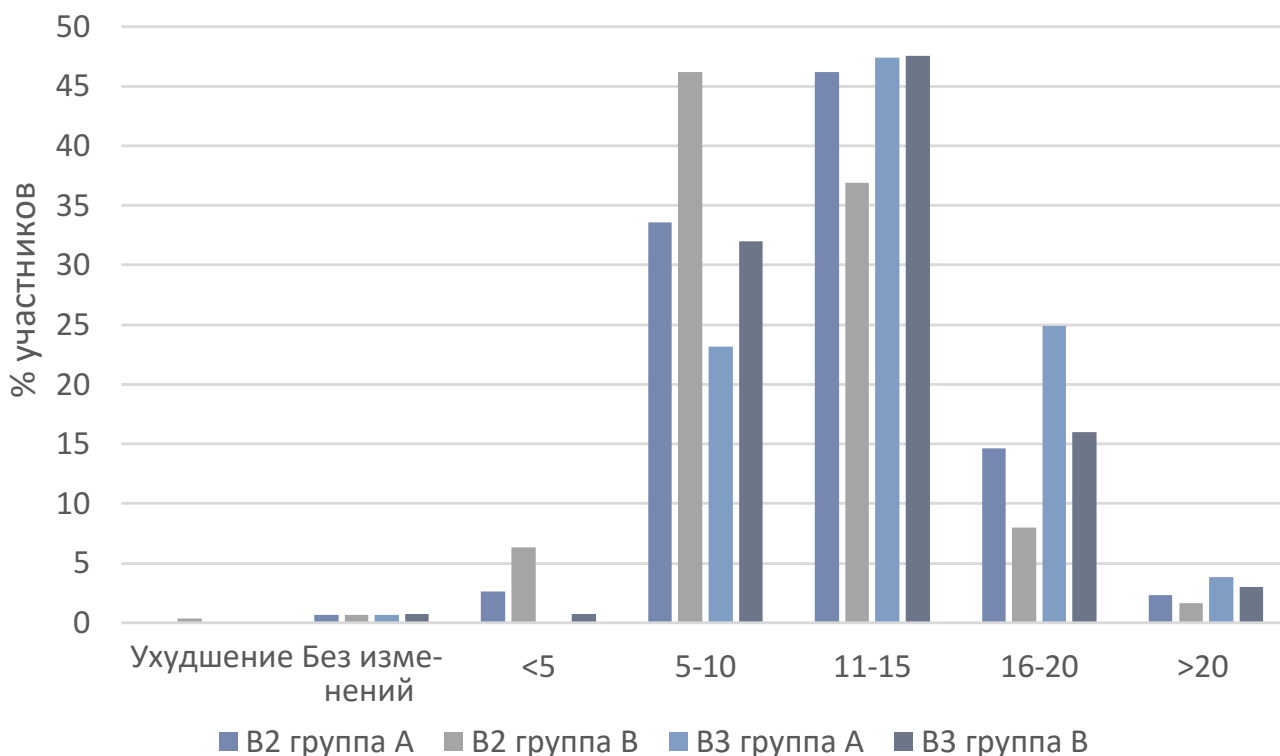


Рис. 3. Распределение изменения оценок по анкете RMQ во время визитов 2 и 3 по сравнению с исходными.

**Примечания:** график показывает процент участников в каждой группе лечения с ухудшением, без изменений и с улучшением (по категориям < 5, 5–10 баллов, 11–15 баллов, 16–20 баллов и > 20 баллов).

**Сокращения:** RMQ — анкета Роланда-Морриса; B2 — визит 2 (через 30 дней лечения); B3 — визит 3 (через 60 дней лечения).

### Общая оценка болезненного состояния пациента

Общие оценки до лечения были сравнимы между группами ( $\chi^2 = 2,9$ ;  $df = 3$ ;  $P = 0,96$ ). Во время визитов 2 и 3 эти оценки улучшились в обеих группах ( $P < 0,0001$ ) без статистически значимого различия между группами в проценте пациентов с улучшением ( $P = 0,06$  во время визита 2 и  $P = 0,54$  во время визита 3).

### Оценка общего состояния терапевтом

Оценки общего состояния терапевтом до лечения были сравнимы между группами ( $P = 0,72$ ). Во время визитов 2 и 3 эти оценки улучшились в обеих группах ( $P < 0,0001$ ) без статистически значимого различия между группами в проценте пациентов с улучшением ( $P = 0,06$  во время визита 2 и  $P = 0,54$  во время визита 3).

### Оценка общей эффективности и переносимости лечения исследователями

Общая оценка эффективности и переносимости была сравнима исследователем в двух группах лечения. В целом, большинство исследователей оценили эффективность как хорошую или очень хорошую: 94 % в группе А и 90 % в группе В ( $P = 0,36$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Здесь мы описываем первое сравнительное исследование сочетания нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub> в сравнении с комбинацией витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> при 60-дневном курсе лечения у пациентов с БПО. Две схемы лечения были сравнимы по безопасности (основная конечная точка исследования) при оценке по частоте НЯ между субъектами, получавшими лечение. Однако число НЯ на субъекта было значительно выше среди пациентов, получавших сочетание витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, и только в группе, получавшей комбинацию витаминов В, были случаи прекращения лечения из-за НЯ. О серьезных НЯ за период лечения не сообщалось.

В предыдущих исследованиях данных комбинаций в меньших выборках использовались более короткие периоды лечения до 30 дней [9–13], однако более длительный период в настоящем исследовании, по-видимому, не привел к учащению НЯ. При сравнении результатов настоящего исследования с результатами Goldberg и соавт. общая частота НЯ среди 200 субъектов, получавших нуклеотид + витамин В<sub>12</sub> в течение 30 дней, составила 19 %, тогда как общая частота НЯ у субъектов, получавших такое же лечение в настоящем исследовании в течение 60 дней, составила 24 % ( $P = 0,49$ ) [13].

НЯ, наблюдавшиеся во время лечения, согласовались с известными показателями безопасности обеих схем лечения, без ранее неописанных НЯ, связанных с лечением, на протяжении периода лечения в обеих группах. Желудочно-кишечные НЯ были самыми распространенными в обеих группах лечения, что согласуется с описанным набором НЯ в предыдущих исследованиях этих комбинаций. Известные побочные явления витамина В<sub>12</sub> включают аллергические реакции гиперчувствительности с кожными высыпаниями, сыпью и зудом, также описаны гипокалиемия, лихорадка, озноб, приливы крови, головокружение, тошнота и тремор [17, 18]. Ранее описанные побочные явления тиамин включают изменения кожи (изменение цвета, крапивница, зуд), гипергидроз, беспокойство и желудочно-кишечные симптомы (особенно тошноту). Известные побочные явления пиридоксина включают желудочно-кишечные симптомы, онемение и покалывание, головную боль, сонливость и повреждения чувствительных нервов (после длительного применения высоких доз) [18].

В одном исследовании у субъектов в обеих группах лечения отмечено значимое улучшение всех показателей БПО по сравнению с состоянием до лечения. Оценки боли по ВАШ значительно снизились после 30 дней лечения в обеих группах, при этом в группе А снижение оценки было более выраженным, чем в группе В, хотя это различие между группами отсутствовало через 60 дней лечения. Снижение интенсивности боли по оценке по ВАШ, наблюдавшееся при визите 2, сохранилось при визите 3, с дальнейшим значительным снижением оценок по ВАШ при визите 3. При оценке по RMQ на протяжении периода лечения отмечено значительное улучшение функции, с более выраженным снижением балльной оценки у пациентов, получавших сочетание нуклеотидов + витамина В<sub>12</sub>. Положительное влияние на подвижность (РПП) через 30 дней лечения сохранилось и усилилось через 60 дней в обеих группах лечения. Это же наблюдалось для интенсивности боли, оценок по ВАШ и RMQ. Общие оценки пациентом и исследователем также значительно улучшились на протяжении периода лечения. Эти наблюдения говорят в пользу продолжения лечения в течение 60 дней при БПО.

Применение нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub> при БПО и других болезненных нарушениях было предметом постоянных исследований, и предыдущие исследования дали обнадеживающие результаты [10, 13, 19]. У пациентов с компрессионной невралгией, связанной с дегенеративными ортопедическими изменениями тазобедренных суставов и позвоночника, лечение комбинацией нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub>

привело к значительному облегчению боли и улучшению функции [10]. В исследовании, в котором оценивалось применение сочетания нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub> у пациентов с алкогольной полинейропатией, описано снижение боли и улучшение двигательной координации после внутримышечного введения комбинации в течение 6 дней с последующим приемом внутрь в течение 30 дней [11]. В предыдущем исследовании периферических нейропатий, включая БПО, такое же сочетание нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub>, как в настоящем исследовании, показало себя лучше монотерапии витамином В<sub>12</sub> для облегчения боли при оценке с помощью 100 мм ВАШ на протяжении 30 дней лечения [13].

Хотя пиримидиновые нуклеотиды цитидин и уридин не обладают прямым обезболивающим или противовоспалительным действием, они способствуют облегчению симптомов при нарушениях периферической нервной системы, что показано доклиническими исследованиями с экспериментальным повреждением нервов. В экспериментах на животных, в которых вызывали травму с размождением тканей, введение нуклеотидов ускорило восстановление аксонов и миелиновых оболочек при регенерации нервов и мышечных волокон с повышением скорости проведения по нервам [20–22]. Результаты дальнейших доклинических исследований показали повышение скорости проведения по нервам, увеличение числа белковых нейрофиламентов, повышение площади поверхности и толщины миелина аксонов и концентрации фосфолипидов фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембранах нервных клеток после введения нуклеотидов [23]. Позднее Chavushyan и соавт. описали усиленные реакции возбуждения и торможения у крыс после разможенной травмы седалищного нерва, получавших комбинацию нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub>, аналогичную применявшейся в настоящем исследовании, с восстановлением двигательной и чувствительной функции до уровня, сравнимого с неповрежденными конечностями после 30 дней лечения [24].

Путь реутилизации — один из путей, по которому нуклеотиды (пурин и пиримидин) синтезируются из промежуточных продуктов в пути деградации нуклеотидов. Цитидин (ЦМФ) и уридин (УТФ) поглощаются клетками, и цитидин деаминируется до уридина. Уридин фосфорилируется с образованием урациловых нуклеотидов под действием уридинкиназы, монофосфаткиназы — специфической в отношении уридинмонофосфата (УМФ), ЦМФ и дЦМФ — и неспецифической нуклеозиддифосфокиназы. УТФ, синтезированный в пути реутилизации, может предпочтительно использоваться для синтеза РНК в клеточных ядрах и способствовать поступлению

свободного УТФ в цитозоль вместе с синтезом УТФ de novo. Свободный УТФ может запасаться в гранулах или высвободиться для воздействия на пиридиновые рецепторы клеточной поверхности [24].

Механизмы, лежащие в основе терапевтического действия уридина и цитидина, по-видимому, обусловлены влиянием нуклеотидов на рецепторы пурина Р2Y1 и Р2Y2, которые, в свою очередь, опосредуют индуцированное нуклеотидами возбуждение чувствительных нейронов посредством ингибирования потенциал-зависимых калиевых каналов семейства Kv7 посредством повышения концентрации внеклеточного Ca<sup>2+</sup>, а также активируют ванилоидные рецепторы TRPV1 в ганглиях дорсальных корешков посредством активации протеинкиназы С [26]. Дополнительно показано, что пуриновые нуклеотиды индуцируют активацию постсинаптических адренергических рецепторов α1AR, участвующих в регуляции синаптической передачи, пластичности и двигательной активности [27].

В обоих предыдущих исследованиях сочетания нуклеотидов и витамина В<sub>12</sub> и монотерапии витамином В<sub>12</sub> в качестве контроля в контрольной группе описано облегчение боли и улучшение функции [10, 13], что подчеркивает важность В<sub>12</sub> в составе. В исследовании монотерапии витамином В<sub>12</sub> для внутримышечных инъекций при БПО у пациентов с люмбаго, вызванным механическими причинами или раздражением, Мауго и соавт. сообщили, что после 2-недельного периода лечения, состоявшего из инъекций витамина В<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг раз в сутки, отмечено значительное снижение боли и нетрудоспособности со статистически значимым отличием от контрольной группы, получавшей плацебо [28]. Витамин В<sub>12</sub> также показал клиническую эффективность при лечении диабетической нейропатии, в частности, снижение боли, перестезии, соматосенсорных и автономных симптомов, а также повышение скорости проведения [29–31].

В нервной системе витамин В<sub>12</sub> играет необходимую роль в синтезе миелина, метаболизме нервов и регенерации нейронов. Доклинические исследования на крысах показали, что витамин В<sub>12</sub> влияет на ноцицепцию и болевую реакцию с ускорением восстановления составного потенциала действия мышцы и зависимым от дозы снижением тактильной аллодинии [32–34]. Предложенные механизмы действия витамина В<sub>12</sub> для облегчения боли включают: стимуляцию регенерации и/или ремиелинизации нервов за счет накопления экзогенного В<sub>12</sub> [28]; избирательную блокаду проведения по чувствительным нервам [35], стимуляцию синтеза белка, необходимого для регенерации нервов за счет активации генной транскрипции [36].

Витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> относятся к семейству нейротропных витаминов В и играют важные роли в поддержании функции нервной системы; их недостаточность может привести к нарушениям периферической нервной системы [37]. Кроме того, данные доклинических и клинических исследований показали, что сочетание этих витаминов эффективно для лечения нейропатической боли и симптомов нейропатических состояний даже в отсутствие недостаточности этих витаминов В [14, 37].

Сильные стороны этого исследования заключаются, главным образом, в его длительности 60 дней, большом числе пациентов и оценок, выполненных в контексте БПО. Учитывая более благоприятные показатели безопасности и то, что в группе нуклеотидов + витамина В<sub>12</sub> не было случаев отмены лечения из-за НЯ, сравнительные клинические исследования этой комбинации при других типах периферических нейропатий также могут представлять интерес, так как при таких состояниях курсы лечения терапевтическими дозами витаминов В часто продолжают 60 дней или больше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя в группе В процент субъектов с НЯ был выше, это различие не достигло статистической значимости. Однако > 60 % общего числа НЯ возникло в группе В, и в этой группе был выше процент субъектов с двумя или более НЯ во время лечения, и НЯ, приведшие к прекращению лечения, возникли только в группе комбинации витаминов В. Снижение интенсивности боли (ВАШ) через 30 дней лечения было более выраженным в группе нуклеотидов + витамина В<sub>12</sub> и эквивалентным между группами через 60 дней лечения. В обеих группах наблюдалось повышение эффективности по RMQ и РПП. Дополнительное облегчение боли, улучшение подвижности и функции, наблюдавшееся во время последнего визита в ходе исследования, говорит в пользу продолжения лечения БПО в течение 60 дней.

## Литература

1. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98 (3):405–428. doi:10.1016/j.mcna.2014.01.003
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:769–781. doi:10.1016/j.berh.2010.10.002
3. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ.* 2006;332:1430–1434. doi:10.1136/bmj.332.7555.1430
4. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2017;389(10070):736–747. doi:10.1016/S0140-6736(16)30970-9
5. Chou R. Low Back Pain. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):ITC6–1. doi:10.7326/0003-4819-160-11-201406030-01006
6. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98(4):777–789. doi:10.1016/j.mcna.2014.03.005
7. Steenstra JA, Verbeek JH, Heymans MW, et al. Prognostic factors for duration of sick leave in patients sick listed with acute low back pain: a systematic review of the literature. *Occup Environ Med.* 2005;62 (12):851–860.

8. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):480–492. doi:10.7326/M16-2458
9. Mibielli MA, Diamante B, Cohen JC, et al. Safety and efficacy of a B-vitamin combination in the treatment of osteoarthritis-related pain. *Rev Bras Med.* 2007;64(1/2):36–41.
10. Goldberg H, Scussel AR Jr, Cohen JC, et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. *Rev Bras Med.* 2009;66(11):380–385.
11. Nunes CP, Scussel AB Jr, Goldberg H, et al. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. *Res Neurol.* 2013;16.
12. Mibielli MA, Nunes CP, Scussel AB Jr, et al. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *PST.* 2014;2(1):6–10.
13. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397–404.
14. Hakim M, Kurniani N, Pinzon R, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci.* 2018;9(1):32–39. doi:10.3126/ajms.v9i1.18510
15. Nusbaum L, Natour J, Ferraz M, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(2):203–210. doi:10.1590/S0100-879X2001000200007
16. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine.* 1983;8(2):141–144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004
17. Uhl W, Nolting A, Golor G, et al. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol.* 2006;44(sup1):17–28. doi:10.1080/15563650600811755
18. Brayfield A, Ed. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 39th ed. London: Pharmaceutical Press; 2017.
19. Serra JP, Veciana MG, Bordas LB. Efectos terapeuticos de una asociacion de C.M.P., U.T.P., y vitamina B12 en cincuenta casos de neuropatias perifericas. *N Engl J Med.* 1972;VI(64):1–7.
20. Wattig B, Heydenreich F, Schalow G, et al. Nucleotide beschleunigen die nerve regeneration. *Z Klin Med.* 1991;46:1371–1373.
21. Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. *Arzneimittel-Forschung.* 1992;42(II):1075–1078.
22. Wattig B, Schalow G, Madauss M, et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem.* 1992;(Suppl-Band XLII; S):333–339.
23. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in the gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res.* 2006;1088:83–92. doi:10.1016/j.brainres.2006.03.019
24. Chavushyan VA, Gevorgyan LR, Simonyan KV. Assessment of the efficacy of nucleotide therapy after sciatic nerve injury. *Neurosci Behav Physiol.* 2015;45(7):820–828. doi:10.1007/s11055-015-0149-x
25. Anderson CM, Parkinson FE. Potential signalling roles for UTP and UDP: sources, regulation and release of uracil nucleotides. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(10):387–392. doi:10.1016/S0165-6147(97)01106-1
26. Yousuf A, Klinger F, Schicker K, Boehm S. Nucleotides control the excitability of sensory neurons via two P2Y receptors and a bifurcated signaling cascade. *Pain.* 2011;15(8):1899–1908. doi:10.1016/j.pain.2011.04.016
27. Mukherjee C, Lejkowitz RJ. Desensitization of beta-adrenergic receptors by beta-adrenergic agonists in a cell-free system: resensitization by guanosine 5'-(beta gamma-imino) triphosphate and other purine nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73(5):1494–1498. doi:10.1073/pnas.73.5.1494
28. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4:53–58.
29. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med.* 1999;38(6):472–475. doi:10.2169/internalmedicine.38.472
30. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A. Methylcobalamin in chronic diabetic neuropathy. A double-blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials J.* 1986;23:130–140.
31. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:105–111.
32. Wantanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122:140–143. doi:10.1016/0022-510X(94)90290-9
33. Granados-Soto V, Sánchez-Ramírez G, la Torre MR, et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:92–94.
34. Mixcoatl-Zecuatl T, Quinonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL, et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008;30(6):1–11. doi:10.1358/mf.2008.30.6.1254247
35. Takeshige C, Ando Y, Ando M. Effects of vitamin B12 and aldosterone on the conduction of sensory and motor nerve impulse. *Vitamins.* 1971;44:272–282.
36. Pfohl-Leszakowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry.* 1991;30:8045–8051. doi:10.1021/bi00246a024
37. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MOB. Vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2019;00:1–9.





## Нейроспан ФОРТЕ

новая жизнь  
поврежденным  
нервам



## ОСТЕОНОРМ® BALANCE

движение  
без скованности  
и боли

новинка 2022

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

RU.77.99.11.003.R.001820.05.21 от 27.05.2021

ООО «Квадрат-С», 115230, РФ, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ  
Нагатино-Садовники, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 10, этаж 2, помещ. 223

# Возможный рост распространенности нейропатической боли после пандемии COVID-19

*Реферативный перевод*

**Источник:** PAIN Reports 6 (2021) e884, <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000884>

**Nadine Attal<sup>a</sup>, Valeria Martinez<sup>a, b, c</sup>, Didier Bouhassira<sup>a, b</sup>**

<sup>a</sup> INSERM U 987, CETD, Hospital Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, Франция,

<sup>b</sup> Université Versailles Saint Quentin, Versailles, Франция,

<sup>c</sup> Department of Anesthesiology and Pain Unit, Hospital Raymond Poincaré, APHP, Garches, Франция

## 1. ВВЕДЕНИЕ

По данным на 30 октября 2020 г., коронавирусной инфекцией (называемой COVID-19) заразилось более 40 млн человек во всем мире, и она стала причиной 1,1 млн смертей (Всемирная Организация Здравоохранения). Хотя COVID-19 чаще всего проявляется острыми респираторными симптомами, одним из наиболее распространенных симптомов является боль [11]. Чаще всего это головная боль, боль в суставах и мышечная боль, особенно в острой фазе [15, 66], как и при других вирусных инфекциях, таких как сезонный грипп или грипп А (H1N1) [33]. Также сообщалось, что при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2), у пациентов с хронической болью симптомы часто усиливаются, что может быть связано с различными факторами, включая негативные социальные факторы, прекращение лечения или ограничение доступа к лечению и тревога по поводу последствий для здоровья [11, 29]. Описаны психологические последствия COVID-19 и социальной изоляции для пациентов с хронической болью и последствия для терапии [13, 15–17, 27, 29, 31, 59].

И наоборот, намного меньше известно о риске новых долговременных симптомов после COVID-19, которые иногда называют «долгим ковидом», «затяжным ковидом» или затянувшимися проявлениями [35, 43, 54], и которые часто включают хроническую боль [11]. Сообщается, что хроническая боль может возникать в ответ на психологические стрессовые факторы, саму вирусную инфекцию или как послед-

ствие поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ), и может быть региональной или распространенной [11]. Однако характерной особенностью COVID-19 является то, что часто он вызывает периферические или центральные неврологические осложнения, либо за счет непосредственного проникновения в нервную систему, либо посредством иммунных реакций на вирус [24, 26, 42, 67]. Таким образом, мы полагаем, что, кроме психологического стресса, у некоторых пациентов с хронической нейропатической болью, болевших SARS-CoV-2, разовьются более тяжелые неврологические осложнения, усилятся нейропатическая боль или ухудшится их неврологическое заболевание. У других пациентов индуцированная COVID-19 нейропатическая боль может возникнуть из-за неврологических осложнений.

До настоящего времени риск усиления или появления *de novo* нейропатической боли после COVID-19 и потенциальные особенности боли, связанной с COVID-19, в сравнении с другими вирусными инфекциями не изучался. В этом обзоре оценивался риск неврологических повреждений после вирусных инфекций, не относящихся к SARS-CoV-2, и потенциальный риск нейропатической боли после COVID-19.

## 2. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

### 2.1. Природа неврологических осложнений

Вирусные инфекции могут напрямую влиять на периферическую или центральную нервную систему (ЦНС) или вызывать поствирусный иммунный

синдром. Наиболее распространенные периферические повреждения, ответственные за нейропатическую боль, включают острую или хроническую полинейропатию, острый полирадикулоневрит (синдром Гийена-Барре [СГБ]), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию или ганглиопатию. В частности, известна связь СГБ и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии с большим числом возбудителей вирусных заболеваний, включая коронавирусы, вирус Эпштейна-Барра, ВИЧ, вирус гепатита, цитомегаловирус, вирус гриппа А и вирус Зика [53]. Повреждения ЦНС, ответственные за нейропатическую боль после вирусных инфекций, включают поперечный миелит, энцефаломиелит и инсульт.

## 2.2. Вирусные инфекции, чаще всего вызывающие неврологические осложнения

### 2.2.1. ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС

Постгерпетическая невралгия (ПГН) — наиболее подробно описанный тип нейропатической боли после вирусной инфекции; она развивается после опоясывающего герпеса, вызванного вирусом ветряной оспы (*varicella zoster virus*; VZV) (табл. 1). Первичная инфекция обычно проявляется как ветряная оспа, после чего VZV переходит в латентную форму в ганглиях черепно-мозговых нервов, ганглиях дорсальных корешков и автономных ганглиях. По мере возрастного ослабления клеточного иммунитета вирус может реактивироваться в одном или, реже, в нескольких ганглиях, вызывая опоясывающий герпес, который характеризуется сыпью и распределением по дерматомам [22]. ПГН развивается в течение 3 месяцев после опоясывающего герпеса и представляет собой наиболее распространенное и тяжелое осложнение герпесвирусной инфекции; ее распространенность в течение года после опоясывающего герпеса оценивается как 6–10 % [28]. Основными факторами риска ПГН после опоясывающего герпеса являются выраженность острой боли, пожилой возраст, большая тяжесть инфекции, продромальная боль и поражение глаз [7, 20, 28, 51]. Боль обычно нейропатическая и чаще всего описывается как жгучая и приступообразная, почти всегда сопровождающаяся тяжелой аллодинией [7]. Она может быть разрушительной в категориях качества жизни, особенно у пожилых [7]. Лечение сложное и обычно сходно с лечением других нейропатических болевых синдромов [19], однако найдено 2 эффективных вакцины для профилактики опоясывающего герпеса и ПГН [21].

### 2.2.2. ВИЧ

Еще один распространенный вирус, который может инфицировать периферическую нервную систему — ВИЧ. Он вызывает главным образом сенсорные

полинейропатии [52]. Механизмы нейропатии включают взаимодействие между вирусными белками и нервными волокнами, а косвенные механизмы — опосредованную вирусом активацию глии и инфильтрацию ганглиев дорсальных корешков макрофагами [9]. Нейропатическая боль была первым четко описанным хроническим болевым синдромом, непосредственно связанным с ВИЧ [39] или его лечением, особенно более старыми противоретровирусными препаратами [52]. Часто ее описывают как жгучую и связанную с механической аллодинией в нижних конечностях с характерным дистальным распределением [12, 52]. Сейчас отмечается тенденция к снижению распространенности болезненной полинейропатии при ВИЧ, тогда как другие типы хронической боли, включая распространенную боль, встречаются у пациентов с ВИЧ все чаще, и до 50 % страдает от хронической боли в какой-то период своей жизни [39]. Ее лечение сходно с лечением других состояний с нейропатической болью.

### 2.2.3. ЭНТЕРОВИРУСЫ

Определенные энтеровирусы, в частности, энтеровирус D68, который чаще всего вызывает респираторные заболевания, недавно начали рассматривать в качестве основной причины острого вялого миелита. Эпидемические пики острого вялого

**Таблица 1. Механизмы нейропатической боли у пациентов с вирусными инфекциями**

Вирус, чаще всего ответственный за неврологические повреждения	Неврологическое повреждение
Опоясывающий герпес	Повреждение чувствительных ганглиев (ответственно за постгерпетическую невралгию) Миелит
ВИЧ	Болезненная чувствительная полинейропатия Миелит
Энтеровирусы	Миелит
Полиовирусы	Постполиосиндром
HTLV1	Миелит
Зика	Синдром Гийена-Барре
Чикунгунья	Миелит
Прочие вирусы*	Синдром Гийена-Барре
COVID-19	Синдром Гийера-Барре Миелит Инсульт Энцефалит

\* Например, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, грипп А, коронавирусы и гепатит.



миелита наблюдались, в частности, в США каждые 2 года с 2012 г., что совпадало с пиками передачи энтеровируса, и причинная связь очень вероятна [34]. В дополнение к двигательным нарушениям, распространенные симптомы при клиническом обследовании включают боли в конечностях в трети случаев (в когорте из 238 последовательных пациентов), что, вероятнее всего, соответствует нейропатической боли [34]. Долговременный исход считается в целом благоприятным, однако возможны двигательные последствия, и у 2 из 8 детей с острым поперечным миелитом описана хроническая боль спустя 1 год [44].

#### 2.2.4. ПОЛИОВИРУСЫ

Полиовирусы, вызывающие полиомиелит, искоренены в большинстве частей мира благодаря обширной вакцинации, однако по-прежнему распространены в странах Африки, Южной Америки и Азии. Заболевание вызывает постоянный паралич в каждом 200-м случае инфекции. До 60–80 % людей также страдает от хронических симптомов после полиомиелита. Они включают мышечную слабость, боли в мышцах, боли в суставах, а также (реже) нейропатическую боль [30], и часто их называют постполиомиелитным синдромом. Боль чаще встречается у женщин и у более молодых пациентов, чем у пожилых [65]. Постполиомиелитный синдром может быть обусловлен выработкой воспалительных цитокинов в ЦНС и особенно трудно поддается лечению [65]. Возможно, что в определенных популяциях пациентов, в том числе испытывающих боли, могут быть эффективны иммуноглобулины [23].

#### 2.2.5. ТРОПНЫЕ ВИРУСЫ

Вирус Чикунгунья (CHIKV) представляет собой альфавирус, передающийся москитами, эндемичный в нескольких странах Африки, Южной и Юго-Восточной Азии и Карибского бассейна. Обычно у пациентов развивается лихорадка и сыпь, и до 60 % из них страдает от хронической боли, в частности, остеоартрита [14]. Однако, возможны неврологические симптомы, в частности, заболевание ЦНС. Таким образом, миелит описан у 22 % пациентов в крупномасштабном проспективном исследовании в Бразилии [8]. Неврологические осложнения инфекции Чикунгунья могут быть ответственны за нейропатическую боль [6, 14]. Систематическое единовременное исследование, проведенное в Реюньоне в 2010 г., выявило нейропатическую боль у 19 % из 104 последовательных пациентов с CHIKV. Боль с нейропатическими особенностями локализовалась главным образом в верхних или нижних конечностях и была связана с более агрессивной клинической картиной,

более сильным влиянием на качество жизни и более сложным медикаментозным лечением [14].

Зика — еще один тропический вирус, высокоэндемичный в Бразилии, который может быть связан с широким спектром неврологических симптомов [8]. Вирус Зика чаще вызывает заболевание периферической нервной системы по сравнению с вирусом Чикунгунья, в частности, СГБ (61 % пациентов в крупномасштабном проспективном исследовании) [8].

Человеческий Т-лимфотропный вирус 1 типа (HTLV-1) обычно вызывает миелопатию / тропический спастический парапарез (HAM/TSP). Хроническая боль, в том числе нейропатическая, встречается часто, однако часто ей не уделяют должного внимания [32]; в бразильских когортах она описана в до 53 % случаев [49]. По-видимому, нейропатическая боль чаще встречается у пациентов-носителей человеческого Т-лимфотропного вируса 1 типа [55].

### 2.3. Прочие коронавирусы и неврологические осложнения

Сходно с SARS-CoV-2, другие менее распространенные коронавирусы, в том числе возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома 1 (SARS-CoV-1) с 8000 подтвержденными случаями в мире с 2002 по 2003 гг. и Ближневосточного респираторного коронавирусного синдрома (MERS CoV) с общим числом подтвержденных случаев 2500 в мире с 2012 г., вызывают неврологические осложнения в тяжелых случаях [60]. Они включают сердечно-сосудистые патологии и ишемические инсульты, энцефалит, тогда как при SARS-CoV-1 описаны редкие случаи нейропатий, миелопатий и СГБ [60]. Однако после таких инфекций не описано случаев хронической боли, возможно, из-за того, что вспышки были ограниченными по времени и числу случаев.

## 3. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПАТИЕЙ

С момента возникновения пандемии во Франции в конце января 2020 г. мы наблюдали за 50 пациентами с хронической нейропатической болью, вызванной повреждениями периферической нервной системы (например, ПГН, хроническая болезненная радикулопатия, диабетическая болезненная нейропатия, боль в результате повреждения спинного мозга и постинсультная боль), после заболевания SARS-CoV-2. Хотя у большинства этих пациентов (кроме 1, умершего от респираторных осложнений COVID-19) инфекция протекала не тяжело и не требовала госпитализации, все они жаловались на ухудшение симптомов нейропатической боли как минимум на несколько недель. Очевидно, что усиление нейропатической боли имеет несколько объяснений,



включая психологические факторы [11]. Однако, учитывая тропность COVID-19 в нервной системе, мы предполагаем, что нейротоксические последствия этого вируса могут быть усилены на фоне существующих неврологических повреждений. Следует отметить, что недавно был описан случай тяжелого поражения глаз в результате опоясывающего герпеса и ПГН как осложнение инфекции COVID-19 у 49-летней женщины [62]. Предположительно, сопутствующая инфекция COVID-19 повысила риск устойчивой нейропатической боли у этой пациентки.

#### **4. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ COVID-19**

Нейропатическая боль может быть косвенным последствием COVID-19 после лечения в ОИТ или быть вызвана самим SARS-CoV-2.

##### **4.1. Хроническая нейропатическая боль после лечения в ОИТ у пациентов с COVID-19**

Распространенность устойчивой боли после лечения в ОИТ оценивается от 28 до 77 % [40]. Устойчивая боль после лечения в ОИТ у пациентов с COVID-19 включает мышечную боль, связанную с контрактурами суставов / атрофией мышц, или боль в результате миопатии тяжелого заболевания или полинейропатии [25]. Определенные процедуры, использующиеся для лечения тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, также могут индуцировать повреждения тканей / нервов. В частности, повреждения периферических нервов, связанные с положением на животе для улучшения оксигенации при лечении острого респираторного дистресс-синдрома, описаны у 14,4 % выживших пациентов с COVID-19, выписанных для реабилитации [41]. Кроме того, эти пациенты провели много времени в лежачем положении, когда им вводили нервно-мышечные блокаторы, что могло повысить их чувствительность к повреждениям нервов. Другие потенциальные причины нейропатической боли после лечения в ОИТ включают осложнения травматичных процедур, таких как установка плевральных дренажей или трахеотомия.

##### **4.2. Хроническая нейропатическая боль в результате инфекции COVID-19**

Еще одним потенциальным механизмом нейропатической боли после COVID-19 является прямое или косвенное воздействие вируса на нервную систему. Известно, что человеческие коронавирусы могут инфицировать периферическую или ЦНС по различным механизмам, включая секрецию цитокинов, циркуляцию вируса в крови или прямое проникновение в обонятельный эпителий [67]. Невроло-

гические осложнения COVID-19 описаны в основном в когортных исследованиях или систематических обзорах, начиная с первых описаний в Китае [18, 24, 26, 42, 48, 66, 67]. Во время острой фазы они часто проявляются как головная боль, головокружение, боли в мышцах, атаксия и нарушения обоняния / вкуса (потеря обоняния и вкуса) [18, 24, 26, 42, 48, 66, 67]. Эти острые неврологические осложнения также описаны после других вирусных инфекций. Однако, несмотря на то, что ряд вирусов, включая вирусы гриппа, также проникает в организм через обонятельную луковицу, расстройство обоняния и вкуса особенно характерны для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [1]. Также описаны более тяжелые осложнения, особенно у стационарных пациентов; они включают непосредственные последствия для нервной системы, такие как инсульт, менингит / энцефалит и аутоиммунные нарушения, в частности, СГБ и острый диссеминированный энцефалит. Важно, что многие из этих неврологических осложнений связаны с риском нейропатической боли, в особенности, инсульт, миелит и СГБ. В ранних сериях случаев сообщается, что до 2,3 % госпитализированных пациентов с COVID-19 страдает от предположительно нейропатической боли [42], однако возможно, что ее распространенность недооценена, так как хорошо известно, что хроническая нейропатическая боль может появиться спустя месяцы после повреждения нервной системы [12].

##### **4.2.1. ПОСТИНСУЛЬТНАЯ БОЛЬ**

Описаны случаи острого ишемического инсульта у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, хотя у госпитализированных пациентов риск представляется низким (0,9 % по данным недавнего крупного мета-анализа) [58]. Это может быть обусловлено синдромом свертывания, миокардитом или васкулитом, индуцированным вирусом. Инсульт может индуцировать длительную нейропатическую боль у 7–8 % пациентов в течение 1 года [36]. Нейропатическая постинсультная боль может быть результатом центральной дезингибиции, сенситизации или изменений в таламусе, и особенно трудно поддается лечению [36].

##### **4.2.2. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С МИЕЛИТОМ**

Острый поперечный миелит описан в нескольких случаях COVID-19 и может быть обусловлен иммунным осложнением или непосредственно проникновением вируса [3, 10, 56, 63]. Возможно, что миелит ответственен за центральную нейропатическую боль на том же уровне или ниже, как в большинстве случаев повреждения спинного мозга. В одном опубликованном случае COVID-19 у пациентки описана

интенсивная хроническая жгучая боль в области, иннервируемой спинномозговыми нервами разных уровней, возможно, в результате миелита [2].

#### 4.2.3. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С СГБ

На данный момент описаны множественные случаи СГБ у пациентов с COVID-19, в частности, в Великобритании, Италии и Китае [50]. В большинстве случаев симптомы возникли в течение нескольких дней после развития инфекции COVID-19. Однако в отличие от типичного СГБ, большинство пациентов были пожилыми и не имели сопутствующих респираторных осложнений. В нескольких опубликованных случаях СГБ был выявлен через 2-3 недели после развития инфекции и после выздоровления [4, 57], и ему не обязательно предшествовали респираторные симптомы или лихорадка. Такая картина соответствует классической картине постинфекции и наблюдается также при других вирусных инфекциях, таких как вирус Зика или другие коронавирусы, и дает основания предполагать аутоиммунную реакцию. Таким образом, до настоящего времени наиболее распространенным симптомом после СГБ, индуцированного COVID-19, являются боли в мышцах [50]. Однако СГБ часто вызывает острую нейропатическую боль, главным образом за счет нарушения мелких ноцицептивных волокон [45], и в тяжелых случаях также описана хроническая нейропатическая боль.

### 5. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Нейропатическую боль следует отличать от других причин боли, индуцированной COVID-19, так как она сложнее поддается лечению [19, 47]. Хотя традиционные анальгетики неэффективны и не рекомендуются, ряд пациентов с нейропатической болью, особенно пожилые, принимают их по назначению или самостоятельно, особенно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [46]. Вызывались многочисленные опасения по поводу применения НПВП для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, однако недавние крупномасштабные обзоры показывают, что их применение не связано со значительным повышением смертности, госпитализаций или необходимости лечения в ОИТ [38]. Основой терапии нейропатической боли являются габапентиноиды (габапентин и прегабалин), антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или трициклические антидепрессанты), трамадол и местные средства (пластыри с лидокаином, пластыри с высокой концентрацией капсаицина или ботулинический токсин А при периферической нейропатической боли), тогда как в устойчивых случаях можно рассмотреть

сильнодействующие опиоиды [19, 47]. Однако в целом терапевтическая эффективность этих препаратов умеренная [19, 47]. Также можно предложить нефармакологические методы лечения, в том числе инвазивные и неинвазивные техники нейростимуляции (чрескожная электростимуляция нерва, транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция спинного мозга и др.), хотя для получения веских доказательств их эффективности по-прежнему нужны соответствующие крупномасштабные контролируемые исследования [47]. У описанной пациентки с COVID-19, которая жаловалась на интенсивную жгучую боль, симптомы поддавались лечению габапентином [2].

### 6. РЕЗЮМЕ / БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Учитывая значимость неврологических осложнений COVID-19, мы прогнозируем, что у ряда пациентов, инфицированных COVID-19, разовьется нейропатическая боль в течение нескольких недель или месяцев, либо у пациентов, у которых уже есть нейропатическая боль, наступит ухудшение неврологических осложнений или боли. На данный момент у нас нет последовательных данных о распространенности и клинических особенностях нейропатической боли у пациентов с COVID-19. Также возможно,

#### **Комментарий главного редактора**

Анализ результатов международных исследований применения габапентина (Нейронтин®) у пациентов с нейропатической болью демонстрирует достоверную клиническую эффективность и высокий профиль безопасности препарата при постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулопатии, боли при спинальной травме и комплексном регионарном болевом синдроме. В российской клинической практике оригинальный габапентин (Нейронтин®) уже в течение почти двух десятилетий служит надежным практическим инструментом управления нейропатической болью различной этиологии. Это единственный габапентиноид на российском рынке, который выпускается в капсулах в дозе 300 мг и в виде делимых таблеток с риской в дозе 600 мг для удобства титрации и индивидуального подбора терапии для каждого пациента. При длительных курсах терапии это является преимуществом, способствуя высокой приверженности к терапии. На фоне роста распространенности нейропатической боли после пандемии COVID-19 можно рекомендовать Нейронтин® к более широкому терапевтическому применению для эффективного обезболивания у пациентов с болевым синдромом нейропатического генеза после перенесенной коронавирусной инфекции.

что пациенты с менее тяжелым течением COVID-19 страдают от хронической нейропатической боли. Нам необходимы проспективные когортные исследования таких пациентов, так как нейропатическая боль может сильно сказаться на качестве жизни и, следовательно, ее необходимо выявить как можно скорее для надлежащего лечения.

#### Литература

1. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1621–31.
2. Aksan F, Nelson EA, Swedish KA. A COVID-19 patient with intense burning pain. *J Neurovirol* 2020;26:800–1.
3. AlKetbi R, AlNuaimi D, AIMulla M, AlTalai N, Samir M, Kumar N, AlBastaki U. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: a case report and MRI findings. *Radiol Case Rep* 2020;15:1591–5.
4. Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barre´ syndrome. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1652–4.
5. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, Glaser A, Elsayegh D. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020;87:115–19.
6. Bank AM, Batra A, Colorado RA, Lyons JL. Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection. *J Neurovirol* 2016;22:125–8.
7. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, Rabaud C, Rogeaux O, Strady C. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *PAIN* 2012;153: 342–9.
8. Brito Ferreira ML, Militaˆo de Albuquerque MFP, de Brito CAA, de Oliveira Franc, a RF, Porto Moreira AJ, de Morais Machado Mˆl, da Paz Melo R, Medialdea-Carrera R, Dornelas Mesquita S, Lopes Santos M, Mehta R, Ramos E Silva R, Leonhard SE, Ellul M, Rosala-Hallas A, Burnside G, Turtle L, Griffiths MJ, Jacobs BC, Bhojak M, Willison HJ, Pena LJ, Pardo CA, Ximenes RAA, Martelli CMT, Brown DWG, Cordeiro MT, Lant S, Solomon T. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2020;19:826–39.
9. Cherry CL, Wadley AL, Kamerman PR. Painful HIV-associated sensory neuropathy. *Pain Manag* 2012;2:543–52.
10. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2020;13:e236720.
11. Clauw DJ, Haˆuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *PAIN* 2020;161:1694–7.
12. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
13. Coluzzi F, Marinangeli F, Pergolizzi J. Managing chronic pain patients at the time of COVID-19 pandemic. *Minerva Anestesiol* 2020;86:797–9.
14. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis* 2010;10:31.
15. Drozˆdzˆal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Majewski P, Rotter J, Kotfis K. COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection- molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci* 2020;10:465.
16. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams ACC. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *PAIN* 2020;161:889–93.
17. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi JV, Gharibo C. Pain management during the COVID-19 pandemic. *Pain Ther* 2020;1–14.
18. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767–83.
19. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaˆaˆ M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
20. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, Langan SM. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *PAIN* 2016;157:30–54.
21. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD008858.
22. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gildea D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PG, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15016.
23. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjoˆberg J, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:493–500.
24. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Faifi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268–70.
25. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:60.
26. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell* 2020;183:16–27.e1.
27. Javed S, Hung J, Huh BK. Impact of COVID-19 on chronic pain patients: a pain physician’s perspective. *Pain Manag* 2020;10:275–7.
28. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014;371:1526–33.
29. Karos K, McParland JL, Bunzli S, Devan H, Hirsh A, Kapos FP, Keogh E, Moore D, Tracy LM, Ash-ton-James CE. The social threats of COVID-19 for people with chronic pain. *PAIN* 2020;161:2229–35.
30. Kay L, Nielsen NM, Wanscher B, Jennum P. Neurological symptoms in Danes with a history of poliomyelitis: lifelong follow-up of late symptoms, their association with initial symptoms of polio, and presence of postpolio syndrome. *Eur Neurol* 2018;80:295–303.
31. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth* 2020;125:436–40.
32. Kemp HI, Rice ASC, Adonis A, Davies NWS, Taylor GP. Human T lymphotropic virus-a neglected cause of chronic pain? *PAIN* 2018;159:1433–7.
33. Khandaker G, Dierig A, Rashid H, King C, Heron L, Booy R. Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5:148–56.
34. Kidd S, Lopez AS, Konopka-Anstadt JL, Nix WA, Routh JA, Oberste MS. Enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis, United States, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:e201630.
35. Kingstone T, Taylor AK, O’Donnell CA, Atherton H, Blane DN, Chew-Graham CA. Finding the “right” GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open* 2020;15:4.
36. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:857–68.
37. Li Hi Shing S, Chipika RH, Finegan E, Murray D, Hardiman O, Bede P. Post-polio syndrome: more than just a lower motor neuron disease. *Front Neurol* 2019;10:773.
38. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, Stovring H, Johansen NB, Brun NC, Hallas J, Pottegard A. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: a Danish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2020;17:e1003308.
39. Madden VJ, Parker R, Goodin BR. Chronic pain in people with HIV: a common comorbidity and threat to quality of life. *Pain Manag* 2020;10:253–60.
40. Maˆkinen OJ, Baˆcklund ME, Lisanantti J, Peltomaa M, Karlsson S, Kalliomaˆki ML. Persistent pain in intensive care survivors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2020;125:149–58.
41. Malik GR, Wolfe AR, Soriano R, Rydberg L, Wolfe LF, Deshmukh S, Ko JH, Nussbaum RP, Dreyer SD, Jayabalan P, Walter JM, Franz CK. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth* 2020;125:e478–e480.
42. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90.
43. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature* 2020;585:339–41.
44. Martin JA, Messacar K, Yang ML, Maloney JA, Lindwall J, Carry T, Kenyon P, Sillau SH, Oleszek J, Tyler KL, Dominguez SR, Schreiner TL. Outcomes of Colorado children with acute flaccid myelitis at 1 year. *Neurology* 2017;89:129–37.
45. Martinez V, Fletcher D, Martin F, Orlikowski D, Sharshar T, Chauvin M, Bouhassira D, Attal N. Small fibre impairment predicts neuropathic pain in Guillain-Barre´ syndrome. *PAIN* 2010;151:53–60.
46. Meisinger C, Bongaerts BWC, Heier M, Amann U, Kowall B, Herder C, Rˆuckert-Eheberg JM, Rathmann W, Ziegler D. Neuropathic pain is not adequately treated in the older general population: results from the KORA F4 survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:806–14.
47. Moisset X, Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:325–52, Vg.
48. Moro E, Priori A, Beghi E, Helbok R, Campiglio L, Bassetti CL, Bianchi E, Maia LF, Ozturk S, Cavallieri F, Zedde M, Sellner J, Bereczki D, Rakusa M, Di Liberto G, Sauerbier A, Pisani A, Macerollo A, Sofietti R, Taba P, Crean M, Twardzik A, Oreja-Guevara C, Bodini B, Jenkins TM, von Oertzen TJ; EAN core COVID-19 Task Force. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol* 2020;27:1727–37.

49. Netto EC, Brites C. Characteristics of chronic pain and its impact on quality of life of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain* 2011;27:131–5.
50. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020;41:3039–56.
51. Petersen KL, Rowbotham MC. Natural history of sensory function after herpes zoster. *PAIN* 2010;150:83–92.
52. Phillips TJ, Brown M, Ramirez JD, Perkins J, Woldeamanuel YW, Williams AC, Orengo C, Bennett DL, Bodi I, Cox S, Maier C, Krumova EK, Rice AS. Sensory, psychological, and metabolic dysfunction in HIV-associated peripheral neuropathy: a cross-sectional deep profiling study. *PAIN* 2014;155:1846–60.
53. Rodríguez Y, Vatti N, Ramírez-Santana C, Chang C, Mancera-Páez O, Gershwin ME, Anaya JM. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *J Autoimmun* 2019;102:8–37.
54. Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 "long haulers" stump experts. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.17709 [Epub ahead of print].
55. San-Martin DL, Santos DN, Baptista AF; Pain Study Group. Pain prevalence, characteristics and associated factors in human T-cell lymphotropic virus type 1 infected patients: a systematic review of the literature. *Braz J Infect Dis* 2016;20:592–8.
56. Sarma D, Billello LA. A case report of acute transverse myelitis following novel coronavirus infection. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2020;4:321–3.
57. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain-Barre' syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: a case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25:204–7.
58. Shahjouei S, Naderi S, Li J, Khan A, Chaudhary D, Farahmand G, Male S, Griessenauer C, SabraM, Mondello S, Cernigliaro A, Khodadadi F, Dev A, Goyal N, Ranji-Burachaloo S, Olulana O, Avula V, Ebrahimzadeh SA, Alizada O, Hanci MM, Ghorbani A, Vaghefi Far A, Ranta A, Punter M, Ramezani M, Ostadrahimi N, Tsigvoulis G, Fragkou PC, Nowrouzi-Sohrabi P, Karofylakis E, Tsiodras S, Neshin Aghayari Sheikh S, Saberi A, Niemela M, Rezaei Jahromi B, Mowla A, Mashayekhi M, Bavarsad Shahripour R, Sajedi SA, Ghorbani M, Kia A, Rahimian N, Abedi V, Zand R. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: a multinational study. *EBioMedicine* 2020;59:102939.
59. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, Wegener J, Curtis K, Cohen SP, Narouze S. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia* 2020;75:935–44.
60. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;417:117085.
61. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezaezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Med* 2020;1–7. doi: 10.1007/s11547-020-01295-8.
62. Shors AR. Herpes zoster and severe acute herpetic neuralgia as a complication of COVID-19 infection. *JAAD Case Rep* 2020;6:656–7.
63. Valiuddin H, Skwirsk B, Paz-Arabo P. Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: a Case-Report. *Brain Behav Immun Health* 2020;5:100091.
64. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol* 2015;235:277–87.
65. Werhagen L, Borg K. Analysis of long-standing nociceptive and neuropathic pain in patients with post-polio syndrome. *J Neurol* 2010;257:1027–31.
66. Xiong W, Mu J, Guo J, Lu L, Liu D, Luo J, Li N, Liu J, Yang D, Gao H, Zhang Y, Lin M, Shen S, Zhang H, Chen L, Wang G, Luo F, Li W, Chen S, He L, Sander JW, Zhou D. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology* 2020;95:e1479–87.
67. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020;77:1018–27.



# Хондроитина сульфат оказывает антиноцицептивное и нейропротективное действие при нейропатической боли, вызванной хронической компрессией, у крыс за счет повышения концентрации противовоспалительных молекул и снижения окислительного стресса

*Реферативный перевод*

**Источник:** International Journal of Health Sciences Vol. 15, Issue 5 (September — October 2021)

**Olutayo Folajimi Olaseinde, Bamidele Victor Owoyele**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Нейропатическая боль (НБ) — хроническое состояние, возникающее в результате повреждения соматосенсорной системы [1]. Связанные с ней симптомы включают гипералгезию и аллодинию. Несмотря на огромные достижения в методах лечения НБ, эффективное лечение пациентов с этим инвалидирующим состоянием остается сложным [2]. Таким образом, необходимо изучить эффективные и безопасные варианты лечения НБ.

Накопленные данные показывают роль реакционноспособных соединений кислорода (РСК) и воспалительных цитокинов в прогрессировании НБ [3]. Повреждение нервов стимулирует высвобождение посредников воспаления, таких как фактор некроза

опухоли (ФНО) —  $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ) —  $1\beta$  [4]. Также сообщается, что при НБ активируется ядерный фактор (NF) —  $\kappa B$ , играющий значительную роль в воспалительном процессе [5]. Блокада воспалительных цитокинов облегчает гипералгезию и аллодинию, вызванные повреждением нерва.

Традиционные способы лечения НБ приносят ограниченную пользу и обладают несколькими побочными эффектами, в том числе атаксия, потеря веса, расстройства настроения и невнятная речь, что препятствует правильному соблюдению режима лечения и снижает эффективность снижения боли [6]. Таким образом, исследователи ищут альтернативные методы с меньшими побочными явлениями. Моделирование НБ при помощи хронической ком-

прессионной травмы (ХКТ) широко применяется для определения эффективности потенциальных препаратов для облегчения НБ. ХКТ относительно просто индуцировать, и она вызывает повышенную болевую чувствительность, которая устойчива, стабильна и длится не менее 1 месяца после инициации [7]. В одной работе сообщается, что ХКТ вызывает активацию иммунных клеток, а также выработку некоторых посредников воспаления [8]. Эти посредники воспаления играют ключевые роли в прогрессировании нейропатии [9]. В исследованиях сообщается о взаимосвязи между содержанием ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с нейропатией [10]. Таким образом, исследование эффектов провоспалительных и противовоспалительных посредников, а также антиоксидантов, при лечении в экспериментах с моделированием ХКТ может сыграть ключевую роль в изучении патологической физиологии НБ. Такие исследования могут дать информацию о новых мишенях для обезболивающих препаратов [11].

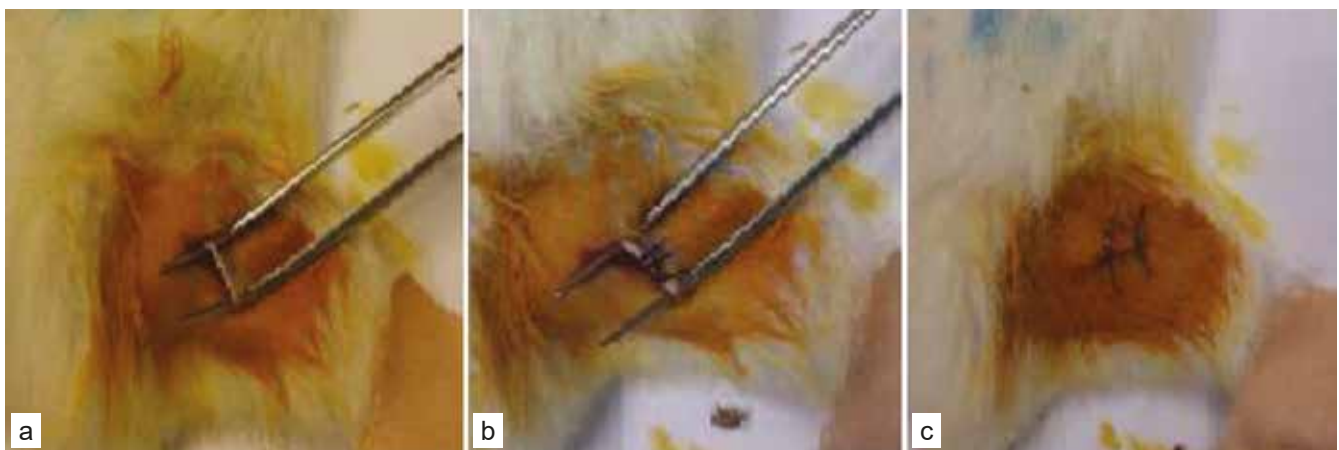
Хондроитина сульфат (ХС), член семейства галактозаминогликанов (ГалАГ), применяется как медленно действующий симптоматический препарат для лечения остеоартрита в связи со своими хондропротективными и противовоспалительными свойствами [12]. ГалАГ обладают широким спектром биологической активности, значимой с медицинской точки зрения, включая рост и дифференциацию клеток [12–15]. В связи с большим количеством значимых биологических эффектов ГалАГ многие исследователи в настоящее время изучают их. Механизм облегчения боли под действием ХС не до конца ясен. Хотя Nemoto и соавт. [16] при помощи частичного лигирования седалищного нерва (ЧЛСН) у мышей показали, что антиноцицептивное действие ХС обусловлено подавлением фосфорилирования р38 MAPK в спинном мозге и активацией А $\beta$ -волокон.

В настоящем исследовании оценивалось, эффективен ли ХС против НБ, индуцированной ХКТ, путем оценки поведения, характерного для боли, биохимических и гистологических параметров. Результаты этого исследования могут быть полезны для разработки эффективного лечения на основе ХС для лечения НБ.

## ПЛАН ЭКСПЕРИМЕНТА

Животных распределяли на 6 групп ( $n = 5$  крыс на группу): (1) Контрольная группа без лигирования: крысам в этой группе вводили физиологический раствор (12 мл/кг внутрь) вместо активного препарата. (2) Группа имитации процедуры: крысам этой группы делали разрез кожи и нижележащих тканей и ушивали без лигирования нерва. Животным вводили физиологический раствор (12 мг/кг внутрь) вместо препарата. (3) Группа ХКТ: у крыс индуцировали повреждение седалищного нерва путем хронического сдавливания и вводили физиологический раствор. (4) Группа ХС1: животным накладывали лигатуру и вводили низкую дозу ХС (600 мг/кг внутрь). (5) Группа ХС2: животным накладывали лигатуру и вводили высокую дозу ХС (900 мг/кг внутрь). (6) Группа ИМИ: животным накладывали лигатуру и вводили имипрамин (10 мг/кг внутрь) в качестве стандарта.

Для вызывания хронической боли у крыс моделировали нейропатию путем ХКТ на основе хорошо описанной модели [18]. Крысам вводили пентобарбитал натрия для наркоза (90 мг/кг в/б) и сбрасывали шерсть в нижней части спины. Выбриту область дезинфицировали 70 % изопропиловым спиртом и раствором йода. Делали разрез на коже правой задней конечности и обнажали седалищные нервы под бедренной мышцей (рис. 1а). На седалищные нервы накладывали четыре лигатуры для сдавливания нерва с промежутком 1 мм (рис. 1б). Кожу животных из контрольной группы с имитацией процедуры (ИП) и бедренную мышцу надрезали для обнажения



**Рисунок 1.** Индукция хронической компрессионной травмы: (а) обнаженный седалищный нерв, (б) лигированный правый седалищный нерв, (с) шов на коже правой задней конечности.

седалищных нервов, но не лигировали нерв. Затем кожу ушивали хромированным кетгутом 4,0 (рис. 1с). Контрольным крысам без лигатур разрез не делали [19]. Оценку гиперчувствительности к боли проводили за 2 дня до ХКТ и на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й дни после ХКТ во всех группах.

Порог ноцицепции до индукции (До-И или Исх.) оценивали (за 2 дня до ХКТ) при помощи нити фон Фрея, чтобы определить исходный порог, порог ноцицепции после индукции (После-И) оценивали через 3 дня после ХКТ и затем на 10, 17 и 24 дни после начала введения препарата.

Оценки поведения, указывающего на НБ, состояли из трех тестов: механическая аллодиния, термическая гипералгезия и холодовая аллодиния. Проводился специальный гистологический анализ [25] на основании следующих параметров: анализ, компоненты нерва, такие как эпиневрий, периневрий и эндоневрий, а также нервные волокна, наличие воспалительных инфильтратов, Шванновские клетки, фибробласты и кровеносные сосуды. В седалищном нерве определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы (КАТ) и малонового диальдегида (МДА). Проводили также определение оксида азота и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в головном мозге. Активность кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) и СРБ в сыворотке определяли в гомогенате

ткани мозга с помощью набора реактивов производства Bioassay Technology Laboratory (Шанхай, Китай). ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B-p65 в сыворотке определяли с помощью набора для ИФА производства Elabscience (США).

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные поведенческих тестов анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с использованием множественных апостериорных сравнений Тьюки. Для сравнения между разными группами биомаркеров использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным критерием Тьюки с использованием программы Graph Pad Prism 8.  $P < 0,05$  считали статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка механической аллодинии и температурной гипералгезии

В таблице 1 показано значимое ( $P < 0,0004$ ) различие болевого порога при механическом воздействии на конечность с противоположной процедуре стороны в контрольной группе без лигирования (КБЛ) ( $16,83 \pm 0,33$  в сравнении с  $14,00 \pm 0,76$ ) и группе ИП ( $16,17 \pm 0,33$  в сравнении с  $14,00 \pm 0,76$ ) по сравнению с крысами после ХКТ. В табл. 2 показано значимое

**Таблица 1. ХС обращал аллодинию противоположной конечности.**

	КБЛ	ИП	ЛК	ХС1	ХС2	ИМИ
Исх.	$16,8 \pm 0,3$	$16,2 \pm 0,3$	$17,0 \pm 0,2$	$16,5 \pm 0$	$17,0 \pm 0,2$	$16,5 \pm 0,3$
День 3	$16,8 \pm 0,3$	$16,2 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,8^*$	$14,3 \pm 0,7$	$14,0 \pm 0,9^*$	$14,2 \pm 1,1$
День 10	$16,3 \pm 0,3$	$16,2 \pm 0,6$	$13,3 \pm 0,9^*\#$	$13,3 \pm 1,1^*\#$	$15,3 \pm 0,8$	$13,3 \pm 1,3^*\#$
День 17	$15,6 \pm 0,4$	$15,8 \pm 0,4$	$12,6 \pm 0,7^*\#$	$15,3 \pm 0,8$	$16,0 \pm 0,3^\dagger$	$12,3 \pm 0,9^*\#$
День 24	$16,8 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,3$	$12,3 \pm 0,3^*\#$	$16,7 \pm 0,3^\dagger$	$17,2 \pm 0,2^\dagger$	$13,0 \pm 1,2^*\#$

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки.  $^*\#^\dagger P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ. #=ИП,  $^\dagger$ =ЛК. Исх.: исходный порог. ХС — хондроитина сульфат.

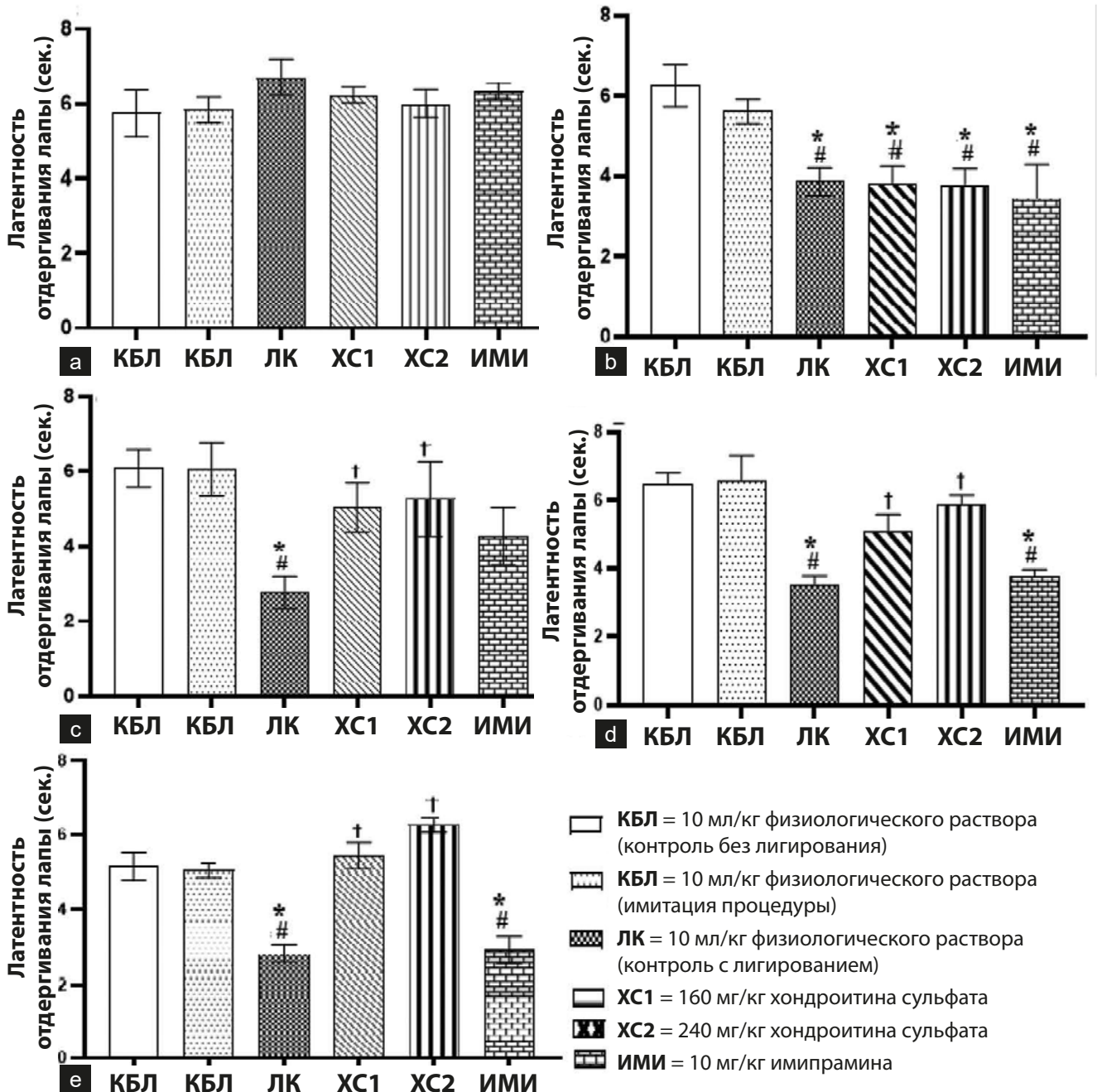
**Таблица 2. ХС обращал аллодинию конечности со стороны проведения процедуры.**

	КБЛ	ИП	ЛК	ХС1	ХС2	ИМИ
Исх.	$16,7 \pm 0,4$	$16,3 \pm 0,3$	$17,0 \pm 0,2$	$16,3 \pm 0,2$	$16,7 \pm 0,5$	$16,3 \pm 0,2$
День 3	$16,7 \pm 0,4$	$16,0 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,7^{**}$	$13,0 \pm 0,7^{**}$	$12,5 \pm 0,7^{**}$	$13,0 \pm 0,6^{**}$
День 10	$16,3 \pm 0,2$	$16,0 \pm 0,6$	$12,0 \pm 0,9^{**}$	$12,3 \pm 0,7^*\#$	$13,8 \pm 0,6^*$	$13,0 \pm 0,7^{**}$
День 17	$15,8 \pm 0,3$	$15,5 \pm 0,4$	$12,0 \pm 0,8^{**}$	$15,0 \pm 0,9^\dagger$	$15,3 \pm 0,2^\dagger$	$12,5 \pm 0,8^{**}$
День 24	$16,7 \pm 0,4$	$15,0 \pm 0,4$	$11,7 \pm 0,4^{**}$	$15,8 \pm 0,7^\dagger$	$16,2 \pm 0,2^\dagger$	$12,5 \pm 0,8^{**}$

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки.  $^*\#^\dagger P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ. #=ИП,  $^\dagger$ =ЛК. Исх.: порог в исходный момент. ХС: Хондроитина сульфат.

( $P < 0.0001$ ) различие болевого порога при механическом воздействии на конечность с той же стороны, на которой проводилась процедура, в контрольной группе без лигирования (КБЛ) ( $16,67 \pm 0,40$  в сравнении с  $13,00 \pm 0,72$ ) и группе ИП ( $16,02 \pm 0,35$  в сравнении с  $13,00 \pm 0,72$ ) по сравнению с крысами после ХКТ. ХС в низкой дозе (ХС1) в значительной степени обращал механическую аллодинию противоположной конечности на 17 день после ХКТ ( $15,33 \pm 0,83$  в сравнении с  $12,67 \pm 0,70$ ) и 24 день после ХКТ

( $16,67 \pm 0,31$  в сравнении с  $12,33 \pm 0,31$ ), как показано в табл. 1А. Подобным образом, ХС в высокой дозе (ХС2) в значительной степени обращал механическую аллодинию конечности с противоположной стороны на 17 день после ХКТ ( $17,17 \pm 0,21$  в сравнении с  $12,33 \pm 0,31$ ) и 24 день после ХКТ ( $17 \pm 0,31$  в сравнении с  $12,33 \pm 0,31$ ), как показано в табл. 1А. Кроме того, ХС в низкой дозе (ХС1) в значительной степени обращал механическую аллодинию конечности с той же стороны, где проводилась процеду-



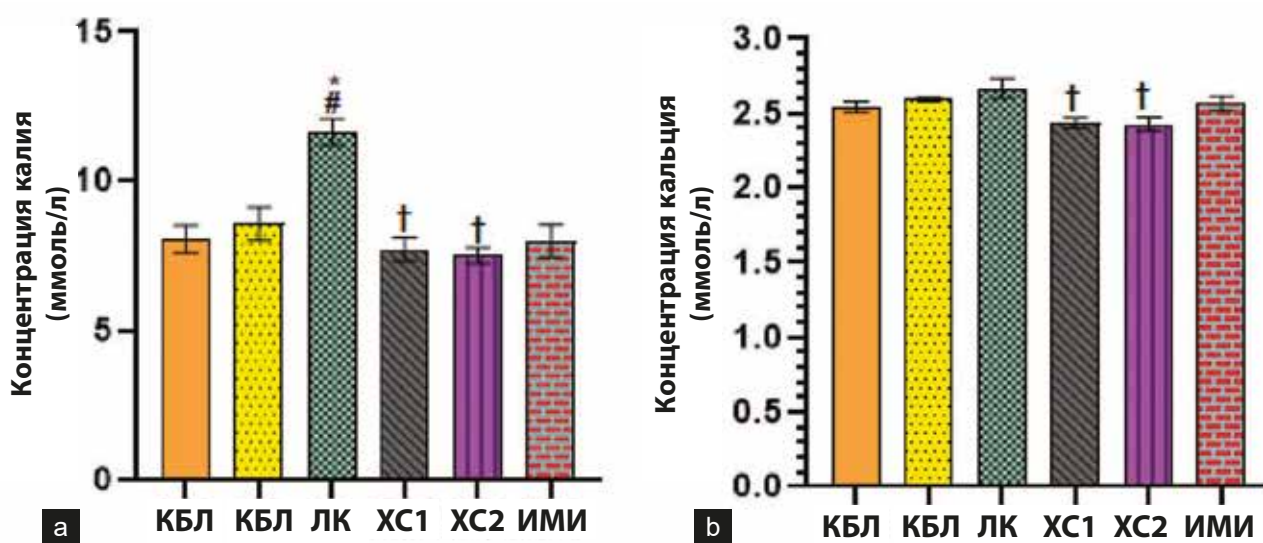
**Рисунок 2.** Хондроитина сульфат обращал температурную гипералгезию при нейропатической боли, индуцированной сдавливанием седалищного нерва. (а) Температурный тест до операции, (б) Температурный тест на 3 день после операции, (с) Температурный тест на 10 день после операции, (д) Температурный тест на 17 день после операции, (е) Температурный тест на 24 день после операции. Данные выражены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \*#† $P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*=КБЛ, #=ИП, †=ЛК.



ра, на 17 день после ХКТ ( $15,00 \pm 0,99$  и  $11,67 \pm 0,83$ ) и 24 день после ХКТ ( $15,83 \pm 0,67$  в сравнении с  $11,33 \pm 0,40$ ), как показано на рис. 2b. Подобным образом, ХС в высокой дозе (ХС2) в значительной степени обращал механическую аллодинию конечности с той же стороны на 17 день после ХКТ ( $15,33 \pm 0,17$  в сравнении с  $11,67 \pm 0,83$ ) и 24 день после ХКТ ( $16,17 \pm 0,21$  в сравнении с  $11,33 \pm 0,40$ ), как показано в табл. 1В. Введение имипрамина (10 мг/кг) не вызвало значимых различий в пороге отдергивания лапы по сравнению с группой ХКТ.

На рис. 3 показано, что применение ХС значительно ( $P < 0,0001$ ) снижало температурную гипералгезию, на что указывало повышение порога отдергивания лапы при температурном воздействии у крыс после ХКТ. Процедура моделирования ХКТ значительно повышала температурную гипералгезию, о чем свидетельствовало значительное ( $P < 0,0001$ ) снижение порога отдергивания лапы у крыс, перенесших ХКТ ( $3,85 \pm 0,34$  с), по сравнению с контролями без лигирования

(КБЛ) ( $6,26 \pm 0,52$  с) и группой ИП ( $5,61 \pm 0,30$  с) через 3 дня после лигирования (рис. 2). Значительное ( $P < 0,0001$ ) снижение порога отдергивания лапы при температурном воздействии в группе ХКТ было очевидно до 21 дня по сравнению с контрольными животными без лигирования и группой ИП (рис. 2). Значительное повышение латентности отдергивания лапы при температурном воздействии у крыс из группы ХС1 наблюдали на 10 день ( $5,03 \pm 0,67$  в сравнении с  $2,76 \pm 0,43$  с), 17 день ( $5,10 \pm 0,49$  в сравнении с  $3,51 \pm 0,26$  с) и 24 день ( $5,43 \pm 0,34$  в сравнении с  $2,80 \pm 0,23$  с) после ХКТ по сравнению с лигированными контрольными животными (ЛК). Кроме того, значительное повышение латентности отдергивания лапы при температурном воздействии у крыс из группы ХС2 наблюдали на 10 день ( $5,26 \pm 0,41$  в сравнении с  $2,76 \pm 0,43$  с), 17 день ( $5,90 \pm 0,25$  в сравнении с  $3,51 \pm 0,26$  с) и 24 день ( $6,26 \pm 0,20$  в сравнении с  $2,80 \pm 0,23$  с) после ХКТ по сравнению с лигированными контрольными животными (рис. 2a-с, соответственно).



- КБЛ** = 10 мл/кг физиологического раствора (контроль без лигирования)
- КБЛ** = 10 мл/кг физиологического раствора (имитация процедуры)
- ЛК** = 10 мл/кг физиологического раствора (контроль с лигированием)
- ХС1** = 160 мг/кг хондроитина сульфата
- ХС2** = 240 мг/кг хондроитина сульфата
- ИМИ** = 10 мг/кг имипрамина

**Рисунок 3:** Хондроитина сульфат обращал изменение концентрации калия (а) и кальция (b) в сыворотке крыс. Данные выражены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью однопараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \* $\#$ † $P < 0,05$ , значимо в сравнении \*КБЛ, #=ИП, †=ЛК.

### Оценка холодовой аллодинии

Введение ХС значительно ( $P < 0,0001$ ) ослабляло холодовую аллодинию на той же конечности у крыс, оценивавшуюся при помощи капли ацетона (табл. 4 и 6). Это было очевидно по снижению оценки реакции конечности с той же стороны, где проводилась процедура, в группе ХС1 на 17 день после ХКТ ( $0,83 \pm 0,48$  в сравнении с  $2,67 \pm 0,33^0$ ) и 24 день после ХКТ ( $1,00 \pm 0,37$  в сравнении с  $3,00 \pm 0,00^0$ ) (табл. 4) и частоте реакций конечности со стороны проведения процедуры на 17 день после ХКТ ( $23,33 \pm 15,85$  в сравнении с  $93,33 \pm 6,67\%$ ) и 24 день после ХКТ ( $20,00 \pm 7,30$  в сравнении с  $100,00 \pm 0,00\%$ ) (табл. 6). Это было очевидно по снижению оценки реакции конечности со стороны проведения процедуры в группе ХС0.67 на 17 день после ХКТ ( $0,67 \pm 0,21$  в сравнении с  $2,67 \pm 0,33^0$ ) и 24 день после ХКТ ( $1,00 \pm 0,49$  в сравнении с  $3,00 \pm 0,00^0$ ) (табл. 4) и частоте реакций конечности со стороны проведения процедуры на 17 день после ХКТ ( $13,33 \pm 4,22$  в сравнении с  $93,33 \pm 6,67\%$ ) и 24 день после ХКТ ( $20,00 \pm 16,33$  в сравнении с  $100,00 \pm 0,00\%$ ) (табл. 4). ХКТ приводила к холодовой аллодинии конечности со стороны проведения процедуры у крыс на 3 день после ХКТ по сравнению с контрольной группой без лигирования (КБЛ) и контрольной группой имитации процедуры (ИП). На это указывало снижение оценки реакции ( $2,17 \pm 0,48^0$ ) и частоты реакции

( $83,33 \pm 6,15\%$ ) на конечности с той же стороны в группе лигированных контрольных животных (ЛК) на 3 день после ХКТ по сравнению с оценкой реакции КБЛ ( $0,17 \pm 0,17^0$ ) и ИП ( $0,17 \pm 0,17^0$ ) и частотой реакции в КБЛ ( $3,33 \pm 3,33\%$ ) и ИП ( $3,33 \pm 3,33\%$ ) (табл. 4 и 6). Однако на противоположной конечности крыс после ХКТ не было обнаружено признаков холодовой аллодинии в сравнении с нелигированными контрольными животными и группой ИП (табл. 3 и 5).

### Влияние ХС на ионы калия и кальция

У крыс, перенесших лигирование, показано значительное ( $P < 0,0001$ ) ( $11,65 \pm 0,44$  ммоль/л) повышение концентрации ионов калия в сыворотке по сравнению с животными без лигирования ( $8,06 \pm 0,46$  ммоль/л) и группой ИП ( $8,57 \pm 0,55$  ммоль/л) (рис. 3а). Введение ХС1 и ХС2 значительно снижало концентрацию ионов калия ( $7,71 \pm 0,40$  ммоль/л и  $7,51 \pm 0,26$  ммоль/л, соответственно) в сыворотке крыс по сравнению с лигированной контрольной группой ( $11,65 \pm 0,44$  ммоль/л) (рис. 3а). Кроме того, у крыс, которым вводили имипрамин (10 мг/кг), также значительно ( $7,99 \pm 0,55$  ммоль/л) снизилась концентрация ионов калия в сыворотке по сравнению с лигированными контрольными крысами. Кроме того, концентрация ионов кальция у крыс из лигированной

**Таблица 3. Влияние ХС на оценку реакции лапы с противоположной стороны при тесте с каплей ацетона.**

	КБЛ	ИП	ЛК	ХС1	ХС2	IMI
Исх.	$0,17 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$0,17 \pm 0,2$	$0,16 \pm 0,2$	$0,16 \pm 0,2$
День 3	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0$	$0,8 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$
День 10	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,5$	$0,67 \pm 0,5$
День 17	$0,3 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0$	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0$
День 24	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0$	$0,5 \pm 0,2$	$0,16 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,5^{**}$

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \* $\# \dagger P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ, #=ИП. Исх.: порог в исходный момент. ХС: Хондроитина сульфат

**Таблица 4. Влияние ХС на оценку реакции лапы со стороны проведения процедуры при тесте с каплей ацетона.**

	КБЛ	ИП	ЛК	ХС1	ХС2	IMI
Исх.	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$
День 3	$0,17 \pm 0,2$	$0,17 \pm 0,2$	$2,17 \pm 0,5^{**}$	$2,5 \pm 0,2^{**}$	$2,7 \pm 0,2^{**}$	$2,7 \pm 0,2^{**}$
День 10	$0,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,26$	$2,5 \pm 0,3^{**}$	$1,7 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,3^{**}$	$1,8 \pm 0,3^*$
День 17	$0,17 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,3^{**}$	$0,8 \pm 0,4^\dagger$	$0,67 \pm 0,2^\dagger$	$2,3 \pm 0,5^{**}$
День 24	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0^{**}$	$1,0 \pm 0,4^\dagger$	$0,67 \pm 0,5^\dagger$	$3 \pm 0^{**}$

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \* $\# \dagger P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ, #=ИП,  $\dagger$ =ЛК. Исх.: порог в исходный момент. ХС: Хондроитина сульфат.

контрольной группы ( $2,67 \pm 0,07$  ммоль/л) была значительно повышена по сравнению с группой ХС1 ( $2,44 \pm 0,03$  ммоль/л) и группой ХС2 ( $2,43 \pm 0,05$  ммоль/л) ( $P < 0,009$ ) (рис. 3б).

#### Влияние ХС на пероксидное окисление липидов

Концентрация МДА в гомогенате лигированного седалищного нерва повысилась ( $11,81 \pm 1,36$  мкМ) значительно ( $P < 0,0001$ ) по сравнению с животными без лигирования ( $5,13 \pm 0,62$  мкМ) и животными из группы ИП ( $5,44 \pm 0,38$  мкМ). У крыс в группах ХС1

и ХС2 показано значительное снижение ( $7,85 \pm 0,62$  и  $7,03 \pm 0,25$  мкМ, соответственно) концентрации МДА по сравнению с лигированными контрольными животными ( $11,81 \pm 1,36$  мкМ) в гомогенате седалищного нерва (рис. 4а).

#### Влияние ХС на антиоксидантные ферменты

Общая антиоксидантная способность (ОАС) сыворотки, а также активность КАТ и супероксиддисмутазы (СОД) в седалищном нерве значительно ( $P < 0,05$ ) повысилась у крыс, получавших

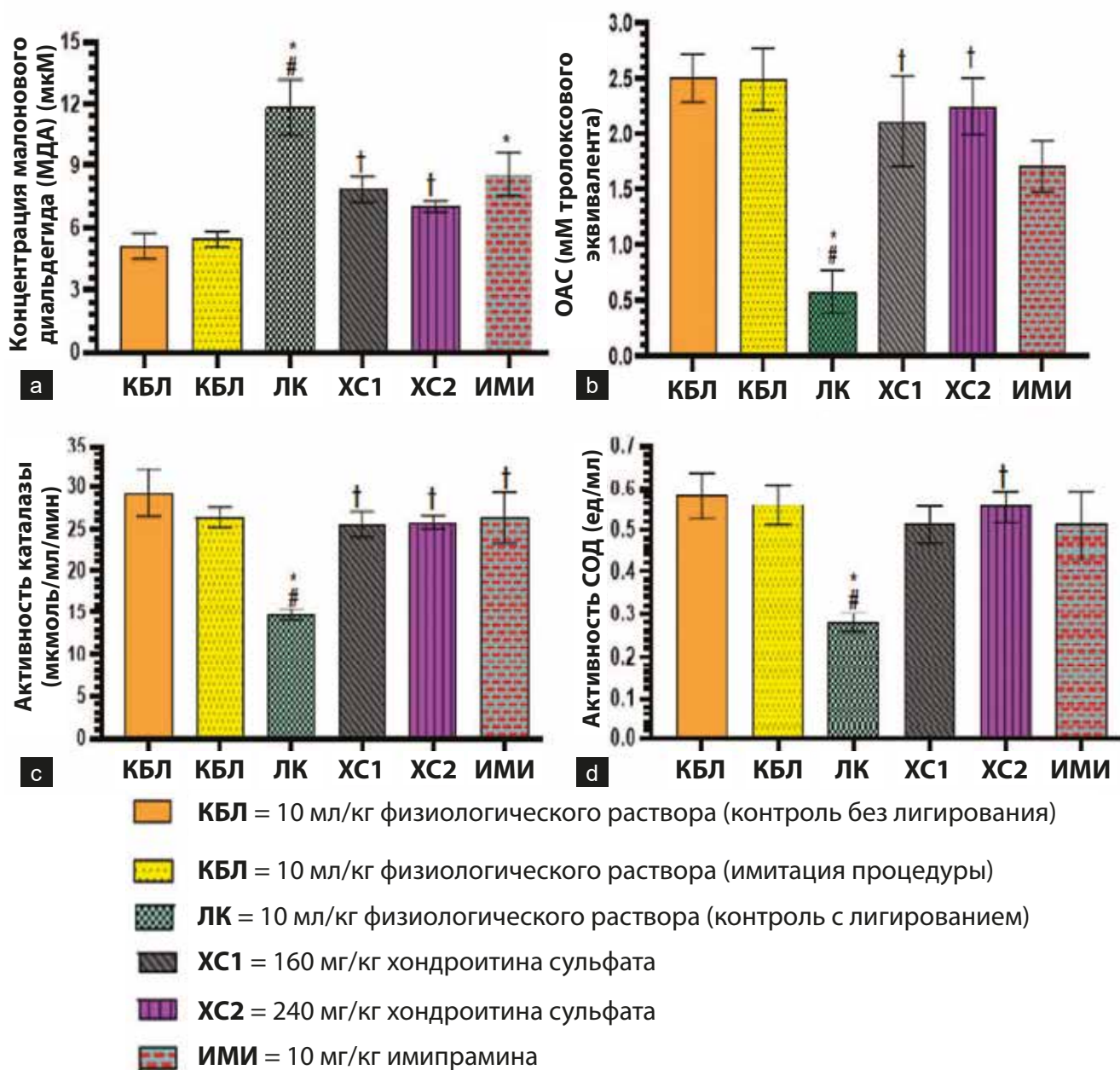


Рисунок 4. Хондроитина сульфат нормализовал пероксидное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов у крыс. (а) Концентрация МДА в седалищном нерве, (б) ОАС сыворотки, (в) Концентрация КАТ в седалищном нерве, (д) Концентрация СОД в седалищном нерве. Данные выражены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью однопараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \* $\#$ † $P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ, #=ИП, †=ЛК. КАТ: каталаза; СОД: супероксиддисмутаза; ОАС: общая антиоксидантная способность.

ХС (600 мг/кг и 900 мг/кг по сравнению с контрольными лигированными крысами (рис. 4b-d). ОАС в сыворотке лигированных контрольных крыс была значительно ( $P < 0,0004$ ) снижена ( $0,59 \pm 0,19$  мМ) по сравнению с нелигированными контрольными крысами ( $2,51 \pm 0,21$  мМ), ИП ( $2,50 \pm 0,28$  мМ) и крысами, получавшими ХС. У крыс, получавших ХС в низкой (ХС1) и высокой (ХС2) дозе, показано значительное повышение ( $P < 0,0004$ ) ОАС ( $2,12 \pm 0,41$  и  $2,25 \pm 0,26$  мМ) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $0,59 \pm 0,19$  мМ) (рис. 4b).

Активность КАТ в гомогенате лигированного седалищного нерва крыс из групп ХС1 и ХС2 ( $25,58 \pm 1,47$  и  $25,79 \pm 0,76$  мкмоль/мл/мин, соответственно) значительно повысилась ( $P < 0,005$ ) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $14,74 \pm 0,67$  мкмоль/мл/мин) (рис. 4с). Активность СОД в гомогенате лигированного седалищного нерва крыс, получавших ХС в дозе 900 мг/кг ( $0,56 \pm 0,04$  ед/мл) значительно повысилась ( $P < 0,003$ ) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $0,28 \pm 0,02$  ед/мл) (рис. 4d).

**Влияние ХС на С-реактивный белок и кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП)**

Концентрация СРБ и КГРП в сыворотке лигированных контрольных крыс значительно повысилась по сравнению с нелигированными и получавшими ХС крысами. Концентрация СРБ в сыворотке крыс из групп ХС1 и ХС2 ( $0,43 \pm 0,03$  нг/мл и  $0,39 \pm 0,03$  нг/мл соответственно) значительно снизилась ( $P < 0,0001$ ) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $0,61 \pm 0,03$  нг/мл) (рис. 5b).

У крыс, получавших имипраимид 10 мг/кг, показано значительное снижение концентрации СРБ ( $0,47 \pm 0,02$  нг/мл) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $0,61 \pm 0,03$  нг/мл). Концентрация КГРП в сыворотке крыс из группы ХС2 значительно снизилась ( $P < 0,0006$ ) ( $178,17 \pm 30,62$  пг/мл) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $310,01 \pm 16,28$  пг/мл) (рис. 5с).

**Влияние ХС на оксид азота и ЛДГ в головном мозге**

Концентрация оксида азота (NO) в гомогенатах головного мозга лигированных контрольных крыс была значительно ( $P < 0,0004$ ) снижена

**Таблица 5. Влияние ХС на частоту реакции лапы с противоположной стороны при тесте с каплей ацетона**

	КБЛ	ИП	ЛК	ХС1	ХС2	IMI
Исх.	6,7 ± 4,2	6,7 ± 4,2	6,7 ± 4,2	6,7 ± 4,2	6,7 ± 4,2	3,3 ± 3,3
День 3	6,7 ± 4,2	13,3 ± 6,7	36,7 ± 12,0*	50,0 ± 4,50**	40,0 ± 10,3*	30,0 ± 14,4
День 10	6,7 ± 4,2	10,5 ± 4,5	20,0 ± 5,2	13,3 ± 6,7	23,3 ± 13,1	20,0 ± 13,7
День 17	6,7 ± 4,2	6,7 ± 4,2	24,3 ± 5,4	6,7 ± 4,2	10,0 ± 4,5	26,7 ± 4,2
День 24	6,7 ± 4,2	10,0 ± 4,5	26,7 ± 4,2	10,0 ± 4,5	3,3 ± 3,3	26,7 ± 8,4**

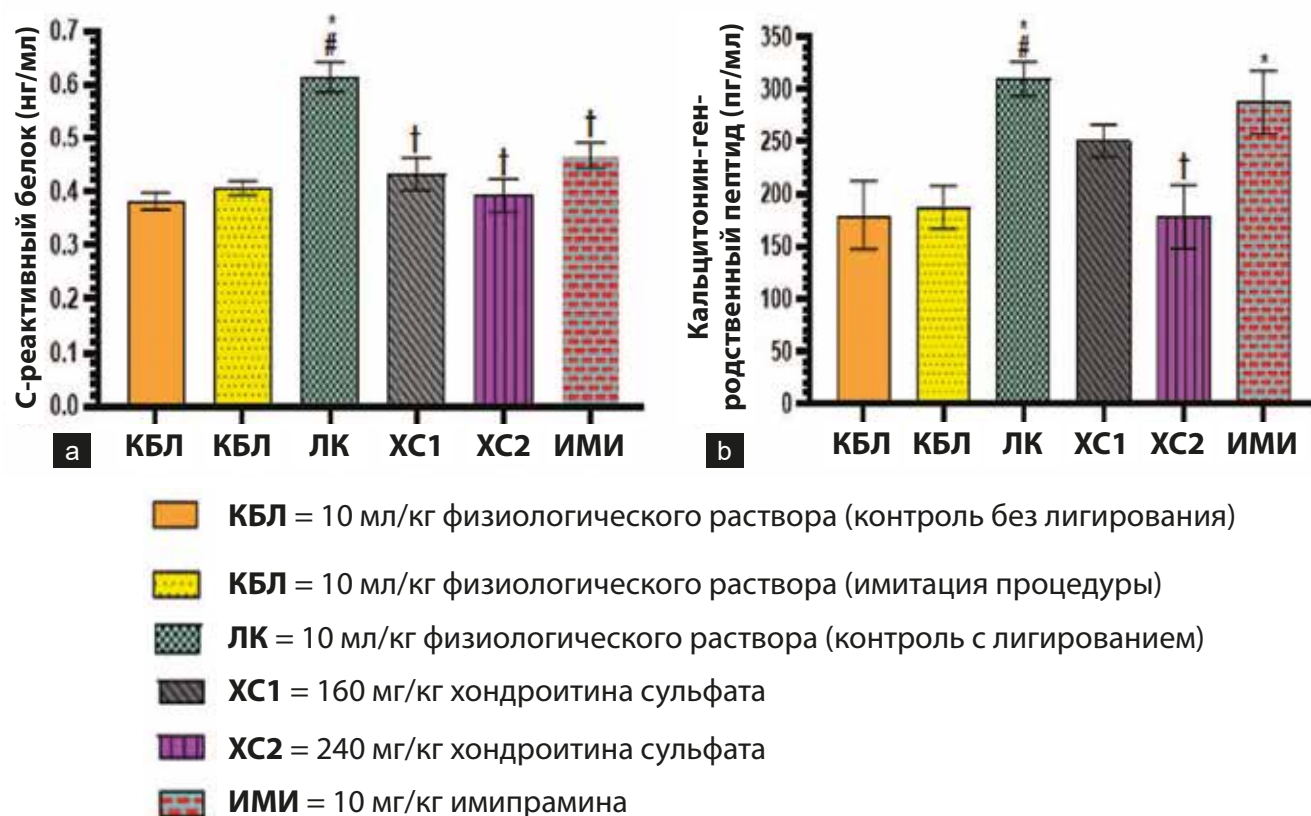
Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \*\* $P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ. #=ИП. Исх.: порог в исходный момент. ХС: Хондроитина сульфат.

**Таблица 6. Влияние ХС на частоту реакции той же лапы со стороны проведения процедуры при тесте с каплей ацетона.**

	КБЛ	ИП	ЛК	ХС1	ХС2	IMI
Исх.	10,0 ± 6,8	13,3 ± 4,2	10,0 ± 4,5	10,0 ± 6,8	13,3 ± 6,7	13,3 ± 4,2
День 3	3,3 ± 3,3	3,3 ± 3,3	83,3 ± 6,1,0*#	90,0 ± 6,8*#	93,3 ± 4,2*#	93,3 ± 4,2*#
День 10	6,7 ± 4,2	20,0 ± 5,2	90,0 ± 6,8*#	50,0 ± 11,3*†	80,0 ± 13,7*#	63,3 ± 12,0*#
День 17	3,3 ± 3,3	10,0 ± 6,8	93,3 ± 6,7*#	23,3 ± 15,8†	13,3 ± 4,2†	76,7 ± 16,7*#
День 24	6,7 ± 4,2	10,0 ± 4,5	100,0 ± 0*#	20,0 ± 7,3†	20,0 ± 16,3†	100,0 ± 0*#

Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью двухпараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \*\* $P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ. #=ИП. Исх.: порог в исходный момент. ХС: Хондроитина сульфат.





**Рисунок 5.** Хондроитина сульфат обращал изменение концентрации С-реактивного белка и кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП), в сыворотке крыс (а) С-реактивный белок, (б) КГРП. Данные выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью однопараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \* $\#$ † $P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ, #=ИП, †=ЛК.

( $5,39 \pm 0,32$  мкМ) по сравнению с нелигированными контрольными крысами ( $9,60 \pm 0,61$  мкМ) и крысами, получавшими ХС ( $9,25 \pm 0,78$  мкМ). Концентрации NO в головном мозге крыс в группе ХС1 ( $8,70 \pm 0,96$  в сравнении с  $5,39 \pm 0,32$  мкМ) и ХС2 ( $9,44 \pm 0,56$  в сравнении с  $5,39 \pm 0,32$  мкМ) были значительно ( $P < 0,0004$ ) повышены по сравнению с лигированными контрольными животными (рис. 6а). Активность ЛДГ в головном мозге крыс в группе ХС1 ( $376,23 \pm 51,27$  Ед/л в сравнении с  $631,03 \pm 14,48$  Ед/л) и ХС2 ( $245,85 \pm 28,70$  в сравнении с  $631,03 \pm 14,48$  Ед/л) были значительно ( $P < 0,0001$ ) повышены по сравнению с лигированными контрольными животными (рис. 6б).

#### Влияние ХС на интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО- $\alpha$ и ядерный фактор каппа-В-р65 (NF- $\kappa$ B-р65) в сыворотке

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке лигированных контрольных крыс ( $1,73 \pm 0,14$  нг/л) и крыс, получавших 10 мг/кг имипрамина ( $2,08 \pm 0,13$  нг/л) были значительно ( $P < 0,0001$ ) снижены по сравнению с нелигированными контрольными животными ( $2,84 \pm 0,09$  нг/л) и животными, получав-

шими ХС ( $2,69 \pm 0,15$  нг/л). Концентрация ИЛ-6 в группах ХС1 и ХС2 была значительно повышена ( $2,45 \pm 0,13$  и  $2,62 \pm 0,02$  нг/л, соответственно) по сравнению с лигированными контрольными крысами ( $1,73 \pm 0,14$  нг/л) (рис. 7а). Концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке у лигированных контрольных крыс ( $60,27 \pm 3,94$ ) были значительно повышены по сравнению с нелигированными ( $43,91 \pm 1,44$ ) и получавшими ХС крысами ( $44,43 \pm 1,78$  нг/л). Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крыс из групп ХС1 и ХС2 была значительно ( $P < 0,0001$ ) снижена ( $50,36 \pm 0,71$  нг/л и  $47,85 \pm 1,84$  нг/л в сравнении с  $60,27 \pm 3,94$  нг/л, соответственно) по сравнению с лигированными контрольными крысами [рис. 7б]. Концентрации NF- $\kappa$ B-р65 в сыворотке у лигированных контрольных крыс ( $0,96 \pm 0,02$  нг/мл) были значительно ( $P < 0,005$ ) повышены по сравнению с нелигированными ( $0,79 \pm 0,01$ ) и получавшими ХС крысами ( $0,80 \pm 0,05$  нг/мл). Концентрация NF- $\kappa$ B-р65 в сыворотке крыс из групп ХС1 и ХС2 была значительно ( $P < 0,005$ ) снижена ( $0,82 \pm 0,02$  нг/л и  $0,82 \pm 0,03$  нг/л в сравнении с  $0,96 \pm 0,02$  нг/л, соответственно) по сравнению с лигированными контрольными крысами (рис. 7с).

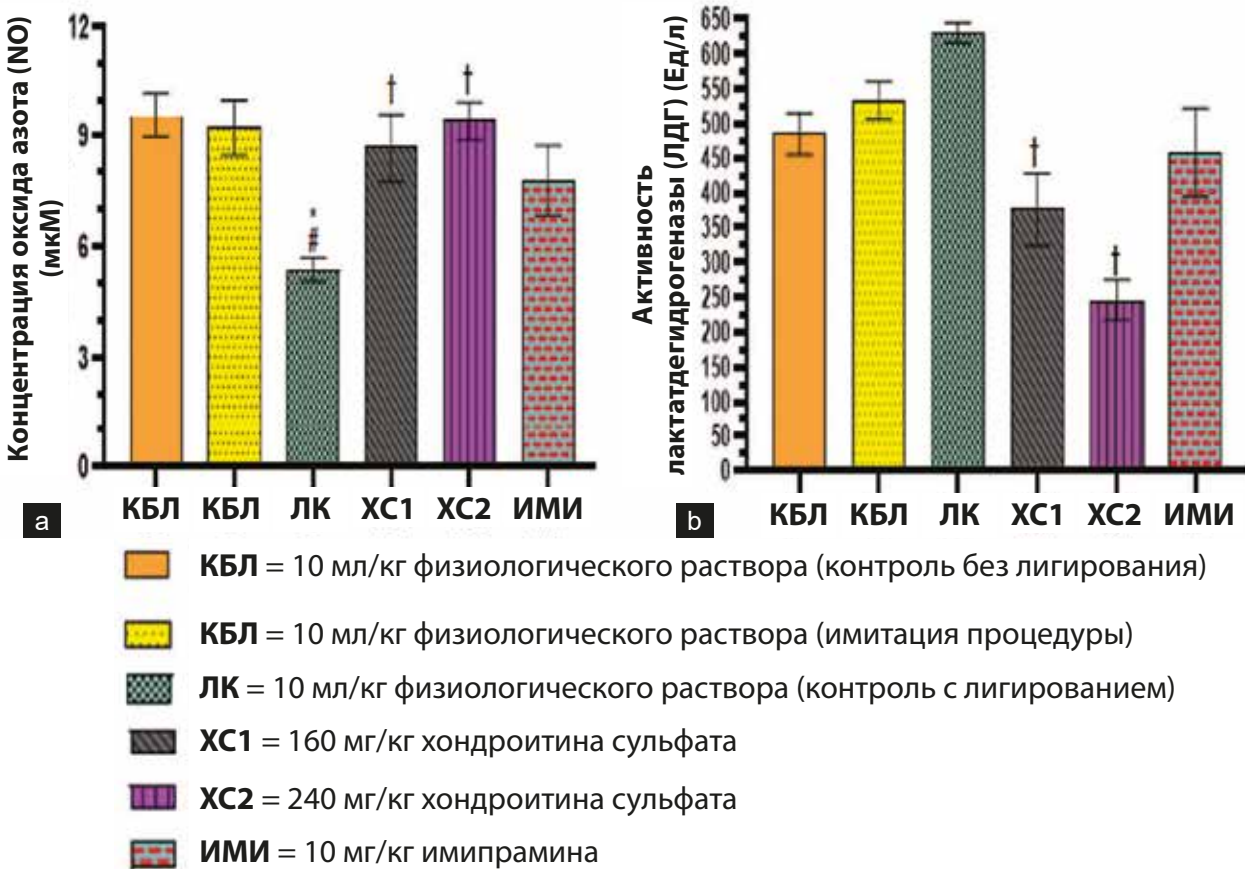
**Влияние ХС на гистологические особенности седалищного нерва**

Гистологическое исследование седалищного нерва нелигированных и перенесших имитацию процедуры крыс показало правильно организованные миелиновые пласты, наличие круглых аксонов и отсутствие клеточной инфильтрации (рис. 8а и б), в лигированных седалищных нервах крыс, не получавших препарат, обнаружено несколько зон отека, клеточная инфильтрация (полиморфные клетки и лимфоциты), значительное воспаление, вакуолизация, деградация миелиновых пластов (миелиновые эллипсоиды) (рис. 8с), у крыс с лигированным седалищным нервом, получавших ХС в дозе 600 и 900 мг/кг, отек, вакуолизация, клеточная инфильтрация и нарушения организации миелиновых пластов были выражены меньше, чем у лигированных крыс, не получавших ХС (рис. 8д и е), у лигированных крыс, получавших имипрамин 10 мг/кг (рис. 8ф), обнаружен менее выраженный отек, вакуолизация, клеточная инфильтрация и более правильная организация миелиновых пластов, чем у крыс с лигированным седалищным нервом, не получавших препараты.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Моделирование ХКТ на грызунах широко используется в качестве модели повреждения нерва, сопровождающегося аллодинией и гипералгией [18, 31]. НБ вызывается сдавливанием седалищного нерва четырьмя свободными лигатурами [18].

ХС — наиболее распространенные компоненты циркулирующих ГалАГ, которые встречаются у человека в наибольшем количестве. Они присутствуют в соединительной ткани [31]. Предыдущие работы показали, что ХС оказывают благоприятное действие при воспалении атеросклеротических бляшек в результате ожирения [32] и при воспалительных заболеваниях кишечника [33]. Показано, что ХС, отдельно [28] или в сочетании с глюкозамином [34], облегчает боль при остеоартрите. Кроме того, сообщалось, что ХС облегчает индуцированную формалином постоянную тактильную аллодинию [35]. Также сообщалось, что введение ХС подавляет индуцированную ЧЛСН тактильную аллодинию [16]. Антиноцицептивный эффект ХС и возможные механизмы с особым вниманием к антиоксидантным свойствам изучались на крысах Вистар. В этом исследовании также изуча-



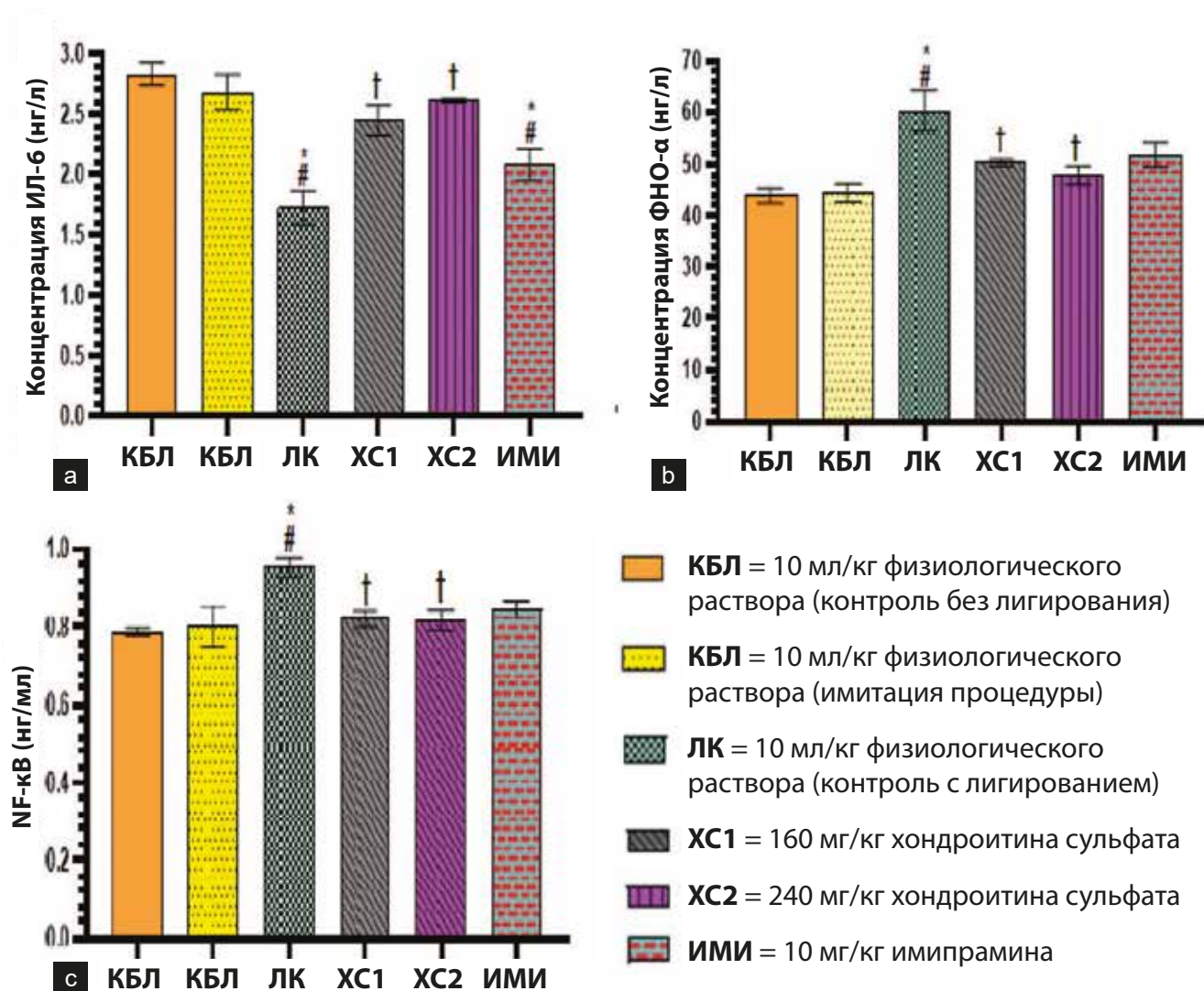
**Рисунок 6.** Хондроитина сульфат нормализовал концентрацию оксида азота (NO) и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в головном мозге (а) концентрация NO и (б) активность ЛДГ у крыс. Данные выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего (n = 5) по оценке с помощью однопараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \*#†P < 0,05, значимо в сравнении с \*КБЛ, #=ИП, †=ЛК

ли роль цитокинов и других медиаторов боли в антиноцицептивных эффектах ХС.

Механическая гиперчувствительность [21, 26, 36] и температурная гиперчувствительность, наблюдаемые при НБ, можно моделировать в исследованиях на животных [37, 38]. Тест с ацетоном можно использовать в качестве мультимодального раздражителя с целью доказательства измененной обработки ноцицептивной информации при ХКТ [39, 40].

В этом исследовании моделировали НБ при помощи ХКТ, чтобы оценить влияние ХС на аллодинию и гипералгезию и степень индукции НБ у крыс посредниками воспаления. Было отмечено, что индукция ХКТ приводила к развитию значительной механической аллодинии, температурной гипералгезии и холодовой аллодинии после операции. Однако

ХС ослаблял индуцированные ХКТ изменения поведения, в том числе указывающие на механическую аллодинию, температурную гипералгезию и холодовую аллодинию в зависимости от дозы. Эти данные дают основания полагать, что ХС эффективно ослабляет симптомы НБ в виде механической аллодинии, температурной гипералгезии и холодовой аллодинии в модели ХКТ. Наблюдаемый эффект ХС в виде ослабления индуцированной ХКТ механической аллодинии может быть обусловлен ингибированием фосфорилирования p38 MAPK в спинном мозге и активацией А $\beta$ -волокон, как описано Nemoto и соавт. [16]. В этой работе также показано, что ХС эффективно облегчает симптомы механической аллодинии, температурной гипералгезии и холодовой аллодинии при НБ, индуцированной ХКТ. Результаты



**Рисунок 7.** Хондроитина сульфат нормализовал концентрацию воспалительных цитокинов (а) интерлейкина-6 (б) фактора некроза опухолей (ФНО) —  $\alpha$  (с) NF- $\kappa$ B у крыс. Данные выражены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 5$ ) по оценке с помощью однопараметрического дисперсионного анализа и затем апостериорного критерия Тьюки. \* $\#$  $\dagger P < 0,05$ , значимо в сравнении с \*КБЛ, #=ИП, †=ЛК. КБЛ: контроли без лигирования; ИП: имитация процедуры; ЛК: лигированные контроли; ХС1: хондроитина сульфат 600 мг/кг; ХС2: хондроитина сульфат 900 мг/кг; ИМИ: имипрамин 10 мг/кг



этого исследования также дают основания полагать, что обезболивающий эффект ХС сильнее, чем у 10 мг/кг имипрамина.

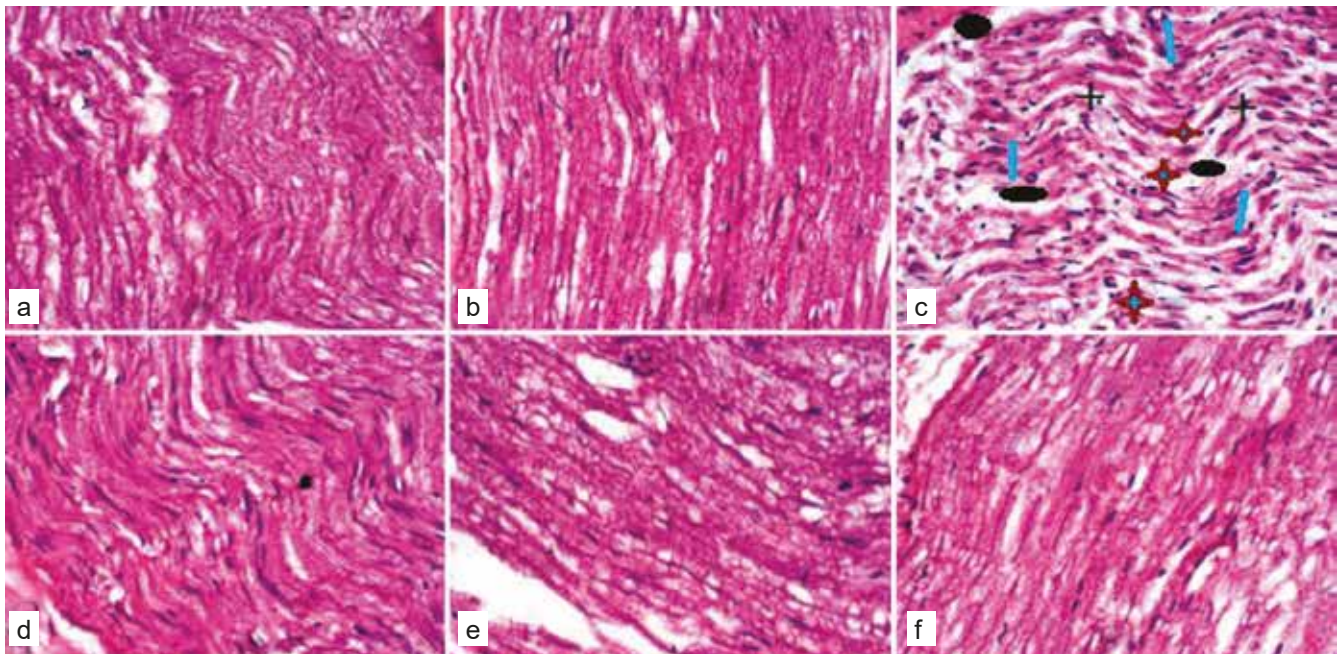
Перед хирургической процедурой индукции ХКТ ни у одного из животных не было каких-либо симптомов холодовой аллодинии, температурной гипералгезии или механической аллодинии как на той же стороне, где проводилось вмешательство, так и на противоположной стороне.

Механическая аллодиния, определяемая при помощи нити фон Фрея после ХКТ и наблюдавшаяся в этом исследовании, описана в разных источниках [41, 42]. Для изучения поведения, характерного для боли, у животных часто применяется температурное раздражение [43]. Преимущества температурного раздражения включают относительно постоянные пороги в разных частях тела, различные психофизические и физиологические исследования, четко установившие диапазоны температур, приводящие к тепловой ноцицепции и лежащие в основе механизмы. Таким образом, реакция на болезненные температурные раздражители остается одним из действительных и лучших поведенческих инструментов для изучения боли у животных.

Сообщалось, что патологическая физиология нарушения нервной системы, НБ и диабетическая нейро-

патия связаны с аномальной экспрессией и функцией  $Ca^{2+}$  каналов [44]. В этом исследовании гиперкальцемия, то есть состояние повышенной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в крови, наблюдалось в контрольной группе крыс с лигированным нервом (не получавших препарат). ХС снижал повышенную концентрацию  $Ca^{2+}$  у крыс с ХКТ. Сообщалось, что повышение внеклеточной концентрации свободного  $Ca^{2+}$  или облегчение его потока через мембрану снижает антиноцицептивное действие опиоидов. С другой стороны, снижение внеклеточной концентрации свободного  $Ca^{2+}$  или его трансмембранного потока повышает антиноцицептивное действие опиоидов или способствует антиноцицепции само по себе [45, 46].

Гиперкалиемия, состояние повышенной внеклеточной концентрации иона калия ( $K^+$ ), возникает при ограничении выведения калия почками в результате уменьшения скорости клубочковой фильтрации потока через канальцы, доставки натрия в дистальные нефроны или экспрессии чувствительных к альдостерону переносчиков ионов в дистальном нейроне [47]. Появляющиеся доказательства показывают, что гиперкалиемия может влиять на возбудимость нейронов и, следовательно, способствовать периферической нейропатии [38, 47, 48]. Нормальное электрофизиологическое состояние можно восстановить



**Рисунок 8.** Гистологический анализ седалищного нерва крыс на 22 день после операции. (а и б) в нелигированном седалищном нерве крыс миелиновые пласты были правильно организованы, аксоны имели округлую форму и отсутствовала клеточная инфильтрация; (с) в лигированных седалищных нервах крыс, не получавших препарат, присутствует несколько зон отека (черная сфера), клеточная инфильтрация (полиморфные клетки и лимфоциты) (+) (значительная инфильтрация), вакуолизация (\*), деградированные пласты миелина (миелиновые эллипсоиды) (i); (d) лигированные седалищные нервы крыс, получавших 600 мг/кг (е) и 900 мг/кг (h) лигированные седалищные нервы крыс, получавших имипрамин 10 мг/кг. На d-f отек уменьшен, организация миелиновых пластов более правильная, снижена вакуолизация и клеточная инфильтрация по сравнению с лигированными нервами животных, не получавших препарат. Окрашивание гематоксилином и эозином.



путем снижения концентрации К<sup>+</sup> в сыворотке [38]. Данные этого исследования показали, что концентрация К<sup>+</sup> в сыворотке лигированных крыс, не получавших препарат, была значительно повышена, а введение ХС снижало ее. Подтверждено, что гиперкалиемия может быть фактором риска периферической нейропатии [38, 47].

Роль свободных радикалов в патологических состояниях у людей подтверждена многими исследованиями [49, 50]. Полагают, что окислительный стресс клеток и тканей напрямую связан с повышенным содержанием супероксидных радикалов. Реакция избытка супероксида с СОД приводит к образованию большого количества внутриклеточного пероксида водорода. Пероксидное окисление клеточных мембран в организме ведет к образованию МДА, что может дополнительно усилить повреждение мембраны [51]. Концентрация МДА — достоверный маркер пероксидного окисления липидов, косвенно показывающий степень повреждения клеток свободными радикалами [52, 53].

В этом исследовании лечение ХС снижало повышенную концентрацию МДА и нормализовало активность КАТ, супероксиддисмутазы и ОАС. После повреждения нервов наблюдается значительное повышение пероксидного окисления липидов [54, 55]. Наблюдения показывают, что ХС обладает антиоксидантной активностью, очевидной по снижению пероксидного окисления липидов и повышению активности антиоксидантных ферментов. Предыдущие результаты других авторов [56, 57] показали, что ХС обладает антиоксидантной способностью. Сообщалось, что ХС подавляет образование реакционно-способных соединений кислорода [58]. КАТ и СОД участвуют в расщеплении супероксидных анионных радикалов, которые являются маркерами сильного окислительного стресса [59]. Это объясняет значительное повышение активности КАТ, СОД и ОАС в сепальном нерве после лечения ХС.

Снижение концентрации СРБ после лечения ХС можно приписать его способности ингибировать активацию NF-κB, что может быть одним из путей подавления воспаления под действием ХС [60, 61]. NF-κB — фактор транскрипции, наряду с СРБ играющий значительные роли во многих воспалительных процессах [62, 63].

В предыдущих исследованиях сообщается, что чрезмерное количество КГРП может быть признаком активации чувствительных афферентных нервов [64]. Это исследование показало повышенное количество КГРП у крыс после ХКТ, не получавших ХС. Таким образом, определение КГРП можно считать важным маркером активации чувствительных афферентных нервов [65]. Это показывает, что КГРП

может вызывать пролиферацию КГРП-содержащих ноцицепторов и сенсibilизировать эти ноцицепторы. Кроме того, данные этого исследования показали, что у крыс, получавших 900 мг/кг ХС, содержание КГРП ниже, чем у лигированных контрольных крыс. Это дополнительно подтверждает обезболивающие свойства ХС.

Оксид азота (NO) играет важные роли во множестве нейробиологических процессов. Известно, что NO играет много важных физиологических ролей в нейротрансмиссии [66, 67] и защитных механизмах организма [68, 69]. Показано, что NO обладает как про-, так и антиноцицептивными свойствами [70]. Сообщается, что NO оказывает нейропротективное действие посредством киназы Akt и фактора транскрипции CREB в пути выживания в зернистых клетках мозжечка [71, 72]. Различные работы показали, что NO оказывает не только цитотоксические, но и цитопротективные эффекты в ЦНС [68, 69]. Отмечено, что лечение ХС ведет к повышению концентрации NO в головном мозге. Этот результат четко показывает, что NO оказывает нейропротективное действие, так как повышение содержания NO было связано с другими благоприятными эффектами ХС у крыс, такими как антиноцицепция и улучшение биохимических показателей. Это сходно с наблюдением Džoljić и соавт. [73], которые показали нейропротективное действие NO [73].

Показано, что повреждение нервов провоцирует высокочастотные разряды высокой частоты, во время которых лактат становится предпочтительным субстратом [74]. Лактат транспортируется монокарбоксилатными транспортерами в мозг [75]. Эти транспортеры позволяют нейронам переносить лактат в качестве эффективного «топлива» даже в условиях недостатка субстрата, благодаря своему большому родству к лактату [74]. Активность ЛДГ в мозге у лигированных крыс, не получавших ХС, повышалась, однако введение ХС снижало активность ЛДГ. Прочие исследования показали, что повышенная активность ЛДГ в мозге или крови может быть подходящим маркером дегенеративных изменений нервов [76]. Следовательно, снижение активности ЛДГ в мозге после введения ХС дополнительно показывает ее нейропротективный потенциал.

НБ, индуцированная ХКТ, вызывала повышение концентрации ФНО-α в сыворотке в этом исследовании. ФНО-α присутствует на ранних стадиях цитокинового каскада и, следовательно, считается прототипом медиатора воспаления [77, 78]. Роль ФНО-α как в периферической, так и в центральной сенсibilизации при НБ хорошо описана [77, 78]. Результаты этого исследования показали повышен-

ную концентрацию ФНО- $\alpha$  в сыворотке крыс после ХКТ. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований [79] и других лабораторий [80]. Дача внутрь ХС снижала концентрацию NF- $\kappa$ B-p65 в сыворотке. Исследования показали, что NF- $\kappa$ B-p65 является значимым фактором транскрипции, играющим важные роли и напрямую связанным с патогенезом нескольких заболеваний [81], в частности, с прогрессированием хронической боли [82, 83]. Результаты исследований показали, что ИЛ-6 — это цитокин с множественными функциями, способный оказывать как воспалительное, так и противовоспалительное действие в зависимости от контекста [84]. В различных исследованиях сообщается, что ИЛ-6 повышает концентрацию противовоспалительных цитокинов в крови [85, 86]. Данные этого исследования показали, что ИЛ-6 играет нейропротективную роль после лечения ХС. Индукция ХКТ снижала концентрацию ИЛ-6 в сыворотке. Дача ХС внутрь повышала концентрацию ИЛ-6 в сыворотке. Предыдущие исследования показали, что введение ИЛ-6 ослабляет вызванную эндотоксином выработку ФНО- $\alpha$ , что дополнительно подтверждает проти-

вовоспалительную роль ИЛ-6 [87, 88]. Кроме того, в исследованиях сообщается, что ИЛ-6 снижает дисфункцию нервов, в том числе нормализует скорость проведения по чувствительным и двигательным нервам, снижает температурную гипералгезию, тактильную аллодинию и перфузию эндоневрия седалищного нерва [87, 89]. Множество исследований подтверждают роль ИЛ-6 в инициации и стимуляции нейрорепаративных реакций [90]. Гистологическое исследование препаратов седалищного нерва крыс после повреждения и лечения ХС, окрашенных гематоксилином и эозином, очевидно показали благоприятное действие ХС на регенерацию аксонов, снижение зоны отека, воспалительной инфильтрации, воспаления, вакуолизации, а также меньшее количество деградированных пластов миелина у крыс, получавших ХС, по сравнению с лигированными крысами, не получавшими препарат. Эти результаты дают основания полагать, что лечение ХС способствует восстановлению функции за счет усиления регенерации аксонов крыс после повреждения седалищного нерва. Наблюдаемые эффекты в этом исследовании могут быть обуслов-

#### Комментарий главного редактора

### Обезболивающая эффективность парентерального хондропротектора Алфлутоп

Алфлутоп — оригинальный инъекционный препарат на основе биоактивного концентрата из 4 видов мелкой морской рыбы, который содержит гликозаминогликаны, в том числе глюконовую кислоту, хондроитина-4 и -6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, аминокислоты и микроэлементы. Препарат обладает хондропротективным и противовоспалительным эффектом, регулируя обмен веществ в хрящевой ткани. Хондропротективное действие связано с угнетением активности гиалуронидазы и других ферментов, которые принимают участие в разрушении межклеточного матрикса. В результате действия происходит нормализация биосинтеза гиалуроновой кислоты, коллагена II типа и структурных протеогликанов. Алфлутоп тормозит биосинтез медиаторов воспаления, снижает проницаемость капилляров.

Протеогликаны, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, увеличивая, по данным МРТ, показатели гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани. Результаты различных клинических исследований демонстрируют эффективность препарата Алфлутоп при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов. У больных с алгическими вертеброгенными синдромами препарат способствует стойкому уменьшению боли, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов.

Более чем 20-летний опыт применения препарата Алфлутоп на территории РФ и стран СНГ демонстрирует преимущества терапии парентеральными хондропротекторами по сравнению

с применением НПВП у пациентов с неспецифической болью в спине. Эти преимущества реализуются за счет воздействия на патогенетические пути возникновения болевого синдрома, благодаря восстановлению поврежденной соединительной ткани и замедлению дегенеративных процессов в хряще. Более выраженное обезболивание в комбинации с НПВП, по сравнению с монотерапией НПВП, способствует уменьшению потребности в анальгетиках в дальнейшем. Расширяет возможности применения препарата Алфлутоп у различных возрастных групп (особенно у пожилых пациентов) благоприятный профиль безопасности. На фоне терапии отсутствует негативное влияние на желудочно-кишечный тракт и не наблюдается тенденция к увеличению кардиоваскулярного риска.

лены участием ХС в нескольких физиологических процессах у крыс [91], включая модуляцию дифференциации и пролиферации нейронов [90]. Также, как описано Sugařara [92], у крыс с ХКТ, получавших имипрамин в дозе 10 мг/кг, был меньше отек, вакуолизация и клеточная инфильтрация, а организация миелиновых пластов была лучше, чем у лигированных крыс, не получавших препарат.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХС облегчает НБ при ее моделировании с помощью ХКТ, возможно, в результате его способности снижать высвобождение медиаторов воспаления и повышать концентрацию противовоспалительных медиаторов во время повреждения седалищного нерва. Кроме того, он показал способность снижать окислительный стресс и повышать содержание антиоксидантов, важных для регенерации нервов.

## Литература

- Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology* 2005;65:566-73.
- Baastrup C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 2008;22:455-75.
- Kim HK, Park SK, Zhou JL, Taglialatela G, Chung K, Coggeshall RE, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 2004;111:116-24.
- Taves S, Berta T, Chen G, Ji RR. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. *Neural Plast* 2013;2013:753656.
- Ma W, Bisby MA. Increased activation of nuclear factor kappa B in rat lumbar dorsal root ganglion neurons following partial sciatic nerve injuries. *Brain Res* 1998;797:243-54.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision: Treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:113-88.
- Austin PJ, Wu A, Moalem-Taylor G. Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. *J Vis Exp* 2012;61:3393.
- Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, et al. CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury. *Cell Death Dis* 2013;4:679-9.
- Rahbardar MG, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh J, Hosseinzadeh H. Rosmarinic acid attenuates development and existing pain in a rat model of neuropathic pain: An evidence of anti-oxidative and anti-inflammatory effects. *Phytomedicine* 2018;40:59-67.
- Uher T, Bob P. Neuropathic pain, depressive symptoms, and c-reactive protein in sciatica patients. *Int J Neurosci* 2012;123:204-8.
- Chen Z, Doyle TM, Luongo L, Largent-Milnes TM, Giancotti LA, Kolar G, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 activation in astrocytes contributes to neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:10557-62.
- Du Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009;13:1451-63.
- Borsig L, Wang L, Cavalcante M, Cardoso-Reis L. Selectin blocking activity of fucosylated chondroitin sulfate glycosaminoglycan from sea cucumber. Effect on tumor metastasis and neutrophil recruitment. *J Biol Chem* 2007;282:14984-91.
- Peniche C, Fernández M, Rodríguez G, Parra J, Jimenez J, Bravo AL, et al. Cell supports of chitosan/hyaluronic acid and chondroitin sulphate systems. Morphology and biological behaviour. *J Mater Sci Mater Med* 2007;18:1719-26.
- Raman R, Sasisekharan V, Sasisekharan R. Structural insights into biological roles of protein-glycosaminoglycan interactions. *Chem Biol* 2005;12:2003-22.
- Nemoto W, Yamada K, Nakagawasa O, Ogata Y, Chiba M, Yamagata R, et al. Effect of repeated oral administration of chondroitin sulfate on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice. *J Pharmacol Sci* 2018;137:403-6.
- Zimmermann M, Heidelberg FR. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-10.
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
- Jaggi AS, Singh N. Differential effect of spironolactone in chronic constriction injury and vincristine-induced neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2010;648:102-9.
- Rahbardar MG, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh J. Effect of alcoholic extract of aerial parts of *Rosmarinus officinalis* L. On pain, inflammation and apoptosis induced by chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain in rats. *J Ethnopharmacol* 2016;194:117-30.
- Bonin RP, Bories C, De Koninck YA. Simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments. *Mol Pain* 2014;10:26.
- Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Method used to evaluate pain behaviours in rodents. *Front Mol Neurosci* 2017;10:284.
- Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 2004;109:150-61.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 1994;59:369-76.
- de la Parra MM, de la Peña AA, Rosales TA, Naal MN, Rangel FJ, Sánchez TG. Comparison between in situ sciatic nerve grafts and vein grafts with platelet-rich plasma. Experimental study in rabbits. *Cir Plast* 2013;23:86-90.
- Amer MD, Mazen NF, Mohamed NM. Role of calorie restriction in alleviation of age-related morphological and biochemical changes in sciatic nerve. *Tissue Cell* 2014;46:497-504.
- Siddique YH, Ara G, Mohammad A. Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. *Dose Response* 2012;10:1-10.
- Weydert CJ, Cullen JJ. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nat Protoc* 2010;5:51-66.
- Nandi A, Chatterjee IB. Assay of superoxide dismutase activity in animal tissues. *J Biosci* 1988;13:305-15.
- Rubio CP, Tvarijonaviciute A, Martinaz-Subiela S, Hernández-Ruiz J, Cerón JJ. Validation of an automated assay for the measurement of cupric reducing antioxidant capacity in serum of dogs. *BMC Vet Res* 2016;12:137.
- Campo GM, D'Ascola A, Avenoso A, Campo S, Ferlazzo AM, Micali C et al. Glycosaminoglycans reduce oxidative damage induced by copper (Cu+2), iron (Fe+2) and hydrogen peroxide (H2O2) in human fibroblast cultures. *Glycoconj J* 2004;20:133-41.
- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P. Treatment with chondroitin sulphate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis* 2016;245:82-7.
- Segarra S, Martínez-subiela S, Cerda-Cuellar M, Martínez-Puig D, Muñoz-Prieto A, Rodríguez-Franco F, et al. Oral chondroitin sulphate and prebiotics for the treatment of canine inflammatory bowel disease: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Vet Res* 2016;10:49.
- Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:639-45.
- Nemoto W, Yamada K, Ogata Y, Nakagawasa O, Onodera K, Skurai H, et al. Chondroitin sulphate attenuates formalin-induced persistent tactile allodynia. *J Pharmacol Sci* 2016;131:275-8.
- Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994;53:55-63.
- Xie HT, Xia ZY, Pan X, Zhao B, Liu ZG. Puerarin ameliorates allodynia and hyperalgesia in rats with peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2018;13:1263-8.
- Arnold R, Pianta TJ, Pussell BA, Kirby A, O'Brien K, Sullivan K, et al. Randomized, controlled trial of the effect of dietary potassium restriction on nerve function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1569-77.
- Ruan Y, Gu L, Yan J, Guo J, Geng X, Shi H, et al. An effective and concise device for detecting cold allodynia in mice. *Sci Rep* 2018;8:14002.
- Vissers K, Meer T. Behavioral and pharmacological validation of the acetone spray test in Gerbils with a chronic constriction injury. *Anesth Analg* 2005;101:457-64.
- Owoyeye BV, Bakare AO. Analgesic properties of aqueous bark extract of *Adansonia digitata* in Wistar rats. *Biomed Pharmacother* 2018;97:209-12.
- Elliott MB, Oshinsky ML, Amenta PS, Awe OO, Jallo JI. Nociceptive neuropeptide increases and periorbital allodynia in a model of traumatic brain injury. *Headache* 2012;52:966-84.
- Xu X, Huang Y. Objective pain assessment: A key for the management of chronic pain. *F1000Res* 2020;9:35.
- Fernyhough P, Calcutt NA. Abnormal calcium homeostasis in peripheral neuropathies. *Cell Calcium* 2010;47:130-9.
- Prado WA. Involvement of calcium in pain and antinociception. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:449-61.
- Taddese A, Nah SY, McCleskey EW. Selective opioid inhibition of small nociceptive neurons. *Science* 1995;270:1366-9.
- Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: Pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:iii2-11.
- Bostock H, Walters RJ, Andersen KV, Murray NM, Taube D, Kiernan MC. Has potassium been prematurely discarded as a contributing factor to the development of uremic neuropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1054-7.

49. Halliwell B, Gutteridge JM. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Clarendon Press Oxford; 1999.
50. Esterbauer H, Ramos P. Chemistry and pathophysiology of oxidation of LDL. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1996;127:31-64.
51. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Phys Res Commun* 2017;3:419-25.
52. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiadomosci Lekarskie* 2004;57:453-5.
53. Lukas M, Toth I, Reber SO, Slattery DA, Veenema AH, Neumann ID. The neuropeptide oxytocin facilitates pro-social behavior and prevents social avoidance in rats and mice. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2159-68.
54. Turedi S, Yulug E, Alver A, Bodur A, Ince I. A morphological and biochemical evaluation of the effects of quercetin on experimental sciatic nerve damage in rats. *Exp Ther Med* 2018;15:3215-24.
55. Bakare AO, Owoyele BV. Antinociceptive and neuroprotective effects of bromelain in chronic chronic constriction injury-induced neuropathic pain in Wistar rats. *Korean J Pain* 2020;33:13-22.
56. Bauerova K, Ponist S, Kuncirova V, Mihalova D, Paulovicova E, Volpi N. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1373-9.
57. Campo GM, Avenoso A, Campo S, Nastasi G, Traina P, D'Ascola A, et al. The antioxidant activity of chondroitin-4-sulphate, in carbon tetrachloride-induced acute hepatitis in mice, involves NF-kappaB and caspase activation. *Br J Pharmacol* 2008;155:945-56.
58. Campo GM, Avenoso A, Campo S, Ferlazzo AM, Calatroni A. Chondroitin sulphate: Antioxidant properties and beneficial effects. *Mini Rev Med Chem* 2006;6:1311-20.
59. Celino FT, Yamaguchi S, Miura C, Ohta T, Tozawa Y, Iwai T, et al. Tolerance of spermatogonia to oxidative stress is due to high level of Zn and Cu/Zn superoxide dismutase. *PLoS One* 2011;6:e16938.
60. Largo R, Martinez-Calatrava MJ, Sanchez-Pernaute O, Marcos ME, Moreno-Rubio J, Aparicio C, et al. Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H268-76.
61. 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;176:1002-13.
62. Hua J, Sakamoto K, Kikukawa T, Abe C, Kurosawa H, Nagaoka I. Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1 $\beta$ -mediated activation of synoviocytes. *Inflamm Res* 2011;56:432-8.
63. Forchhammer L, Thorn M, Met O, Gad M, Weidner MS, Claesson MH, et al. Immunobiological effects of glucosamine in vitro. *Scand J Immunol* 2003;58:404-11.
64. Bullock CM, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists: Beyond migraine pain—a possible analgesic strategy for osteoarthritis? *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:375.
65. Sulaiman H, Gabella G, Davis C, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001;234:256-61.
66. Yamamoto K, Takei H, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Presynaptic cell type-dependent regulation of GABAergic synaptic transmission by nitric oxide in rat insular cortex. *Neuroscience* 2015;284:65-77.
67. Yassin L, Radtke-Schuller S, Asraf H, Grothe B, Hershfinke M, Forsythe ID, et al. Nitric oxide signaling modulates synaptic inhibition in the superior paraolivary nucleus (SPN) via cGMP-dependent suppression of KCC2. *Front Neural Circuits*. 2014;8:65.
68. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo* 2004;18:377-90.
69. Boje KM. Nitric oxide neurotoxicity in neurodegenerative diseases. *Front Biosci* 2004;9:763-76.
70. Nakamura T, Lipton SA. Redox regulation of mitochondrial fission, protein misfolding, synaptic damage, and neuronal cell death: Potential implications for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Apoptosis* 2010;15:1354-63.
71. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, Owen JB, Dinkova-Kostova AT, Butterfield DA. Nitric oxide in cell survival: A Janus molecule. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:2717-39.
72. Contestabile A, Ciani E. Role of nitric oxide in the regulation of neuronal proliferation, survival and differentiation. *Neurochem Int* 2004;45:903-14.
73. Džoljić E, Grbatinić I, Kostić V. Why is nitric oxide important for our brain? *Funct Neurol* 2015;30:159-63.
74. Baltan S. Can lactate serve as an energy substrate for axons in good times and in bad, in sickness and in health? *Metab Brain Dis* 2015;30:25-30.
75. Vijay N, Morris M. Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. *Curr Pharm Design* 2014;20:1487-98.
76. Riske L, Thomas RK, Baker GB, Dursun SM. Lactate in the brain: An update on its relevance to brain energy, neurons, glia and panic disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017;7:85-9.
77. Kukkar A, Singh N, Jaggi AS. Attenuation of neuropathic pain by sodium butyrate in an experimental model of chronic constriction injury in rats. *J Form Med Assoc* 2014;113:921-8.
78. Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain a review. *J Neuroinflamm* 2010;7:27.
79. Kukkar A, Singh N, Jaggi AS. Neuropathic pain-attenuating potential of aliskiren in chronic constriction injury model in rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013;14:116-23.
80. Gong D, Geng C, Jiang L, Aoki Y, Nakano M, Zhong L. Effect of pyrroloquinoline quinone on neuropathic pain following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Eur J Pharmacol* 2012;697:53.e8.
81. Al-Shobaili HA, Farhan J, Zafar U, Rasheed Z. Functional role of human interleukin-32 and nuclear transcription factor-kB in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2018;12:29-34.
82. Niederberger E, Geisslinger G. The IKK-NF-kappaB pathway; a source for novel molecular drug targets in pain therapy? *FASEB J* 2008;22:3432-42.
83. Bowles RD, Mata BA, Bell RD. In vivo luminescence imaging of NFkappa B activity and serum cytokine levels predict pain sensitivities in a rodent model of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:637-46.
84. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863:1218-27.
85. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E433-7.
86. Olaniyan MF, Ozuruoke DF, Afolabi T. Possible inflammatory responses in hypercholesterolemia patients receiving treatment using raw liquid extract of young cashew leaves in herbal homes in Nigeria. *Int J Health Sci (Qassim)* 2019;13:14-8.
87. Cox AA, Sagot Y, Hedou IG, Grek C, Wilkes IT, Vinik AI, et al. Lowdose pulsatile interleukin-6 as a treatment option for diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol* 2017;8:89.
88. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003;17:884-6.
89. Cameron NE, Cotter MA. The neurocytokine, interleukin-6, corrects nerve dysfunction in experimental diabetes. *Exp Neurol* 2007;207:23-9.
90. Zigmund RE. gp130 cytokines are positive signals triggering changes in gene expression and axon outgrowth in peripheral neurons following injury. *Front Mol Neurosci* 2011;4:62.
91. Zhou C, Mi S, Li J, Gao J, Wang X, Sang Y. Purification, characterization and antioxidant activities of chondroitin sulphate extracted from Raja porosa cartilage. *Carbohydr Polym* 2020;241:116306.
92. Sugahara K, Mikami T, Uyama T, Mizuguchi S, Nomura K, Kitagawa H. Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. *Curr Opin Struct Biol* 2003;13:612-20.





# АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО  
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ<sup>2</sup> И  
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА<sup>3</sup>**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ  
БИОАКТИВНЫЙ  
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ<sup>4</sup>



**ОБШИРНАЯ  
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ  
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ<sup>5</sup>



**90% ПАЦИЕНТОВ  
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ<sup>6</sup>



**БИОТЕННОС**  
ALFLUTOP.RU  
ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

БИОТЕННОС, 115432, Москва,  
пр-т Андропова, д. 18, к.6,  
тел. +7 (495) 150-24-711.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювиа Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕрMRA). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПН<sup>0</sup>12210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; N<sup>2</sup>. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН<sup>0</sup>12210/01 gts.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

# Диабет, нервная система и COVID-19

По материалам лекции в рамках Международной междисциплинарной конференции «Вейновские Чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)

## Спикер

**Андрей Борисович Данилов**, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный редактор журнала «Manage Pain», г. Москва

*«Каждый человек должен сам спасти свое тело и душу. Те, кто надеется, что их спасут другие, будут разочарованы»*

**Парацельс** (1493–1541), швейцарский алхимик, врач, философ эпохи Возрождения

- Диагноз «Сахарный диабет II типа» в мире ставят каждые 3 секунды
- В 2015 году в РФ было 12,1 млн больных диабетом, к 2040 г. прогнозируется удвоение числа больных
- Каждый второй человек с диабетом не знает о том, что у него есть диабет
- Неврологическим осложнением сахарного диабета является диабетическая полинейропатия (ДПН), которая в 30 % случаев сопровождается выраженным периферическим болевым синдромом нейропатического генеза
- Наряду с симптоматической терапией нейропатической боли важно находить пути восстановления поврежденных нервных структур [1]
- Лекарственные средства, обладающие комплексным метаболическим и нейропротективным действием, становятся препаратами первого выбора в терапии пациентов с ДПН при высоком риске инфицирования COVID-19, в период заболевания и в процессе реабилитации

## НЕРВНАЯ СИСТЕМА И COVID-19

На фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации, связанной с неконтролируемым распространением коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19), течение хронических заболеваний с вовлечением структур периферической и центральной нервной системы, в частности диабетической полинейропатии (ДПН), стало более тяжелым. Это является прямым следствием подтвержденной нейротропности SARS-CoV-2.

В обзоре итальянских исследователей Cascella M. и соавт., опубликованном в Journal of Pain Research в 2021 г. приводятся молекулярные механизмы, которые могут лежать в основе патофизиологических процессов развития болевых синдромов на фоне COVID-19 [2].

- Прямое поражение вирусом периферических нервов и мышц. В ренин-ангиотензиновой системе взаимодействие вирус / рецептор АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) включает дисбаланс осей АПФ2 / Ангиотензин II (Анг II) / РАТ1 (рецептор ангиотензина 1) и АПФ2 / Анг (1-7) / MasR со снижением уровней АПФ2 на клеточных поверхностях, накопление Анг II и нарушение антиноцицептивного пути Анг (1-7). Таким образом, происходит прямое повреждение сенсорных нейронов и/или глиальных клеток.

- Активация макрофагов, синтез цитокинов и хемокинов, поражающих нервы, мышцы, суставы. Макрофаги и другие иммунные клетки стимулируют выработку медиаторов воспаления (например, интерлейкин, фактор некроза опухоли и брадикинин-

нов). Эти процессы могут способствовать повреждению сенсорных клеток и приводить к хронической боли посредством процессов сенсибилизации/активации.

- Системные аутоиммунные реакции, потенциально способные увеличить частоту хронических болевых синдромов и усугубить ранее существовавшее состояние хронической боли. Распространенное иммуноопосредованное воспаление в основном отвечает за системное повреждение и запуск длительных пост-ковидных программ (включая широко распространенную миалгию и боль в суставах) через периферические и центральные механизмы. Связанные с заболеванием и предрасполагающие факторы способствуют детерминированности повреждения.

## ДИАБЕТ И ДПН

Сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулин-независимый диабет — метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. Важнейшими факторами риска развития СД2 являются: неправильное питание, низкая физическая активность и неумение справляться со стрессом. Клинические проявления ДПН выявляются у 30–50 % пациентов, а по результатам электронейрографии субклинические изменения подтверждаются у 80–90 % пациентов с СД2 [3]. Длительное время ДПН классифицировалась как позднее осложнение СД2, но на сегодняшний день результаты инструментальных исследований выявляют проявления ДПН у 8 % больных уже в дебюте заболевания. У пациентов с СД2 верифицированы три проблемы, которые напрямую связаны с полинейропатией.

- Риск развития диабетической стопы (страдают 15–20 % пациентов) — в мире каждые 30 секунд проводится одна ампутация, причиной которой является диабетическая стопа

- Болевой синдром (нейропатическая боль) — серьезно снижает качество жизни у 10–20 % пациентов

- Вегетативная полинейропатия (встречается в 20–40 % случаев) — серьезное осложнение, увеличивающее показатели летальности на 50 % в течение 2,5 лет

Почему эти три проблемы связаны с ДПН? Периферический смешанный нерв состоит из моторных, толстых сенсорных волокон, тонких сенсорных волокон и вегетативных волокон. Моторные волокна при диабете поражаются редко и негрубо, но в значительной степени страдают сенсорные и вегетативные волокна. Диабетическая стопа возникает при поражении толстых сенсорных волокон, отвечающих за глубокую чувствительность. Болевой синдром

(нейропатическая боль) связан с поражением тонких сенсорных волокон. Вегетативная полинейропатия возникает при вовлечении в процесс вегетативных тонких волокон.

По мнению клиницистов, диабетическая стопа связана с нарушением микроциркуляции, с поражением сосудов. Но это только часть механизма развития этого тяжелого осложнения. Следует учитывать, что при несомненной роли ангиопатии развитие диабетической стопы начинается с вовлечения в процесс именно толстых сенсорных волокон, отвечающих за глубокую чувствительность (проприоцепцию). Это является важным моментом для профилактики, профилактики диабетической стопы. По каким клиническим симптомам можно предположить, что в процесс вовлечены толстые сенсорные волокна, отвечающие за глубокую чувствительность? Это сенситивная атаксия, нарушение тактильной чувствительности, нарушение вибрационной чувствительности, снижение рефлексов, при прогрессировании процесса — трофические язвы, артропатии. Все это приводит к проблеме, которая в мире сформулирована как диабетическая стопа. При грубейших трофических расстройствах ставится вопрос об ампутации. Проблема этих пациентов заключается в том, что поражение этих сенсорных волокон не сопровождается болью, и они не обращаются к врачу, а приходят тогда, когда на стопе уже появляются трофические изменения или язвы. Это поздние стадии, трудно поддающиеся лечению, поэтому необходимо как можно раньше выявить нарушения этого типа чувствительности.

Для этого можно рекомендовать простой тест, который поможет врачу даже во время очень короткого приема заподозрить поражение именно толстых сенсорных волокон. Это IpswichTouchTest, разработанный и валидизированный в Англии [4]. Врачу нужно прикоснуться к I, III и V пальцам на ногах с двух сторон (всего 6 прикосновений) и спросить, чувствует ли пациент прикосновение. Отсутствие чувствительности в двух прикосновениях из шести уже свидетельствует о риске развития диабетической стопы. Таких пациентов следует включать в группу регулярного мониторинга и активно проводить профилактическую терапию.

Поражение тонких сенсорных волокон, которые отвечают за температурную чувствительность и боль, сопровождается болевым синдромом, т. е. нейропатической болью. При СД самым частым вариантом болевой нейропатии является симметричная хроническая болевая полинейропатия. Боль связана с поражением именно тонких сенсорных волокон. Пациенты жалуются на жгучие боли в стопах, которые усиливаются ночью, на парестезии (мурашки),



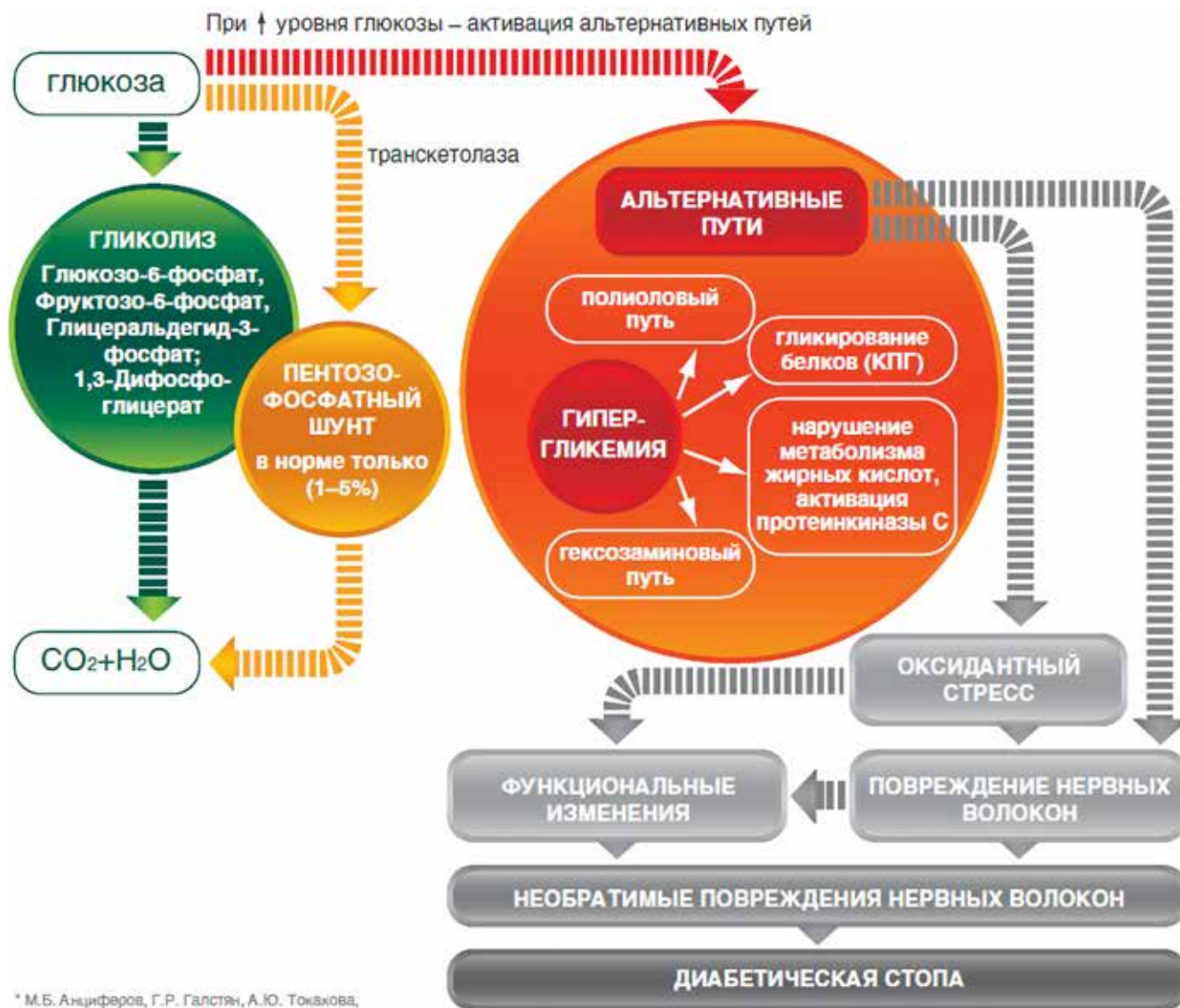


Рисунок 1. Патогенез метаболических нарушений, приводящих к развитию ДПН.

дизестезии (неприятные болезненные ощущения), гипестезию. Особенностью этого болевого синдрома является тяжелая дезадаптация, нарушение сна, тревога, ухудшение настроения и в целом снижение качества жизни.

Вегетативная нейропатия связана с поражением вегетативных волокон. Это комплекс соматических нарушений — ортостатическая гипотензия, тахикардия в покое, гастропарез, дизурия, гипогидроз, импотенция. При клинических проявлениях у пациента симптомов вегетативной нейропатии прогноз крайне неблагоприятный. Результаты исследования 5-летней выживаемости у здоровых добровольцев, пациентов с СД и пациентов с СД и поражением вегетативных волокон показали, что при поражении вегетативных волокон летальность составляет 50 % через 2,5 года, и 70 % — через 5 лет. Простым методом выявления поражения вегетативных волокон явля-

ется 30-минутная ортостатическая проба. У здорового человека за это время повышается частота сердечных сокращений (ЧСС), но артериальное давление (АД) существенно не снижается. У пациента с вегетативной нейропатией ЧСС остается в пределах нормы, но наблюдается прогрессирующее снижение АД.

Патогенез ДПН достаточно сложен (рис. 1). Глюкоза — основной источник энергии, а гликолиз — основной путь метаболизма глюкозы у здорового человека в норме. При транзиторной гипергликемии подключается пентозо-фосфатный шунт, который в норме не работает, а только помогает сбросить излишек глюкозы. Если гипергликемия становится постоянной, то подключаются альтернативные патологические пути её метаболизирования (гликирование белков, оксидантный стресс и др.), что приводит к поражению клеток, в том числе и нервных. Это глобальная проблема у пациентов с СД2, которая требует



постоянного внимания и фармакотерапевтической коррекции. Существенным фактором патогенеза является нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция. Кроме того, в патогенезе ранних форм ДПН, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, существенную роль играет дислипидемия, которая независимо от уровня гликемии приводит к поражению аксонов и миелиновой оболочки периферических нервов.

### КОКАРНИТ® — КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ В СОСТАВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДПН

В клинической практике реализуются три направления лечения ДПН: ранняя интенсивная терапия СД, патогенетическая терапия и симптоматическая терапия. В составе патогенетической терапии хорошо зарекомендовал себя препарат Кокарнит® — рационально подобранный комплекс метаболитических веществ и витаминов, которые воздействуют на многие звенья патогенеза ДПН. В его состав входят трифосаденин 10 мг, кокарбоксилаза 50 мг, цианокобаламин 0,5 мг, никотинамид 20 мг.

- Трифосаденин — производное аденозина, стимулирует метаболитические процессы, оказывает вазодилатирующее действие, в том числе на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей, обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. Под влиянием АТФ происходит снижение АД, расслабление гладкой мускулатуры, улучшается проведение нервных импульсов.

- Кокарбоксилаза — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамина В<sub>1</sub>). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани.

- Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и 8-аденозилметионин — ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а, следовательно, ДНК и РНК). 5-дезоксаденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L- метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА — важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В<sub>12</sub> приводит к нарушению пролиферации быстроделющихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а так-

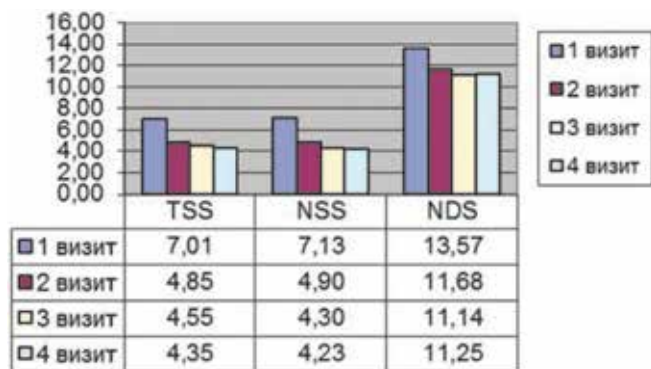
же к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов.

- Никотинамид — одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание.

В 2018 г. были опубликованы результаты масштабного российского исследования комбинированного метаболитического препарата Кокарнит® в лечении ДПН [5]. Исследование проводилось на базе медицинских университетов Москвы, Волгограда, Казани, Уфы, Тюмени, Челябинска, Астрахани, Ростова-на-Дону и Оренбурга, в нем приняли участие 170 амбулаторных и стационарных пациентов с СД1 или СД2 с подтвержденным диагнозом ДПН в возрасте от 18 лет. Степень компенсации углеводного обмена определяли по уровню глюкозы крови. В начале программы собирался подробный анамнез, проводилось полное клиническое обследование.

Клиническое исследование включало оценку выраженности ДПН с использованием шкал TSS (Total Symptom Score — общая оценка симптомов нейропатии), NSS (Neurological Symptoms Score — оценка неврологических симптомов) и шкалы нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score), которые позволяют дать подробную количественную характеристику субъективным ощущениям, болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности, сухожильных рефлексов ног пациентов с ДПН. Динамика качества жизни оценивалась по опроснику SF-36, как интегрального показателя физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанного на его субъективной оценке. В качестве объективного метода, подтверждающего степень вовлеченности периферической нервной системы, была выбрана электронейромиография. С помощью данного метода оценивали состояние моторных волокон поверхностного малоберцового и большеберцового нервов. Данные стимуляционной электромиографии позволили проанализировать амплитуду моторного ответа (М-ответа) и порог его регистрации, скорость распространения возбуждения (СРВ), дистальную латентность (ДЛ) и состояние поздних ответов. Проведение по сенсорным волокнам периферических нервов исследовалось для икроножного и поверхностного малоберцового нервов. Для чувствительных волокон определялись СРВ, амплитуда сенсорного ответа (S-ответа).

Всем пациентам проводилась базисная сахароснижающая терапия, физиотерапия по показаниям, занятия лечебной физкультурой. Всем пациентам внутримышечно вводился препарат Кокарнит® в дозировке 2 мл однократно в день в течение 9 дней.



**Рисунок 2.** Достоверный регресс нейропатических симптомов и боли у пациентов с ДПН на фоне в/м введения препарата Кокарнит® в течение 9 дней.

Общая оценка субъективных симптомов нейропатии по шкалам TSS и NSS в группе больных до лечения в среднем равнялась  $7,01 \pm 1,64$  и  $7,13 \pm 0,98$  баллов, соответственно. Среднее значение объективной оценки неврологического статуса по шкале NDS у пациентов с ДПН до лечения составило  $13,57 \pm 3,12$  баллов, что соответствует умеренно выраженной степени нейропатии. После курса терапии показатели по всем этим шкалам претерпели значимые изменения. Так, показатели шкалы общей оценки нейропатии (TSS) после терапии снизились до  $4,85 \pm 0,30$ , а шкалы оценки неврологических симптомов (NSS) до  $4,90 \pm 0,26$ , причем динамика была статистически значимой и стойкой, сохранялась в этих пределах и даже демонстрировала некоторую тенденцию к дальнейшему снижению —  $4,35 \pm 0,69$  и  $4,23 \pm 1,23$ , соответственно. Шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS) также продемонстрировала положительное влияние проводимой терапии на состояние пациентов, и средние баллы стали равны  $11,25 \pm 3,07$  (рис. 2).

### КАКУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ КОМПОНЕНТЫ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ® ПРИ СД И COVID-19?

Известно, что кокарбоксилаза восстанавливает синтез оксида азота (NO) и препятствует ишемии [6–9]. На сегодняшний день тиамин (витамин B<sub>1</sub>) включен в протоколы ведения пациентов с COVID-19 EVMS Medical Group (Paul Marik, Вирджиния, 2020) [10].

Известно, что АТФ участвует в ингибировании боли на сегментарном уровне [11].

В исследовании итальянских авторов Correal и соавт. (2020) был проведен ретроспективный анализ 14 пациентов с воспалительным поражением легких, связанных с COVID-19, которые получали аденозин в небулайзере. На основании полученных результатов был сделан вывод, что интрабронхиальное введение агонистов рецептора A2 может восстано-

вить противовоспалительные и тканевые защитные эффекты при введении в смеси с кислородом [12].

В Journal of Clinical Medicine был опубликован обзор Falcone С. и соавт. Can Adenosine Fight COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome? [13], в котором констатируется факт отсутствия выявления SARS-CoV-2 и разрешение дыхательной недостаточности и рентгенологической картины через 5 дней применения аденозина. И делается вывод, что использование аденозина может быть вариантом лечения COVID-19 ARDS [13].

В недавнем исследовании показано, что никотинамид является мощным ингибитором провоспалительных цитокинов [14]. Поскольку провоспалительный цитокиновый ответ ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, после стимуляции эндотоксином цельной крови человека в значительной степени ингибируется никотинамидом, он может иметь терапевтический потенциал в качестве модулятора цитокиновых эффектов при воспалительном заболевании, в частности при COVID-19, который часто сопровождается опасным для жизни «цитокиновым штормом» [15].

На сегодняшний день известно, что SARS-CoV-2 влияет на метаболизм витамина B<sub>12</sub>, добавляя к собственным проявлениям повышенный окислительный стресс, гипергомоцистеинемию, активацию каскада коагуляции, сужение сосудов, а также почечную и легочную васкулопатию [15]. Введение B<sub>12</sub> уменьшает повреждение органов и симптомов, ассоциированных с COVID-19 [16]. В исследовании Tan и соавт. было показано, что у пациентов с COVID-19, которые получали витамин B<sub>12</sub> в дозе 500 мкг, уменьшилась тяжесть симптомов COVID-19, а также значительно снизилась потребность в кислороде и необходимость интенсивной терапии [17].

### МОЖНО ЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ СД2 И КАК ЕГО ЛЕЧИТЬ?

СД2 — заболевание, которое можно и нужно предотвращать. Оно не является неизбежным. Основными факторами профилактики СД2 является правильное питание (средиземноморская диета как стратегия), адекватная физическая активность, умение выстраивать правильные отношения с людьми, умение справляться со стрессом. Эти простые вещи являются основополагающими факторами, которые препятствуют развитию СД2 и помогают избежать осложнений. А адекватное фармакотерапевтическое сопровождение позволит снизить выраженность клинических симптомов и улучшить качество жизни пациентов с СД. В качестве эффективного и безопасного патогенетического средства у этой категории пациентов рекомендуется к более широкому терапевтическому применению комби-

нированный метаболический препарат Кокарнит®, который демонстрирует эффективность и на фоне COVID-19, что особенно ценно в условиях пандемии.

Таким образом, квадроэффект, оказываемый препаратом Кокарнит®, имеет потенциал у пациентов с обострением неврологических и нейроэндокринных нарушений на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и у коморбидных пациентов с сосудистыми, когнитивными, метаболическими нарушениями, а также нарушением функций почек и печени. Кокарнит® способен воздействовать на разные точки формирования осложнений СД и значительно улучшить качество жизни таких больных. Восстанавливая метаболические процессы, уменьшая боль, препарат повышает приверженность пациентов терапии [18].

#### Литература

- Rosenberger D.C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020; Apr 127(4):589-624.
- Cascella M., Del Gaudio A., Vittori A. et al. COVID-Pain: Acute and Late-Onset Painful Clinical Manifestations in COVID-19 - Molecular Mechanisms and Research Perspectives. *Review. J Pain Res*. 2021 Aug 10;14:2403-2412.
- Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):639-49. PMID: 25364885.
- G Rayman et al. The Ipswich Touch Test/ A simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration *Diabetes Care* 34:1517–1518, 2011
- Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б., Курушина О.В. и соавт. Исследование комбинированного метаболического препарата Кокарнит в лечении диабетической полинейропатии. *Manage Pain*, №1, 2018, 34-38.
- Ascher E et al. Thiamine reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery*. 2001;130(5):851-858.
- Beltramo E, et al. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(4):330-336.
- Arora S, et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(5):653-658.
- Wong CY, et al. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(12):1421-1427.
- EVMS Medical Group. Paul Marik, Вирджиния, 2020.
- Ru-Rong Jia, Temugin Bertaa, and Maiken Nedergaard *Pain*. 2013 December ; 154(0 1): S10–S28.
- Correale et al. Therapeutic effects of adenosine in high flow 21 % oxygen aerosol in patients with COVID 19-pneumonia. 2020.
- Falcone C. et al. Can Adenosine Fight COVID 19 Acute Respiratory Distress Syndrome? *Journal of Clinical Medicine*.
- Huizenga R. Acutely ill Elderly COVID 19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series, 2020.
- Sabry W., Elemery M., Burnouf T., Seghatchian J., Goubran H. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA) *Transfusion Apheresis Sci*. 2020;59(1).
- dos Santos L.M.J. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol. Pharm. Sci*. 2020;11(3):1–5.
- Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S., Cherng B.P.Z., Teh Y.E., Thien S.Y., Wong H.M., Tern P.J.W., Chay J.W.M., Nagarajan C. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.
- Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (10): 10–16.

# У КАЖДОЙ БОЛИ СВОЕ РЕШЕНИЕ

БЫСТРО • БЕЗБОЛЕЗНЕННО • БЕЗОПАСНО

## Кокарнит®

3 флакона препарата,  
3 ампулы с растворителем

### СИНЕРГИЗМ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Никотинамид - 20 мг    Кокарбоксилаза - 50 мг  
Трифосаденин - 10 мг    Цианокобаламин - 500 мкг



ЛП-002839



**Квадрозфлект  
Композиции  
Компонентов  
Кокарнит®**

Оригинальный метаболический комплекс для купирования нейропатической боли и структурно-функционального восстановления нервной ткани

- Улучшает аксональный транспорт и способствует ремиелинизации нервных волокон
- Доказанно улучшает нервную проводимость
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает нейрометаболический, регенеративный и антигипоксанта́ный эффекты
- Снижает субъективные и клинические проявления диабетической полинейропатии
- Улучшает качество жизни пациентов

1. Девликамова Ю. И. Эффективность влияния препарата Кокарнит на состояние периферических нервов при лечении пациентов с диабетической полинейропатией. Журнал неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 11, 2016.  
2. Мкртумян А.М., и др. Практические возможности применения препарата Кокарнит в лечении диабетической полинейропатии. «Эффективная фармакотерапия» выпуск "Эндокринология" №4 2016.  
3. А. Б. Данилов и др. Исследование комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» в лечении диабетической полинейропатии. "Manage Pain" №1. 2018.  
4. Гацких И.В. и др. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Журнал неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 6, 2018.

## Клодифен® Нейро

30 капсул

### ДВОЙНАЯ СИЛА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Цианокобаламин - 0,25 мг    Тиамин гидрохлорид - 50 мг  
Диклофенак натрия - 50 мг    Пиридоксин гидрохлорид - 50 мг



ЛП-005205

Мощный обезболивающий противовоспалительный комплекс обеспечивающий эффективное подавление болевого синдрома любой этиологии

- Комплексное действие на все виды боли
- Высокая эффективность терапии
- Уменьшение времени лечения
- Нивелирование побочных эффектов

1. M.A. Mibielli, M. Geller et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin. 2009;25(11):2589-2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.  
2. В.В. Ковальчук, Э.О. Аманова и др. Комбинированные препараты: возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. Эффективная фармакотерапия 2017; 19: 80-88.  
3. Рачин А.П. и др. Цервикогенная головная боль в структуре вертеброгенной дорсопатии. Manage Pain, 2019; 2.







Присоединяйтесь к порталу

**VIATRIS CONNECT**

Компания VIATRIS приглашает Вас присоединиться к **VIATRISCONNECT** – универсальному portalу для медицинских специалистов.



**Зарегистрируйтесь прямо сейчас!**

1. Перейдите по ссылке: [www.viatrixconnect-ru.com](http://www.viatrixconnect-ru.com) или отсканируйте QR-код
2. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться»

**НА ПОРТАЛЕ ДЛЯ ВАС БУДУТ ДОСТУПНЫ:**



Информация  
по препаратам  
Viatrix



Вебинары,  
конференции,  
конгрессы



Медицинские  
новости



Информация по  
терапевтическим  
направлениям