

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№2/21

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС И НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС ФОРТЕ

ТАКИЕ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИБУПРОФЕНА, КАК КАПСУЛЫ С ЖИДКИМ НАПОЛНЕНИЕМ, СПОСОБСТВУЮТ БОЛЕЕ БЫСТРОМУ НАСТУПЛЕНИЮ ОБЛЕГЧЕНИЯ БОЛИ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ¹ ИБУПРОФЕНА²

ИБУПРОФЕН 200 МГ



ЖИДКОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ИМЕЕТ БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ АБСОРБЦИЮ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ^{1,3}



МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИБУПРОФЕНА ДОСТИГАЕТСЯ БЫСТРЕЕ⁴, ЧЕМ ПОСЛЕ ПРИЕМА ОБЫЧНЫХ ТАБЛЕТОК¹

ИБУПРОФЕН 400 МГ



НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС ФОРТЕ – СИЛА ДВОЙНОЙ ДОЗЫ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

Ибупрофен в дозе 400 мг (дозировка Нурофен® Экспресс Форте) рекомендуется Минздравом России в качестве препарата первого выбора при лечении головной боли напряжения (ГБН)⁵

Нурофен® Экспресс Форте обладает благоприятным профилем безопасности со стороны ЖКТ⁶ и ССС⁷



1. Обычные таблетки – Нурофен® и Нурофен® Форте в форме таблеток, покрытых оболочкой (200 мг и 400 мг), РУ № П N013012/01, № П N016033/01.

2. Мур Р. (Moore R.), Дерри С. (Derry S.), Штрауб С. (Straube S.) и др. et al. Быстрее, выше, сильнее? Данные об эффективности различных форм ибупрофена при острой боли. (Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain). Боль (Pain). 2014; 155(1):14–21.

3. Лайза Майлз (Lisa Miles), Джессика Холл (Jessica Hall), Бартош Дженнер (Bartosz Jenner), Ричард Аддис (Richard Addis), Саймон Хачингс (Simon Hutchings). Прогнозирование быстрого анальгетического действия солей ибупрофена по сравнению с кислотой ибупрофена: Tlag, Plov, Tmed и новый параметр TСmaxRef // Современные медицинские исследования и концепции (Current Medical Research and Opinion). 2017; FT-0204.R1/1466697:1-8.

4. После приема эквивалентной дозы препарата Нурофен®, таблетки, покрытые оболочкой 200 мг. Инструкция по применению Нурофен® Экспресс, капсулы 200 мг, РУ П N014560/01.

5. Головная боль напряжения (ГБН) у взрослых // Клинические рекомендации Минздрава России, 2016 г. (пересмотр каждые 3 года). <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=139#/text>

6. Кастельсаге Дж. и др. (Castellsague J. et al). Безопасность лекарственных средств (Drug Safety). 2012; 35(12):1127–1146.

7. Р.А. Мур (R.A. Moore), С. Дерри (S. Derry), П.Дж. Виффен (P.J. Wiffen), С. Штрауб (S. Straube), Д.Дж. Олдингтон (D.J. Aldington). Обзор: Сравнение эффективности ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена) в пероральных формах при острых и хронических болевых синдромах (Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions). 2014 Авторы. Европейский журнал боли, опубликованный ООО «Джон Вили и сыновья» от имени Европейской федерации боли – EFCC (The Authors. European Journal of Pain published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation – EFCC).

Нурофен® Экспресс капсулы, Нурофен® Экспресс Форте капсулы. МНН: ибупрофен. **Показания к применению:** головная боль, мигрень, зубная боль, болезненная менструация, невралгия, боль в спине, мышечные и ревматические боли; лихорадочные состояния при гриппе и простудных заболеваниях. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; сочетание бронхиальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ или язвенное кровотечение в активной фазе или в анамнезе; тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность; подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; цереброваскулярное или иное кровотечение; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; беременность (III триместр); детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Нурофен® Экспресс – внутрь по 200 мг. Нурофен® Экспресс Форте – по 400 мг. Интервал между приемами препарата должен составлять для Нурофен® Экспресс не менее 6-8 часов, для Нурофен® Экспресс Форте – не менее 4 часов. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Максимальная суточная доза для детей 12-17 лет для Нурофен® Экспресс составляет 1000 мг, для Нурофен® Экспресс Форте – 800 мг. **Возможно развитие нежелательных явлений:** повышение артериального давления, периферические отеки, повышение риска тромботических осложнений, изменение лабораторных показателей и другие. **Меры предосторожности:** принимать максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе; избегать одновременного применения с другими НПВП; учитывать лекарственные взаимодействия. Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии и других ССЗ необходимо оценить соотношение пользы-риска. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ П N014560/01; ЛСР-005587/10. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр», 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Дата выпуска рекламы: апрель 2020. Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 2 / 21

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Возможный рост распространенности нейропатической боли после пандемии COVID-19 3
Nadine Attal, Valeria Martinez, Didier Bouhassira

Обзоры

Новые сведения о синдроме хронической тазовой боли. 9
Keren Grinberg, Yael Sela, Rachel Nissanholtz-Gannot

Зависимость между витамином К и остеоартритом: обзор имеющихся доказательств 17
Kok-Yong Chin

Как недостаточность менахинона-7 влияет на смертность
и заболеваемость пациентов с COVID-19. 24
Aydin Berenjian, Zahra Sarabadani

Мнение эксперта

Поражения периферической нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19
и витамины группы В 26
П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов

Лекарства

Ибупрофен и COVID-19. Молекулярно-биологическое обоснование
противовоспалительной эффективности и безопасности. 32
А.Б. Данилов, И.М. Шугурова

Конференции и конгрессы

Нейромидин®. Перегрузка. Механизмы обезболивания антихолинэстеразных препаратов 38
А.Б. Данилов, В.В. Захаров, С.А. Живолупов

В помощь врачу

Выдержка из Междисциплинарных методических рекомендаций по современным подходам
к фармакотерапии различных воспалительных заболеваний 44
А.Б. Данилов, Е.Р. Баранцевич, А.Н. Баринов, Е.В. Ших, И.В. Кукес

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 ИД: 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:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Возможный рост распространённости нейропатической боли после пандемии COVID-19

(Расширенный реферат статьи)

Nadine Attal¹, Valéria Martinez^{1,2,3}, Didier Bouhassira^{1,2}

¹ Больница Амбруаз Парэ, АРНР, Булонь-Бийанкур, Франция,

² Версальский Университет Сен-Квентин, Версаль, Франция,

³ Отделение анестезиологии и обезболивания, Больница Раймонда Пуанкаре, АРНР, Гарш, 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 (ХБ) 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 ХБ 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 ХБ [11]. Сообщается, что ХБ может возникать в ответ на психологические стрессовые факторы, саму вирусную инфекцию или как следствие поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ), и может быть региональной или распространенной [11]. Однако харак-

терной 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 (НБ), болевших SARS-CoV-2, разовьются более тяжелые неврологические осложнения, усилятся НБ или ухудшится их неврологическое заболевание. У других пациентов индуцированная COVID-19 НБ может возникнуть из-за неврологических осложнений.

До настоящего времени риск усиления или появления *de novo* НБ 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 НБ после COVID-19.

2. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И НБ

2.1. Природа неврологических осложнений

Вирусные инфекции могут напрямую влиять на периферическую (ПНС) или центральную нервную систему (ЦНС) или вызывать поствирусный иммунный синдром. Наиболее распространенные периферические повреждения, ответственные за НБ, 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 НБ 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 НБ 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 ПНС — 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]. НБ 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 ХБ, включая распространенную боль, встречаются у пациентов с ВИЧ все чаще, и до 50 % страдает от ХБ в какой-то период своей жизни [39]. Ее лечение сходно с лечением других состояний с НБ.

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 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

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.

из 238 последовательных пациентов), что, вероятнее всего, соответствует НБ [34]. Долговременный исход считается в целом благоприятным, однако возможны двигательные последствия, и у 2 из 8 детей с острым поперечным миелитом описана ХБ 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) НБ [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 ХБ, 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 НБ [6, 14]. Систематическое единовременное исследование, проведенное в Реюньоне в 2010 г., выявило НБ 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 ПНС 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). ХБ, в том числе нейропатическая, встречается часто, но зачастую ей не уделяют должного внимания [32]; в бразильских когортах она описана в до 53 % случаев [49]. По-видимому, НБ чаще встречается у пациентов-носителей HTLV-1 [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 синдрома Гийена-Барре [60]. Однако после таких инфекций не описано случаев ХБ, 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 НБ, вызванной повреждениями ПНС (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 НБ как минимум на несколько недель. Очевидно, что усиление НБ 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 НБ у этой пациентки.

4. НБ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ COVID-19

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

4.1. Хроническая НБ 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, используемые для лечения тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, также могут индуцировать повреждение 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 НБ после лечения в ОИТ включают осложнения травматичных процедур, таких как установка плевральных дренажей или трахеотомия.

4.2. Хроническая НБ в результате инфекции COVID-19

Еще одним потенциальным механизмом НБ после COVID-19 является прямое или косвенное воздействие вируса на нервную систему. Известно, что человеческие коронавирусы могут инфицировать ПНС или ЦНС по различным механизмам, включая секрецию цитокинов, циркуляцию вируса в крови или прямое проникновение в обонятельный эпителий [67]. Неврологические 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 НБ, в особенности, инсульт, миелит и СГБ. В ранних сериях случаев сообщается, что до 2,3 % госпитализированных пациентов с COVID-19 страдает от предположительно НБ [42], однако, возможно, что ее распространенность недооценена, так как хорошо известно, что хроническая НБ 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 НБ 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. НБ, 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 НБ 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. НБ, 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. Но 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 соответству-

ет 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 НБ, главным образом, за счет нарушения мелких ноцицептивных волокон [45], и в тяжелых случаях также описана хроническая НБ.

5. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ

НБ 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 НБ, особенно пожилые, принимают их по назначению или самостоятельно, чаще — 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 НБ 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 НБ), тогда как в устойчивых случаях можно рассмотреть сильнодействующие опиоиды [19, 47]. Тем не менее, 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 НБ в течение нескольких недель или месяцев, либо у па-

циентов, у которых уже есть НБ, наступит ухудшение неврологических осложнений или боли. На данный момент у нас нет последовательных данных о распространенности и клинических особенностях НБ у пациентов с COVID-19. Также, возможно, что пациенты с менее тяжелым течением COVID-19 страдают от хронической НБ. Нам необходимы проспективные когортные исследования таких пациентов, так как НБ 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, AlMulla M, AlTalal 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-Barré 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 Moraes Machado MI, 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 COVID19 infection. *BMJ Case Rep* 2020;13:e236720.
11. Clauw DJ, Hˆauser 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 Anesthesiol* 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. Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Majewski P, Rotter I, 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 4 N. Attal et al. 6 (2021) e884 PAIN Reports® 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, Sejvar 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, Haanpaa 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, Sjoberg I, 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, Fañ-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, Ashton-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, ChewGraham 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, Støvring H, Johansen NB, Brun NC, Hallas J, Pottegård A. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal antiinflammatory 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. Makinen OJ, Backlund ME, Liisanantti J, Peltomaa M, Karlsson S, Kalliomaki 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-Barré syndrome. *PAIN* 2010;151:53–60.
46. Meisinger C, Bongaerts BWC, Heier M, Amann U, Kowall B, Herder C, Ruckert-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, Pickering G, 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. Rodriguez Y, Vatti N, Ramirez-Santana C, Chang C, Mancera-Paez 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, Berezna 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, Sabra M, Mondello S, Cernigliaro A, Khodadadi F, Dev A, Goyal N, Ranji-Burachaloo S, Olulana O, Avula V, Ebrahizadeh SA, Alizada O, Hanci MM, Ghorbani A, Vaghefi Far A, Ranta A, Punter M, Ramezani M, Ostadrahimi N, Tsivgoulis G, Fragkou PC, Nowrouzi-Sohrabi P, Karofylakis E, Tsiodras S, Meshin 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. Sharifan-Dorche M, Huot P, Oshero 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, Gholamrezanezhad 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.

Новые сведения о синдроме хронической тазовой боли

(Реферативный перевод)

Keren Grinberg, Yael Sela, Rachel Nissanholtz-Gannot

1. ОБЗОР ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) определяется как боль в тазовой области, длящаяся более 6 месяцев и достаточно сильная, чтобы ограничивать деятельность, не связанная с менструальным циклом, беременностью, местной травмой или хирургическими вмешательствами на органах тазовой полости. Этот синдром — одно из заболеваний, общих для урологии и гинекологии [1–3]. Его частота составляет от 3 до 10 %, а распространенность выше у женщин [4–6]. Стоимость лечения СХТБ оценивается примерно в 880 миллионов долларов в год [7]. Около 15 % женщин сообщили, что им приходилось пропускать работу, и 45 % сообщили о снижении эффективности работы [5, 8].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Был выполнен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Medline, Embase, PsycINFO и Web of Science по следующим терминам и фразам: «хроническая тазовая боль», «синдром болезненного мочевого пузыря», «вызванная вестибулодиния», «костно-мышечная боль» и «способы лечения».

В поиск включили только публикации последнего десятилетия, с 1 января 2010 г. по 31 января 2020 г. Кроме того, из списка литературы к статьям, выбранным для включения в обзор, вручную искали дополнительные потенциально подходящие исследования. Все авторы рассматривали стратегию поиска. В целом, выбрали 92 публикации.

Синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) и индуцированная вестибулодиния (ИВД) считаются подгруппами СХТБ [1]. Диагноз СБМП ставится на основании жалоб на императивные и/или частые позывы к мочеиспусканию и боль, мешающую повседневной деятельности и снижающую качество жизни (например, в результате нарушения сна, сексуальных

отношений, развития депрессии или тревожности) [1, 9–11]. При мануальном обследовании таза выявляются такие признаки, как напряжение, жесткость и чувствительность мышц тазового дна или мышечно-фасциальных чувствительных точек. ИВД называется резкая или жгучая боль у входа во влагалище, известного как преддверие, которая длится не менее трех месяцев [12–14]. Возможные диагностические критерии ИВД включают сильную боль при прикосновении или попытке проникновения во влагалище, болезненные ощущения в преддверии без сходных ощущений в соседних тканях и исключение других факторов (инфекция, воспаление, кожное заболевание и т. п.) [13]. ИВД диагностируется с помощью ватной палочки. Врач оценивает боль, касаясь преддверия ватным тампоном на палочке [12, 14].

Большинство пациенток жалуется на боль во время коитуса до такой степени, что он становится невозможным, а также на боль во время гинекологического осмотра [15], при вставке тампона или при прямом контакте, например, при езде на велосипеде, верховой езде или ношении тесной одежды [12, 14, 16–18] (рис. 1).

В качестве патофизиологической основы СХТБ рассматривается ряд механизмов: (1) инфекционный процесс, однако убедительные доказательства эффективности антибиотиков отсутствуют; (2) нейрогенное воспаление, включающее локальные химические изменения [1, 7]; (3) гипоксия. В пользу нарушения кровотока в области таза, сниженной плотности капилляров подслизистого слоя мочевого пузыря с последующим снижением перфузии [19] говорит клиническое улучшение после гипербарической оксигенации [20–22]; и (4) слабость или спазмы мышц тазового дна [13, 23]. Ни одно из вышеперечисленного не считается единственной причиной синдрома, и полагают, что эти механизмы взаимодействуют. Согласно распространенному объяснению, по неизвестной причине повреждается слой гликозамино-



Рис. 1. Симптомы и диагноз в разных подгруппах синдрома хронической тазовой боли (СХТБ)

гликанов (ГАГ), покрывающий слизистую оболочку мочевого пузыря и влагалища. Это повреждение ведет к цепи процессов на уровне нервных клеток, кульминацией которых является нейрогенное воспаление и активация тучных клеток [24]. Слой ГАГ, являющийся непроницаемым барьером для растворенных в моче веществ, становится проницаемым. Инфильтрация подслизистого слоя растворенными веществами раздражает нервные окончания и повышает концентрацию веществ, участвующих в воспалении: вазоактивных кишечных пептидов, вещества Р и ацетилхолина [16, 24]. Как результат, активированные тучные клетки секретируют гистамины, расширяющие кровеносные сосуды и вызывающие местное воспаление [25]. Воспаление раздражает С-волокна и приводит к усиленному высвобождению еще большего количества посредников воспаления, что, в свою очередь, вызывает дополнительное повреждение и фиброз мочевого пузыря [21, 25] или влагалища [15, 16, 24, 26].

Согласно литературе, СБМП и ИВД являются хроническими болевыми синдромами [27], в патогенезе которых существенную роль играет дисфункция общей системы восприятия боли, а не только дисфункция тазовых органов. Что касается СБМП, результаты исследований показали гиперчувствительность в ответ на экспериментальный болевой раздражитель у таких женщин [28], которая выражается аллодинией и гипералгезией в зоне проекции боли над тазовой областью [21, 29, 30]. У женщин с ИВД, по сравнению со здоровыми женщинами, наблюдалась повышенная чувствительность к боли в зонах на некотором

расстоянии от гениталий [31–36] за счет аллодинии и гипералгезии. Harlow и Stewart (2003) [37] обнаружили, что у женщин с ИВД нарушена модуляция боли, а также усилены центральные процессы сенситизации, однако в литературе об этом мало сведений. До настоящего времени всего в двух исследованиях изучались центральные процессы боли у женщин с ИВД, и оба показали сильную активацию в ответ на экспериментальный болевой раздражитель. Одно исследование [38] обнаружило повышенную активацию нескольких зон мозга, миндалевидного тела, таламуса, передней поясной коры (ППК), предлобной коры (ПЛК) и островка в ответ на раздражение вульвы давлением. Второе исследование [39] обнаружило активацию и гиперактивность в тех же областях мозга, по сравнению со здоровыми субъектами, в ответ на стимуляцию давлением области вульвы или зон, находящихся на расстоянии от нее. В исследованиях методами визуальной диагностики, в которых участвовали пациенты с СХТБ, в целом сообщается о сниженном объеме серого вещества в ППК [40]. Относительное снижение объема серого вещества, указывающее на нейроанатомические изменения, было обнаружено и при других состояниях, сопровождающихся хронической болью, таких как хроническая боль в спине, синдром воспаленного кишечника (СВК), мигрени и фантомные боли [41–43].

Эти данные, указывающие на гиперчувствительность системы боли у женщин с СБМП и ИВД, могут говорить о том, что дисфункция центральной системы боли является центральным звеном в патогенезе СХТБ. Однако неясно, влияет ли на обработку боли

на уровне центральной нервной системы периферический дефект, вызывающий хроническую боль и изменения ее восприятия и обработки [46] или, альтернативно, хроническая боль у женщин с СХТБ развивается в результате дисфункции обработки и модуляции боли [1, 24].

Кроме того, возможно, что структурные изменения связаны с депрессией и другими эмоциональными аспектами, сопровождающими хроническую боль [42, 44, 45], поскольку такие области, как ППК, играют значительную роль в обработке эмоциональной информации, как в целом, так и конкретно в связи с хронической болью.

Наличие других заболеваний, сопровождающих хроническую болью, особенно идиопатических, у пациентов с СХТБ (таких как фибромиалгия и СВК) согласуется с представлением о дисфункции центральной системы боли в качестве причины. Например, 19 % пациентов с необъясненными с медицинской точки зрения симптомами, соответствовали диагностическим критериям хронической тазовой боли и фибромиалгии [47]. СХТБ и фибромиалгия имеют много общих необъясненных особенностей и ключевых симптомов, включая боль в качестве выраженного симптома, сопутствующие заболевания, а также локальные и системные нарушения [48]. У женщин с совпадающими симптомами боли могут стать более распространенными, а также могут присутствовать признаки центральной сенситизации [49]. Исследования показали повышенную интенсивность распространенной боли, тревожность и депрессию у женщин с фибромиалгией и хронической тазовой болью [50, 51]. Наличие тазовой боли связано с большей общей тяжестью боли и более выраженными последствиями фибромиалгии. Возможно, что изменения в эффективности процессов обработки, контроля и регуляции боли, характерные для женщин с СХТБ, влияют на тяжесть симптомов и участвуют в ответе на лечение [1, 52]. Эти переменные и их связь с тяжестью СХТБ и эффектом лечения следует изучить в будущих исследованиях. Сходно с другими синдромами, при которых патогенез неизвестен [53], для лечения СХТБ применяются разные способы (рис. 2), включающие:

1. Когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), в том числе глубокое дыхание, техники обучения контролю (сокращение и расслабление) тазовых мышц и тренировку мочевого пузыря. Благодаря тренировке мочевого пузыря, пациенты могут научиться контролировать болезнь (например, продлевая интервал между мочеиспусканиями с помощью различных способов отвлечения); доказано, что это помогает снизить частоту мочеиспускания и увеличить объем мочи на мочеиспускание [20, 22, 24];

2. Медикаментозная терапия, включающая такие препараты, как триглицериды и полисульфат пентозана натрия (который подавляет высвобождение гистамина из тучных клеток), или препараты для инъекций в мочевой пузырь (например, гликозаминогликаны, являющиеся частью естественного защитного слоя мочевого пузыря; резиниферотоксин и капсаицин, связывающиеся с рецепторами нервных окончаний и десенсибилизирующие болевые волокна; и ботулинический токсин, подавляющий секрецию веществ, участвующих в воспалении, таких как вещество Р и фактор роста нервов, а также препятствующий повышению тонуса тазовых мышц). Большинство препаратов, испытанных на пациентах с СХТБ, показало хорошие кратковременные результаты [30], однако лишь немногие оказывали долговременный эффект [20, 22]. Существуют некоторые доказательства успешности гормональной терапии внутрь, в форме мази или инъекций [54–56]. Различные препараты вводятся системно или местно, и по механизму действия их можно классифицировать следующим образом: (1) Улучшение регуляции боли (принимая, что боль невропатическая) под действием препаратов, подавляющих обратный захват норадреналина и серотонина, и улучшение функции нисходящих путей модуляции боли [57, 58]; (2) Препараты, замедляющие скорость проведения по нервам (анестетики); они испытывались в ряде исследований, однако эффективность оказалась ограниченной [59]; и (3) Препараты, подавляющие выработку простагландинов, или препараты типа стероидов, которые применяются исходя из допущения, что СХТБ имеет воспалительную причину [41] (табл. 1);

3. Хирургическое лечение — крайний выход, когда традиционное лечение оказалось неэффективным. Для лечения СБМП у женщин применяются хирургические методы разрушения нервов мочевого пузыря, а также имплантации электродов для электростимуляции нервных корешков. Однако такое лечение, как и в случае с другими хроническими заболеваниями, решает проблему лишь частично и не основывается на эмпирических руководствах. Таким образом, необходимо понимать механизмы, лежащие в основе СБМП, чтобы установить, каким женщинам подойдет такой тип лечения [20, 60]. Женщинам с ИВД часто предлагают вестибулэктомию, при которой удаляется слизистая оболочка влагалища, девственная плева и некоторые железы в этой области [54, 61–63];

4. Мышечно-фасциальная физиотерапия (МФТ), которая считается безопасной, рекомендуется при этом синдроме, и является важной стадией лечения нарушений тазового дна (см. следующий раздел) [2, 64–67].

Таблица 1. Возможные варианты медикаментозной терапии СХТБ.

Потенциальные препараты	Механизмы действия	Терапевтический эффект
Трициклические антидепрессанты; Полисульфат пентозана натрия	Подавление обратного захвата норадреналина и серотонина	Улучшение регуляции боли; улучшение функции нисходящих путей обработки боли
Резинифератоксин	Связывается с рецепторами нервных окончаний и десенсibiliзирует болевые волокна	Снижает скорость проведения по нервам
Ботулинический токсин	Подавляет секрецию веществ, играющих роль в воспалении, таких как вещество Р и факторы роста нервов; подавляет выработку простагландинов	Вводится исходя из допущения, что СХТБ имеет воспалительную причину; препятствует высокому тону тазовых мышц
Гормональная терапия	Высвобождение агонистов гормонов	Описан некоторый успех гормональной терапии; боль, связанная с менструальным циклом и гормональными изменениями

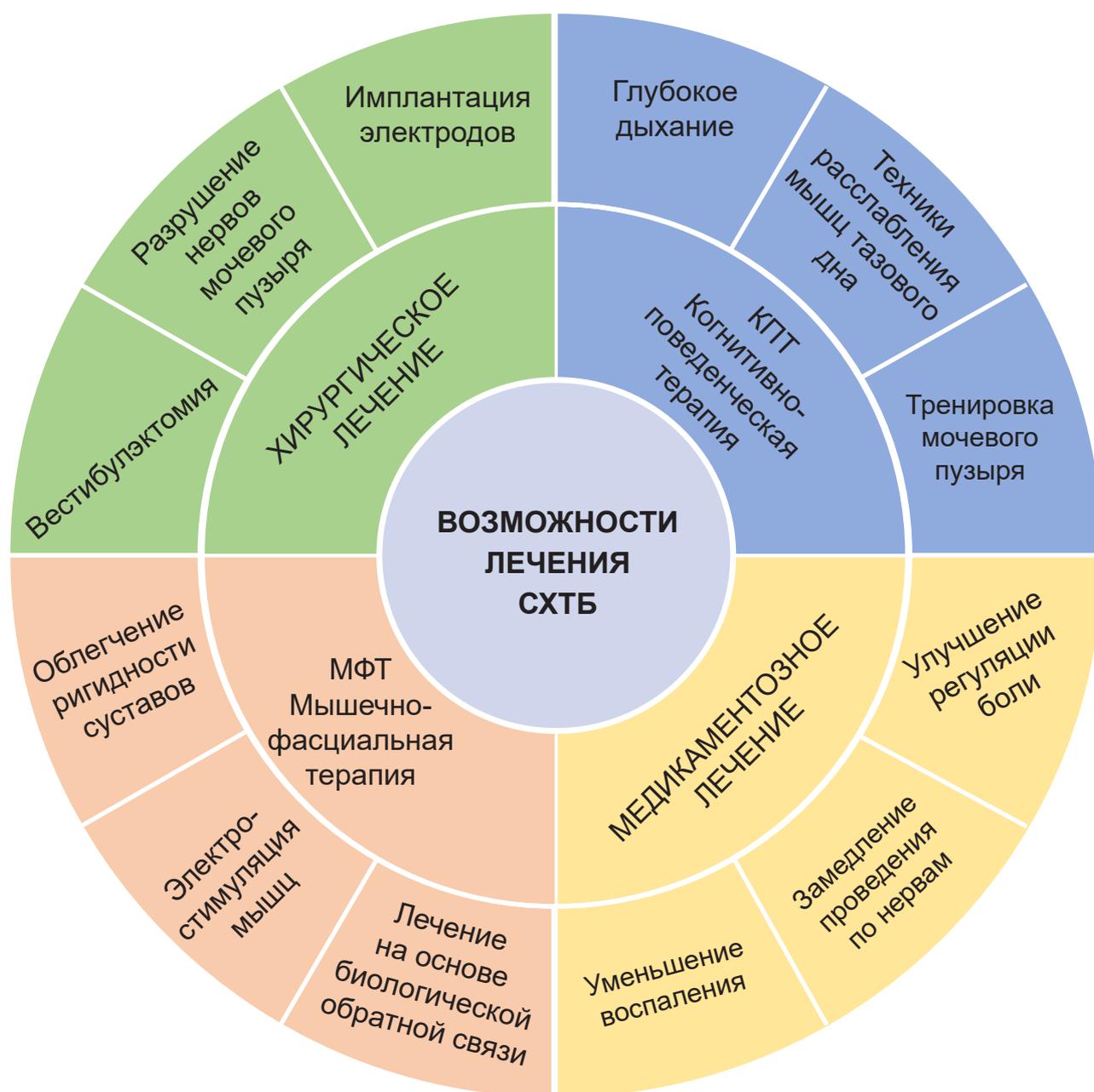


Рис. 1. Возможности мультидисциплинарного лечения СХТБ.

3. МЫШЕЧНО-ФАСЦИАЛЬНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ (МФТ)

Физические методы лечения нарушений тазового дна включают, в дополнение к упражнениям для укрепления тазового дна, лечение по принципу биологической обратной связи, электростимуляцию мышц или тренировку мочевого пузыря. Миофасциальная мануальная терапия (ММТ) тазовой области проводится специалистами-физиотерапевтами, чтобы снять мышечно-фасциальное напряжение в болезненных чувствительных точках. Лечение основывается на повышении эластичности мягких тканей, снижении ригидности хряща в этой области, освобождении и растяжении сокращенных мышц и укреплении слабых мышц для восстановления равновесия мышечных и скелетных компонентов, чтобы обеспечить безболезненное функционирование и снизить дискомфорт [68, 69]. Кроме того, это лечение может улучшить приток крови к тазовой области; полагают, что снижение кровотока является одним из механизмов, лежащих в основе этого синдрома [30, 64, 68, 70–72]. Упражнения на мышцы тазового дна и тренировка мочевого пузыря могут улучшить координацию и функцию мышц тазового дна [65]. Доказано, что мануальная терапия с воздействием на мышечно-фасциальные чувствительные точки уменьшает боль [55, 73–75]. Хотя такое лечение очень распространено и признано методом с благоприятными результатами, его механизмы по-прежнему неясны, и у нас по-прежнему нет инструментов, чтобы определить пациентов, для которых это вмешательство будет клинически эффективным [73, 74].

Обоснованием для лечения пациентов с СХТБ при помощи ММТ считают патологические изменения в области тазового дна таких пациентов, говорящие о нарушении функции мышц тазового дна, которые включают как точки, чувствительные к боли, так и дополнительные костно-мышечные нарушения в области тазового дна [68, 76, 77]. Эти изменения вызывают боль и другие симптомы, характерные для СХТБ. Действительно, обнаружено, что ММТ облегчает боль; таким образом, по-видимому, ММТ может оказать значимый клинический эффект у пациентов с СХТБ [78]. Эффективность МФТ была дополнительно подтверждена в исследовании, доказавшем, что фокусированная МФТ улучшает клиническое состояние и боль у 60 % женщин с СХТБ, тогда как у женщин, которым проводили общий массаж, улучшение наступило в 20 % случаев [64]. Тот факт, что физиотерапия показала свою эффективность при заболеваниях тазового дна, вызывает вопросы о ее значимости для пациентов с СХТБ, о том, какие факторы позволяют прогнозировать ее успешность и может ли она повлиять на эти факторы [78].

4. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И БОЛЬ

В восприятии боли и ее обработке могут играть роль многие психологические и когнитивные переменные, такие как эмоции, сознание, концентрация внимания, чувство контроля, приспособление, модели поведения, взаимодействие между пациентом и терапевтом, а также убеждения и ожидания [79]. Ключевые переменные, играющие роль в восприятии боли — «катастрофизация» боли, которая определяется как усиленная негативная ориентация к неприятному раздражителю. Катастрофизация боли включает три измерения: заикливание на болевом раздражителе, восприятие повышенной угрозы болевого раздражителя и ощущение своей беспомощности и невозможности контролировать боль [80, 81]. Люди с высокой степенью катастрофизации боли приписывают боли большую тяжесть, угрозу или катастрофические последствия [82]. Исследования показали сильную зависимость между переменными катастрофизации боли; в них описывается усиление клинической и экспериментальной боли, сильный ментальный дискомфорт, депрессия, ограничение функции, жалобы на более сильную послеоперационную боль, менее выраженный ответ на медикаментозное лечение и более интенсивное использование медицинских услуг [32, 52, 72, 83, 84].

У женщин, страдающих от СБМП, обнаружена связь между степенью катастрофизации боли, тяжестью боли и количеством симптомов [83, 84]. Granot и Lavee (2005) [85] не отметили различий в катастрофизации боли при болевом воздействии на руку у женщин, страдающих и не страдающих от ИВД, однако у женщин с ИВД оценки по шкале катастрофизации боли во время полового сношения коррелировали с более высокими оценками боли. Другие исследования показали большую степень катастрофизации у женщин с болью в области гениталий по сравнению со здоровыми женщинами [72], при этом обнаружена корреляция между оценкой катастрофизации боли и повышенной активностью в предлобных зонах коры, ответственных за модуляцию или фокус боли [18].

Что касается тревожности, обнаружено, что у женщин с СБМП ее уровень был выше (что было связано с тяжестью симптомов), чем у здоровых женщин [83, 86]. Кроме того, тяжесть боли у женщин с ИВД была связана с большей тревожностью, избеганием страха и катастрофизацией боли, что указывает на возможную связь между тяжестью боли в области гениталий и эмоциональным стрессом, характеризующимся негативными ожиданиями, такими как страх или тревожность [24, 52]. Еще в одном исследовании

сообщается о дополнительных проблемах, наряду с болью (таких как сексуальные проблемы), связанных с тревожностью у таких женщин [87].

Для лучшего понимания психологических процессов, возникающих в ответ на боль, была предложена модель избегания страха (ИС). Соответственно, можно полагать, что у женщин, страдающих от болезненного полового акта, катастрофическое мышление, страх и мышечное напряжение формируют поведение, направленное на избегание болезненных симптомов, что приводит к снижению физических возможностей и депрессии [72]. Симптомы тревожности могут отражать усиление негативных чувств, что на более поздних стадиях (согласно модели ИС) усиливает катастрофизацию боли [88] и, в конечном итоге, страх и поведение, направленное на избегание боли [88, 89]. Высказывалось предположение, что тревожность и страх перед болью в сочетании с негативными ожиданиями заставляют пациентку сосредоточиваться на своей болезни и боли, что отрицательно сказывается на сексуальных реакциях и способности справиться с болью [24]. Это предположение было подтверждено исследованием, обнаружившим, что восприятие боли и тревожность играют роль в патогенезе ИВД и способствует развитию гиперчувствительности к боли у таких женщин [85]. Сходным образом, Heddimi с сотрудниками (2012) [14] обнаружили, что при низкой степени тревожности и катастрофизации боль во время коитуса была меньше, а сексуальная функция лучше.

Депрессия — еще один ключевой психологический фактор, влияющий на восприятие боли. Американская психиатрическая ассоциация определяет депрессию как состояние безысходности и потерю интереса или удовольствия от почти любой деятельности, которая приносила удовольствие ранее [90, 91]. Среди женщин с СХТБ частота депрессии выше, чем у женщин, не страдающих от этого синдрома [92, 93]. Кроме того, у этих женщин уровень депрессии коррелирует с чувствительностью к экспериментальному болевому раздражителю и длительностью болезни [34]. В свете этого высказано предположение, что депрессия сильно способствует тяжести СХТБ [93].

Соматизация — еще одна психологическая переменная, распространенная у пациентов с хронической болью [94]. Соматизация описывается как нарушение, при котором пациент жалуется на ряд соматических симптомов (мультисимптомность) при отсутствии органических признаков патологии. Фактически, эти симптомы появляются в результате психологических проблем и также характеризуются болью [95]. Высокий уровень соматизации обнаружен у женщин с СБМП [83], что коррелировало с по-

вышенной чувствительностью к экспериментальной боли [1, 85], было связано с тяжестью симптомов и являлось прогностическим показателем менее успешного лечения [69, 96]. Известно, что психологические переменные, такие как соматизация, депрессия и тревожность, служат важными прогностическими показателями клинических результатов и успешности хирургических методов лечения при синдромах с хронической болью [97]. Однако не было найдено исследований, оценивавших вклад соматизации в прогнозирование успеха мышечно-фасциальной физиотерапии для женщин, страдающих от СХТБ.

5. ВЫВОДЫ

С учетом вышеописанных данных и взаимосвязей между гиперчувствительностью и болью, а также психологическими факторами у женщин, страдающих от СХТБ, и в связи с тем, что боль при этом синдроме влияет на сексуальную функцию и интимную сферу, важно изучать и оценивать вклад этих факторов в патогенезе СХТБ.

Подводя итог, опубликованные данные показывают, что СХТБ представляет собой хронический болевой синдром, сочетающий в себе анатомическое нарушение функции мышц тазового дна с нарушением восприятия боли, связанным с психологическими и когнитивными факторами (например, участвующими в обработке боли). Более ранняя постановка диагноза и поддержка могут помочь в лечении женщин с этим синдромом и снижении его влияния на повседневную жизнь. СХТБ оказывает влияние на физическое, психологическое и сексуальное здоровье женщин и их партнеров. В идеале, поддерживать женщин с СХТБ должны медсестры и врачи. Кроме того, для лечения СХТБ следует использовать мультидисциплинарный подход. Данную группу женщин следует исследовать с помощью РКИ (рандомизированных контролируемых исследований), чтобы изучить факторы, влияющие на синдром, и способы справиться с ним.

Литература

1. Grinberg, K.; Granot, M.; Lowenstein, L.; Abramov, L.; Weissman-Fogel, I. A common pro-nociceptive pain modulation profile typifying subgroups of chronic pelvic pain syndromes is interrelated with enhanced clinical pain. *Pain* 2017, 158, 1021–1029.
2. Klotz, S.G.R.; Ketels, G.; Richardsen Blowe, B.; Brumahi, C.A. Physiotherapeutic assessment of chronic pelvic pain syndrome. Development of a standardized physiotherapeutic assessment instrument for interprofessional cooperation in patients with chronic pelvic pain syndrome. *Man. Med.* 2019, 57, 181–187.
3. Speer, L.M.; Mushkbar, S.; Erbele, T. Chronic pelvic pain in women. *Am. Fam. Phys.* 2016, 93, 380–387.
4. Ahangari, A. Prevalence of Chronic Pelvic Pain among Women: An Updated Review. *Pain Phys.* 2014, 17, 141–147.
5. Mathias, S.D.; Kuppermann, M.; Liberman, R.F.; Lipschutz, R.C.; Steege, J.E. Chronic pelvic pain: Prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet. Gynecol.* 1996, 87, 321–327.

6. Zivi, A.; Sagie-Maor, A.; Ben-Shushan, A.; Rozensky, N. Chronic pelvic pain and Allen masteres syndrome. *Harefua* 2009, 148, 424–426.
7. Stones, R.W.; Cheong, Y.C.; Howard, F.M.; Singh, S. Interventions for treating chronic pelvic pain in women (Review). *Cochrane Collab.* 2010, 11, 1–43. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3005 8 of 11
8. Giamberardino, M.; Tana, C.; Costantini, R. Pain threshold in women with chronic pelvic pain. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014, 26, 253–259.
9. Nickel, J.C.; Tripp, D.A.; Pontari, M.; Moldwin, R.; Mayer, R.; Carr, L.K.; Doggweiler, R.; Yang, C.; Mishra, N.; Nordling, J. Psychosocial Phenotyping in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Case Control Study. *J. Urol.* 2010, 183, 167–172.
10. Katz, L.; Tripp, D.A.; Curtis-Nickel, J.; Mayer, R.; Reimann, M.; Ophoven, V.A. Disability in women su ering from interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Br. J. Urol. Int.* 2012, 111, 114–121.
11. Warren, J.W.; Brown, J.; Tracy, K.; Langenberg, P.; Wesselmann, U.; Greenberg, I. Evidence-Based Criteria for Pain of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome in Women. *Urology* 2008, 71, 441–448.
12. Friedrich, E.G. Vulvar vestibulitis syndrome. *J. Reprod. Med.* 1987, 32, 110–114.
13. Naess, I.; Bo, K. Pelvic floor muscle function in women with provoked vestibulodynia and asymptomatic controls. *Int. Urogynecol. J.* 2015, 26, 1467–1473.
14. Heddini, U.; Bohm-Starke, N.; Nilsson, K.W.; Johannesson, U. Provoked vestibulodynia-medical factors and comorbidity associated with treatment outcome. *J. Sex. Med.* 2012, 9, 1400–1406.
15. Ghizzani, A.; Di Sabatino, V.; Suman, L.A.; Biasi, G.; Santarcangelo, E.L.; Carli, G. Pain symptoms in fibromyalgia patients with and without provoked vestibulodynia. *Pain Res. Treat.* 2014, 2014, 457618.
16. Farage, M.A.; Miller, K.W.; Ledger, W. Localized Provoked Vestibulodynia: Do Multiple Etiologic Triggers Manifest as Neurogenic Vulvar Pain? *J. Genit. Syst. Disord.* 2014, 3, 1–6.
17. Moyal-Barracco, M.; Lynch, P.J. Terminology and classification of vulvodynia: A historical perspective. *J. Reprod. Med.* 2004, 49, 772–777.
18. Sutton, K.S.; Pukall, C.F.; Chamberlain, S. Di use noxious inhibitory control function in women with provoked vestibulodynia. *Clin. J. Pain* 2012, 28, 667–674.
19. Andersson, K.E.; Nomiya, M.; Sawada, N.; Yamaguchi, O. Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia. *Ther. Adv. Urol.* 2014, 6, 105–114.
20. Hanno, P.; Nordling, J.; Fall, M. Bladder Pain Syndrome. *Med. Clin. N. Am.* 2011, 95, 55–73.
21. Homma, Y.; Udea, T.; Tomoe, H.; Lin, A.T.; Kuo, H.C.; Lee, M.H.; Lee, J.G.; Yoon-Kim, D.; Lee, K.S. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int. J. Urol.* 2009, 16, 597–615.
22. Stones, R.W.; Mountfield, J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, 387–391.
23. Dumoulin, C.; Bourbonnais, D.; Lemieux, M.C. Development of a dynamometer for measuring the isometric force of the pelvic floor musculature. *NeuroUrol. Urodyn.* 2003, 22, 648–653.
24. Van-Lankveld, J.J.D.M.; Granot, M.; Weijmar-Schultz, W.C.M.; Binik, Y.M.; Wesselmann, U.; Pukall, C.; Bohm-Starke, N.; Achtrari, C. Women's sexual pain disorders. *J. Sex. Med.* 2010, 7, 615–631.
25. Forrest, J.B.; Mishell, D.R. Breaking the cycle of pain in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: Toward standartization of early diagnosis and treatment-consensus panel recommendations. *J. Reprod. Med.* 2009, 54, 3–14.
26. Bohm-Starke, N.; Hilliges, M.; Brodda-Jansen, G.; Rylander, E.; Torebjork, E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2001, 94, 177–183.
27. Treede, R.D.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Finnerup, N.; First, M.; et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2018, 160, 19–27.
28. Ness, T.J.; Lloyd, L.K.; Fillingim, R.B. An endogenous pain control system is altered in subjects with interstitial cystitis. *J. Urol.* 2014, 19, 364–370.
29. Lowenstein, L.; Kenton, K.; Mueller, E.R.; Brubaker, L.; Heneghan, M.; Senka, J.; Fitzgerald, P. Patients with painful bladder syndrome have altered response to thermal stimuli and catastrophic reaction to painful experiences. *NeuroUrol. Urodyn.* 2009, 28, 400–404.
30. Stav, K. Painful Bladder Syndrome—It is worth knowing. *Harefua* 2011, 150, 168–174.
31. FitzGerald, M.P.; Brensinger, C.; Brubaker, L.; Loper, K. What is the pain of interstitial cystitis like? *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2006, 17, 69–72.
32. Granot, M.; Goldstein-Ferber, S. Prediction of post-operative pain intensity by assessment of pain catastrophizing scale and anxiety. *Clin. J. Pain* 2005, 21, 439–445.
33. Granot, M.; Friedman, M.; Yarnitsky, D.; Zimmer, E. Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2002, 109, 863–866.
34. Johannesson, U.; Nygren de Boussard, C.; Jansen, J.B.; Bohm Starke, N. Evidence of diffuse noxious inhibitory control (DNIC) elicited by cold noxious stimulation in patients with provoked vestibulodynia. *Pain* 2007, 130, 31–39.
35. Kaya, S.; Hemans, L.; Willems, T. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: A systematic literature review. *Pain Phys.* 2013, 16, 291–308.
36. Ness, T.J.; Powell-Boone, T.; Cannon, R.; Lloyd, L.K.; Fillingim, R.B. Psychophysical evidence of hypersensitivity in subjects with interstitial cystitis. *J. Urol.* 2005, 173, 1983–1987.
37. Harlow, B.L.; Stewart, B.G. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: Have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J. Am. Med. Women Assoc.* 2003, 58, 82–88.
38. Pukall, C.F.; Baron, M.; Amsel, R.; Khalife, S.; Binik, Y.M. Tender point examination in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Clin. J. Pain* 2006, 22, 601–609.
39. Hampson, J.P.; Reed, B.D.; Clauw, D.J.; Bhavsar, R.; Gracely, R.H.; Haefner, H.K.; Harris, R.E. Augmented Central Pain Processing in Vulvodynia. *J. Pain* 2013, 14, 579–589.
40. As Sanie, S.; Harris, R.E.; Napadov, V.; Kim, J.; Neshewat, G.; Kairys, A.; Williams, D.; Clauw, D.J.; Schmidt-Wilcke, T. Changes in regional gray matter volume in woman with chronic pelvic pain: A voxel based morphometry study. *Pain* 2012, 153, 1006–1014.
41. Davis, N.F.; Brady, C.M.; Creagh, T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: Epidemiology pathophysiology and evidence based treatment options. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014, 175, 30–37.
42. Schmidt-Wilcke, T.; Leinisch, E.; Ganssbauer, S.; Draganski, B.; Bogdahn, U.; Altmeppen, J. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 2006, 125, 89–97.
43. Schmidt-Wilcke, T.; Ganssbauer, S.; Neuner, T.; Bogdahn, U.; May, A. A subtle gray matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalgia* 2008, 28, 1–4.
44. Hsu, M.C.; Harris, R.E.; Sundgren, P.C.; Welsh, R.C.; Fernandes, C.R.; Clauw, D.J. No consistent difference in a gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age matched healthy subjects when controlling for a ective disorder. *Pain* 2009, 143, 262–267.
45. Gyang, A.; Hartman, M.; Lamu, G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain. *Obstet. Gynecol.* 2013, 121, 645–650.
46. Apkarian, A.V.; Bushnell, M.C.; Treede, R.D.; Zubieta, J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 2004, 9, 463–484.
47. Nimnuan, C.; Rabe-Hesketh, S.; Wessely, S.; Hotopf, M. How many functional syndromes? *J. Psychosom. Res.* 2001, 51, 549–557.
48. Warren, J.; Morozov, V.; Howard, F. Could chronic pelvic pain be a functional somatic syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011, 205, 199–e1.
49. Krieger, J.N.; Stephens, A.J.; Landis, J.R.; Clemens, J.Q.; Kreder, K.; Lai, H.H.; Afari, N.; Rodriguez, L.; Schaeffer, A.; Mackey, S.; et al. Relationship between chronic nonurological associated somatic syndromes and symptom severity in urological chronic pelvic pain syndromes: Baseline evaluation of the MAPP study. *J. Urol.* 2015, 193, 1254–1262.
50. Hughes, L. Physical and Psychological Variables That Influence Pain in Patients with Fibromyalgia. *Orthop. Nurs.* 2006, 25, 112–119.
51. Jones, K.D.; Maxwell, C.; Mist, S.D.; King, V.; Denman, M.A.; Gregory, W.T. Pelvic Floor and Urinary Distress in Women with Fibromyalgia. *Pain Manag. Nurs.* 2015, 16, 834–840.
52. Grinberg, K.; Granot, M.; Lowenstein, L.; Abramov, L.; Weissman-Fogel, I. Negative Illness Perceptions are Associated with a Pro-nociceptive Modulation Profile and Augmented Pelvic Pain. *Clin. J. Pain* 2018, 34, 1141–1148.
53. Kronenberg, R.; Ludin, S.; Fischer, L. Severe Case of Chronic Pelvic Pain Syndrome: Recovery after Injection of Procaine into the Vesicoprostatic Plexus—Case Report and Discussion of Pathophysiology and Mechanisms of Action. *Case Rep. Urol.* 2018, 2018, 9137215.
54. Andrews, J.C. Vulvodynia Interventions – Systematic Review and Evidence Grading. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011, 66, 299–315.
55. Bergeron, S.; Binik, Y.M.; Khalife, S.; Pgidas, K.; Glazer, H.I.; Meana, M.; Amsel, R. Arandomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain* 2001, 91, 297–306.
56. Fugl-Meyer, K.S.; Boham-Starke, N.; Petersen, C.D.; Fugl-Meyer, A.; Parish, S.; Giraldo, A. Standard Operating Procedures for Female Genital Sexual Pain. *J. Sex. Med.* 2013, 10, 83–93.
57. Mandal, D.; Nunns, D.; Byrne, M.; McLelland, J.; Rani, R.; Cullimore, J.; Bansal, D.; Brackenbury, F.; Kirtschig, G.; Wier, M.; et al. Guidelines for the management of vulvodynia. *Br. J. Dermatol.* 2010, 162, 1180–1185.
58. Reed, B.D.; Caron, A.M.; Gorenflo, D.W.; Haefner, H.K. Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: Eacy and associated factors. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2007, 62, 26–27.
59. Zolnoun, D.; Hartmann, K.; Lamvu, G.; As-Sanie, S.; Maixner, W.; Steege, J. A conceptual model for the pathophysiology of vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2006, 61, 395–401.
60. Argo, C.E.; Albrecht, P.; Irving, G.; Rice, F. Multimodal analgesia for chronic pain: Rationale and future directions. *Pain Med.* 2009, 10, S53–S66.
61. Al-Abbadey, M.; Liossi, C.; Curran, N.; Schoth, D.E.; Graham, C.A. Treatment of female sexual pain disorders: A systematic review. *J. Sex Marital Ther.* 2016, 42, 99–142.
62. Bohm-Starke, N.; Rylander, E. Surgery for localized, provoked vestibulodynia: A long-term follow-up study. *J. Reprod. Med.* 2008, 53, 83–89.

63. Goldstein, A.; Klingman, D.; Christopher, K.; Johnson, C.; Marino, S. Surgical treatment of vulvar vestibulitis syndrome: Outcome assessment derived from a postoperative questionnaire. *J. Sex. Med.* 2006, 3, 923–931.
64. Fitzgerald, M.P.; Anderson, R.U.; Potts, J.; Payne, C.K.; Peters, K.M.; Clemens, Q.; Kotarino, R.; Fraser, L.; Cosby, A.; Fortman, C.; et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *J. Urol.* 2009, 182, 570–580.
65. Rosenbaum, T.Y.; Owens, A. The role of pelvic floor physical therapy in treatment of pelvic and genital pain related sexual dysfunction. *J. Sex. Med.* 2008, 5, 513–523.
66. Sadownick, L. Etiology, diagnosis, and clinical management of vulvodynia. *Int. J. Women Health* 2014, 6, 437–449.
67. Weijmar-Schultz, W.C.M.; Gianotten, W.L.; Van Der Meijden, W.I.; Van De Wiel, H.B.M.; Blinde-man, L.; Chadha, S.; Drogendijk, A.C. Behavioral approach with or without surgical intervention for the vulvar vestibulitis syndrome: A prospective randomized and non-randomized study. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 1996, 17, 143–148.
68. King, H.H. Manual Therapy May Benefit Women With Interstitial Cystitis and Pelvic Floor Pain. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2013, 113, 360–361.
69. Ailliet, L.; Rubinstein, S.M.; Knol, D. Somatization is associated with worse outcome in a chiropractic patient population with neck pain and low back pain. *Man. Ther.* 2016, 21, 170–176.
70. Kotarinos, R.K. Pelvic floor physical therapy in urogynecologic disorders. *Curr. Women Health Rep.* 2003, 3, 334–339.
71. Kotarinos, R.K. Myofascial Pelvic Pain: Rationale and Treatment. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2015, 10, 87–94.
72. Thomten, J.; Karlsson, A. Psychological factors in genital pain: The role of fear avoidance, pain catastrophizing and anxiety sensitivity among women living in Sweden. *Scand. J. Pain* 2014, 5, 193–199.
73. Bruckenthal, P. Chronic pelvic pain: Approaches to diagnosis and treatment. *Pain Manag. Nurs.* 2010, 12, S4–S10.
74. George, S.E.; Clinton, S.C.; Borello-France, D.F. Physical therapy management of female chronic pelvic pain: Anatomic considerations. *Clin. Anat.* 2013, 26, 77–88.
75. Glazer, H.; Rodke, G.; Swencions, C.; Hertz, R.; Alexander, W. Treatment of Vulvar Vestibulitis Syndrome with Electromyographic Biofeedback of Pelvic Floor Musculature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1995, 50, 658–659.
76. Anderson, R.U.; Sawyer, T.; Wise, D.; Morey, A.; Nathanson, B.H.; Krieger, J.N. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.* 2009, 182, 2753–2758.
77. Tu, F.F.; Holt, J.; Gonzales, J.; Fitzgerald, C.M. Physical therapy evaluation of patients with chronic pelvic pain: A controlled study. *Gen. Gynecol.* 2008, 198, 272–277.
78. Peters, K.M.; Carrico, D.; Kalinowski, S.E.; Ibrahim, I.A. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Ault Urol.* 2007, 70, 16–20.
79. Adams, N.; Field, L. Pain management 1: Psychological and social aspects of pain. *Br. J. Nurs.* 2001, 10, 903–911.
80. Sullivan, M.J.L.; Bishop, S.; Pivik, J. The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychol. Assess.* 1995, 7, 524–532.
81. Sullivan, M.J.L.; Thorn, B.; Haythornthwaite, J.A.; Keefe, F.; Martin, M.; Bradley, L.A.; Lefebvre, J. Theoretical perspectives on relation between catastrophizing and pain. *Clin. J. Pain* 2001, 17, 52–64.
82. Quartana, P.J.; Campbell, C.M.; Edwards, R.R. Pain catastrophizing: A critical review. *Expert Rev. Neurother.* 2009, 9, 745–758.
83. Lowenstein, L.; Fitzgerald, M.P.; Kenton, K.; Hachett Durazo-Arvizu, R.; Mueller, E.R.; Goldman, K.; Brubaker, L. Evaluation of urgency in women with a validated urgency, severity and impact questionnaire (USIQ). *Int. Urogynecol.* 2009, 20, 301–307.
84. Tripp, D.A.; Curtis, N.; Fitzgerald, M.P.; Mayer, R.; Stechyson, N. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Female Urol.* 2009, 75, 987–992.
85. Granot, M.; Lavee, Y. Psychological factors associated with perception of experimental pain in vulvar vestibulitis syndrome. *J. Sex Marital Ther.* 2005, 31, 285–302.
86. Curtis-Nickel, J.; Shoskes, D.; Irvin-Bird, K. Clinical Phenotyping of Women with Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Key to Classification and Potentially Improved Management. *J. Urol.* 2009, 182, 155–160.
87. Kuile, M.M.; Weijnenborg, P.T.M.; Spinhoven, P. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: The role of anxiety and depression. *J. Sex. Med.* 2010, 7, 1901–1910.
88. Vlaven, J.W.S.; Linton, S.J. Fear avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain* 2002, 85, 317–322.
89. Payne, K.A.; Binik, Y.M.; Pukall, C.F.; Thaler, L.; Amsel, R.; Khalife, S. Effects of sexual arousal on genital and nongenital sensation: A comparison of women with vulvar vestibulitis syndrome and healthy controls. *Arch. Sex. Behav.* 2007, 36, 289–300.
90. Bair, M.J.; Robinson, R.L.; Katon, W.; Kroenke, K. Depression and pain comorbidity. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 2433–2445.
91. Katon, W.; Lin, E.H.B.; Kroenke, K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2007, 29, 147–155.
92. Romano, A.P.M.S.; Gorayeb, R.; Romano, S.; Poli-Neto, O.B.; Dos Reis, C.; Rosa e Silva, J.C.; Nogueira, A.A. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63, 707–711.
93. Miller-Matero, L.R.; Saulino, C.; Clark, S.; Bugenski, M.; Eshelman, A.; Eisenstein, D. When treating the pain is not enough: A multidisciplinary approach for chronic pelvic pain. *Arch. Women Ment. Health* 2016, 19, 349–354.
94. Birket-Smith, M. Somatization and chronic pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001, 45, 1114–1120.
95. Wilson, L.; Dworkin, S.F.; Whitney, C.; LeResche, L. Somatization and pain dispersion in chronic temporomandibular disorder pain. *Pain* 1994, 57, 55–61.
96. Van Oudenhove, L.; Tornblom, H.; Storsud, S.; Tack, J.; Simren, M. Depression and Somatization are Associated with Increased Postprandial Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016, 150, 866–874.
97. Sertel-Berk, H.O. The biopsychosocial factors that serve as predictors for the outcome of surgical modalities for chronic pain. *AGRI* 2010, 22, 93–97.

Зависимость между витамином К и остеоартритом: обзор имеющихся доказательств

Kok-Yong Chin

Кафедра фармакологии, медицинский факультет, Университет Кебангсаан, Малайзия, Черас 56000, Малайзия;

1. ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — инвалидизирующее заболевание подвижных суставов, распространенное среди пожилых людей. Оно характеризуется ухудшением качества суставного хряща, изменениями подхрящевой кости, формированием остеофитов, сужением суставной щели и воспалением синовиальной оболочки [1]. По данным глобального исследования бремени болезни 2010 г., распространенность ОА тазобедренного сустава, стандартизированная по возрасту, составила 0,85 % (95 % доверительный интервал (ДИ) от 0,74 до 1,02 %), а коленного сустава — 3,8 % (95 % ДИ от 3,6 до 4,1 %). Соответствующая оценка числа лет, прожитых с инвалидностью, составила 17,1 млн в 2010 г. [2]. Ожидается, что с увеличением доли пожилого населения и роста ожирения во всем мире распространенность ОА вырастет, так как возраст и ожирение, наряду с женским полом и травмами суставов, являются основными способствующими факторами ОА [3, 4].

Современная фармакологическая терапия ОА, такая как парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты и трамадол, направлена на облегчение боли, но не на разрешение патологических процессов, лежащих в основе ОА [5]. На рынке есть многочисленные средства для профилактики ОА: глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, куркумин и неомыляемые компоненты авокадо и соевых бобов, однако их эффективность остается недоказанной [6–8]. Сообщается, что пищевые компоненты, такие как витамин D, витамин E, полифенолы, замедляют прогрессирование ОА [9–12].

Обызвествление хряща играет важную роль в патогенезе ОА. Обызвествление суставного хряща тазобедренных и коленных суставов очень распространено среди населения [13]. Сообщается, что наличие обызвествления коррелирует с гистологической оценкой тяжести ОА тазобедренного и коленного сустава [13]. В исследованиях на животных выявля-

на связь между обызвествлением хряща, сниженной прочностью на сжатие и повышенным истиранием [14, 15]. Кроме того, показано, что присутствие кристаллов основного фосфата кальция индуцирует пролиферацию синовиальных фибробластов и повышает экспрессию металлопротеиназы-13 в хондроцитах [16]. Таким образом, обызвествление хряща в сочетании с повышенной экспрессией фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкинов макрофагами, индуцированной частицами, образовавшимися в результате износа, может привести к дальнейшему разрушению хряща и ОА.

Содержащий остатки гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (gla) белок матрикса (MGP), участвующий в обызвествлении, экспрессируется в хондроцитах, клетках, образующих хрящ. У мышей с деактивированным геном MGP развивалось спонтанное обызвествление кровеносных сосудов [17], тогда как избыточная экспрессия MGP задерживала минерализацию костей [18]. MGP действует как ингибитор обызвествления, опосредованного костным морфогенетическим белком-2 [19], и полиморфизм MGP связан с ОА [20]. Биологическая активность MGP зависит от витамина К, кофактора фермента γ -глутамилкарбоксилазы, превращающей неактивный некарбоксилированный MGP в активный карбоксилированный MGP. Таким образом, по состоянию карбоксилирования MGP можно оценить статус витамина К в организме [21].

Витамин К делится на филлохинон (витамин K1) с фитиловой группой, получаемый из растений, и менахинон (витамин K2) с полиизопрениловой боковой цепью из 6–13 изопрениловых звеньев в положении 3, образуемые бактериями нижних отделов кишечника. Кроме вышеупомянутого MGP, витамин К также способствует карбоксилированию других белков, таких как белок, богатый gla (GRP) и остеокальцин (оба необходимы для регуляции обызвествления), и протромбин, важный для регуляции каскада свертывания [22, 23].

Невольно напрашивается вывод, что витамин К, пищевой компонент, может влиять на обызвествление хряща за счет карбоксилирования MGP и предотвратить возникновение ОА. Таким образом, был выполнен поиск литературы, чтобы найти доказательства зависимости между статусом витамина К и ОА. В этом обзоре кратко представлены доказательства, чтобы дать подробный обзор потенциала витамина К в качестве средства профилактики прогрессирования ОА. Исследования с участием людей представлены и обсуждаются в соответствии с силой доказательств, с последующим переходом к механизму действия витамина К при профилактике ОА.

2. ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТАТУСОМ ВИТАМИНА К И ОА

2.1. Исследования типа случай-контроль

Зависимость между витамином К и ОА изучалась в нескольких исследованиях типа случай-контроль, в которых брали пробы хряща у больных ОА перед операцией или изъятием донорских органов. В более раннем исследовании Roberts et al. [24] сообщается, что у пожилых людей с переломом шейки бедра и ОА ($n = 13$; медиана возраста ≥ 80 лет) концентрация филлохинона в сыворотке (но не карбоксилированного / слабокарбоксилированного остеокластина) была значительно ниже, чем в группе контроля ($n = 16$; медиана возраста ≥ 71 год); это дает основания полагать, что он является потенциальным маркером здоровья скелета. Однако концентрация филлохинона в сыворотке у пациентов с переломом шейки бедра и ОА самим по себе значительно не различалась. На следующий день после операции эндопротезирования тазобедренного сустава концентрация филлохинона в сыворотке снижалась до необнаружимого уровня и снова повышалась через неделю, что дает основания предполагать участие витамина К в процессе заживления скелета [24]. В более новом исследовании была обнаружена более низкая концентрация филлохинона в плазме у пациентов с ОА коленного сустава ($n = 40$, возраст $50,4 \pm 4,9$ лет) по сравнению с группой контроля (возраст $48,9 \pm 4,6$ лет). Повышенная концентрация филлохинона в плазме была связана с повышенной толщиной медиального хряща. Обнаружено, что у пациентов с недостаточностью витамина К более высокие оценки по шкале МакМастера и Западного Онтарио (WOMAC), что отражает большую тяжесть болезни [25].

В других исследованиях используется карбоксилирование MGP или белка, богатого gla (GRP) в качестве маркера статуса витамина К, однако его зависимость от ОА была неоднородной. Сообщалось, что содержание некарбоксилированного MGP в сы-

воротке людей (группа контроля), не страдающих артритом ($n = 30$; медиана возраста 42 года), выше, чем у больных артритом. У пациентов с воспалительным артритом ($n = 9$; медиана возраста 55 лет; ювенильный идиопатический артрит и анкилозирующий спондилит) концентрация некарбоксилированного MGP в синовиальной жидкости была выше, чем у пациентов с невоспалительным артритом ($n = 17$; медиана возраста 55 лет; ОА и хондракальциноз), однако с карбоксилированным MGP обнаружена обратная зависимость. В целом, соотношение концентраций некарбоксилированного MGP в группе воспалительного артрита было выше, чем в группе невоспалительного артрита [26].

Иммуногистохимическое окрашивание образцов хряща от пациентов с ОА, перенесших операцию эндопротезирования коленного сустава, показало, что в хрящевом матриксе и синовиальной оболочке больных ОА содержание некарбоксилированной формы GRP выше, чем карбоксилированной. Данные дают основания полагать, что некарбоксилированный MGP, попадающий в системный кровоток, может быть показателем, позволяющим дифференцировать ОА от других состояний.

В противоположность этому, в работе Bing et al. сообщается, что у больных ОА коленного сустава концентрация некарбоксилированного MGP ниже ($n = 178$; средний возраст $62,8 \pm 7,4$ лет), чем в группе контроля ($n = 160$; средний возраст $63,2 \pm 8$ лет) [27]. Количество некарбоксилированного MGP в синовиальной жидкости также отрицательно коррелировало с тяжестью болезни у больных ОА [27]. Авторы не объяснили причину такого отличия от предыдущих исследований.

2.2. Единовременные исследования

Зависимость между статусом витамина К (прямое измерение карбоксилирования белков матрикса) и частотой или прогрессированием ОА изучали в нескольких исследованиях. В Фрамингемском исследовании потомков ($n = 672$; средний возраст 66 лет) была обнаружена отрицательная зависимость между частотой возникновения ОА суставов кисти, крупных остеофитов и сужения суставной щели и концентрацией филлохинона в крови. Концентрация филлохинона в крови 1 нмоль/л была определена как пороговая, при этом дальнейшее повышение концентрации филлохинона в крови не способствует дополнительной профилактике ОА. Кроме того, в этом исследовании не было выявлено значимой связи между ОА коленного сустава и концентрацией филлохинона в крови [29]. Однако карбоксилирование не вошло в число переменных в этом исследовании. Ishii et al. [30] сообщили, что у пациентов ($n = 58$;

средний возраст 73 ± 8 лет) со степенью 4 по шкале Келлгрена-Лоуренса (КЛ), которым проводилось эндопротезирование коленного сустава, содержание менахинона в латеральных мышечках бедренной / большеберцовой кости было значительно выше, чем в медиальных мышечках, независимо от пола. Возможно, этому наблюдению способствовало более тяжелое поражение медиальных мышечков в результате ОА по сравнению с латеральной стороной.

Что касается поступления с пищей, исследование остеоартрита (Research on Osteoarthritis Against Disease; ROAD) среди японцев ($n = 719$; средний возраст 72 года) показало, что витамин К, поступающий с пищей (по данным краткой анкеты для оценки анамнеза питания), был единственным пищевым компонентом, связанным с более низкой выраженностью ОА (степень КЛ < 2), и эта закономерность осталась значимой после дополнительного анализа с учетом пола [31]. В последующем исследовании ROAD использовалась компьютерная диагностическая система для анализа минимальной ширины суставной щели (мШСЩ) и зоны остеофитов коленного сустава. Обнаружено, что в целом у субъектов потребление витамина К по данным из краткой анкеты оценки анамнеза питания связано с мШСЩ, но не с площадью остеофитов. Дополнительный анализ с учетом пола показал, что количество витаминов К, В1, В2, В6 и С связано с мШСЩ, тогда как количество витаминов Е, В1, В2, ниацина и В6 было связано с площадью остеофитов. Зависимость между витамином К и параметрами ОА коленного сустава у мужчин была незначимой [32].

Отслеживать прогрессирование ОА также можно по маркерам метаболизма хряща в крови. Naito et al. [33] сообщили о значимой положительной корреляции между слабокарбосилированным остеокальцином в сыворотке и маркерами костного метаболизма (N-концевым телопептидом и костной щелочной фосфатазой), а также маркером синовиита (гиалуронан), но не с маркерами хрящевого метаболизма (мочевой С-телопептид коллагена II типа и С-концевой пептид проколлагена II типа) у японских пациентов с ОА степени 3 или 4 по КЛ ($n = 25$; средний возраст $76 \pm 7,8$ лет). Однако следует отметить, что взятие образцов в этом исследовании проводилось не по графику и не натощак, поэтому возможна высокая вариабельность. В исследовании здорового старения и состава тела (Health Aging and Body Composition; Health ABC) с участием 791 пожилых людей, живущих самостоятельно (средний возраст 74 ± 3 года, 40 % афроамериканцев), более высокая концентрация некарбосилированного MGP в плазме была связана с повреждением мениска, остеофитами, повреждениями костного мозга и субарахноидальной кистой,

но не связана с болью в колене. Дополнительный анализ с учетом расы показал, что низкое содержание карбосилированного MGP связано с повреждением суставного хряща у афроамериканцев, тогда как необнаружимые концентрации витамина К в плазме связаны с повреждением менисков у белых [34]. Что касается подвижности, исследованием Health ABC обнаружено, что низкая концентрация витамина К в крови ($< 0,5$ нмоль/л) связана с ограничениями подвижности и инвалидностью, в отличие от концентрации $> 1,0$ нмоль/л. Некарбосилированный MGP не был связан ни с одной переменной подвижности [35].

В двух перекрестных исследованиях оценивалась зависимость между ОА и генетическим полиморфизмом MGP. Анализ вторичных данных клинического исследования ($n = 376$, средний возраст $71 \pm 5,5$ лет) не обнаружил связи между количеством MGP в сыворотке и ОА суставов кисти [20]. Показано, что гомозиготный минорный аллель rs1800802 (GG) связан с меньшим риском ОА суставов кисти по сравнению с 1 основным аллелем в этом локусе. Этот же аллель был связан с меньшим риском сужения суставной щели и образования остеофитов. Гомозиготный основной аллель rs4236 (TT) был связан с меньшим риском сужения суставной щели по сравнению с генотипами с хотя бы одним минорным аллелем. Однако размер выборки в этом исследовании был маленьким, и карбосилирование MGP не рассматривали [20]. В исследовании полногеномных связей с участием 12 784 субъектов была обнаружена значимая положительная связь между вариантами MGP (rs4764133) и ОА суставов кисти, но связи с ОА тазобедренного и коленного сустава не обнаружено [36].

2.3. Проспективные исследования

По сравнению с единовременными исследованиями, проспективные когортные исследования дают больше информации о зависимости между статусом витамина К и ОА. В многоцентровом исследовании остеоартрита (Multicenter Osteoarthritis Study; MOST) с участием 1180 субъектов (возраст 62 ± 8 лет) выявлена связь между субклинической недостаточностью витамина К (которую определяли по концентрации филлохинона в плазме) в исходный момент и появлением рентгенографических признаков ОА коленного сустава, но не остеофитами. Также обнаружена положительная связь между этим параметром и ОА одного или обоих коленных суставов. При оценке связи вносили поправку на витамин D, но не факторы образа жизни и другие пищевые компоненты, которые могут также способствовать ОА. В исследовании Health ABC концентрация витамина К в плазме ниже предела обнаружения в исходный

момент позволяла прогнозировать повреждение суставного хряща и мениска у пожилых людей, живущих самостоятельно, после трех лет [34]. Сходным образом, El-Brashy et al. [25] показали, что исходная недостаточность витамина К (при оценке по концентрации филлохинона в плазме) была связана со значительным снижением толщины хряща у медиального, латерального мыщелка и желоба по данным УЗИ, а также прогрессированием ОА.

Последующий анализ исследования Health ABC показал, что у субъектов ($n = 1323$; средний возраст $74,2 \pm 2,8$ лет) с концентрацией филлохинона в плазме $< 0,5$ нмоль/л была выше вероятность ограничений подвижности и инвалидности по сравнению с теми, у кого концентрация филлохинона в плазме была как минимум $1,0$ нмоль/л. С другой стороны, концентрация некарбоксилированного MGP в плазме ($n = 716$) была связана с нарушением способности к передвижению по нелинейной зависимости, но не связана с ограничением подвижности [35]. Shea et al. также анализировали проспективные данные исследований Health ABC и программы исследований остеоартрита (Osteoarthritis Initiatives) и обнаружили, что достаточная концентрация филлохинона в крови (> 1 нмоль/л и 25-гидроксивитамина D (> 50 нмоль/л)) была прогностическим показателем лучших оценок физической работоспособности при оценке с помощью короткого набора тестов и скорости ходьбы при последующих осмотрах. Однако связи между содержанием обоих пищевых компонентов и скоростью ходьбы не выявлено. С другой стороны, выявлена связь между достаточным поступлением витаминов К (> 90 мкг/сутки для женщин или 120 мкг/сутки для мужчин) и D (> 600 МЕ для возраста < 70 лет, > 800 МК для возраста > 70 лет) и общей скоростью ходьбы на 20 м и скоростью вставания со стула при последующем наблюдении; связь со скоростью ходьбы на 400 м отсутствовала [37]. В другом исследовании у пациентов с недостаточностью витамина К также показаны более высокие оценки боли по шкале университета Западного Онтарио и МакМастера при последующем наблюдении через 12 месяцев [25].

В исследовании Health ABC с участием 791 пожилых людей, живущих самостоятельно (средний возраст 74 ± 3 года, 40% афроамериканцев), более высокая концентрация некарбоксилированного MGP в плазме была связана с повреждением мениска, остеофитами, повреждениями костного мозга и субарахноидальной кистой, но не связана с болью в колене. Дополнительный анализ, основанный на расе, показал, что низкое содержание карбоксилированного MGP связано с повреждением суставного хряща у афроамериканцев, тогда как необнару-

жимые концентрации витамина К в плазме связаны с повреждением менисков у белых [34]. Что касается подвижности, исследование Health ABC обнаружило, что концентрация витамина К в крови ($< 0,5$ нмоль/л) связана с ограничением подвижности и инвалидностью в сравнении с концентрацией $> 1,0$ нмоль/л. Некарбоксилированный MGP не был связан ни с одной переменной подвижности [35].

2.4. Клиническое исследование

Было предпринято клиническое исследование для оценки влияния витамина К на больных ОА. В исследовании Neogi et al. [39] прием филлохинона в дозе 500 мкг в течение 3 лет не изменил частоту ОА суставов кисти, степень сужения суставной щели и остеофиты. По результатам анализа подгрупп, у пациентов с недостаточностью витамина К в исходный момент (< 1 нМ), у которых его количество стало достаточным после лечения, отмечено снижение частоты сужения суставной щели на 47% , однако рентгенографические признаки ОА и количество остеофитов не изменились. Авторы заявляют, что, поскольку и опытная, и контрольная группы получали витамин D, который может способствовать профилактике ОА, различие нивелировалось. Исследование также подчеркнуло, что люди с недостаточностью витамина К, у которых риск ОА наибольший, как показано в предыдущих разделах, получают наибольшую пользу.

3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Кристаллы кальция в суставе индуцируют пролиферацию синовиоцитов и высвобождение воспалительных цитокинов и металлопротеиназ матрикса. Обызвествление также привело к жесткости хряща и ослабило его амортизационную функцию [40]. Таким образом, обызвествление сустава могло инициировать и усугублять прогрессирование ОА, и представлено как мишень для воздействия витамина К.

Карбоксилирование белков матрикса, которое является функциональной активностью витамина К, изучалось как действие витамина К на хондроциты. Хондроциты от доноров органов с ОА производили главным образом пузырьки с некарбоксилированным MGP с фетуином, тогда как хондроциты от здоровых доноров образовывали комплексы полностью карбоксилированного MGP и фетуина [41]. MGP может ингибировать BMP-2 и -4 [42, 43], тем самым подавляя обызвествление сустава и формирование остеофита. Альфа-ферритин действует как носитель MGP, так как связывается с полностью карбоксилированным MGP и может поглощаться хондроцитами посредством эндоцитоза [41].

Так как ОА представляет собой локальное воспалительное явление в суставе, активность

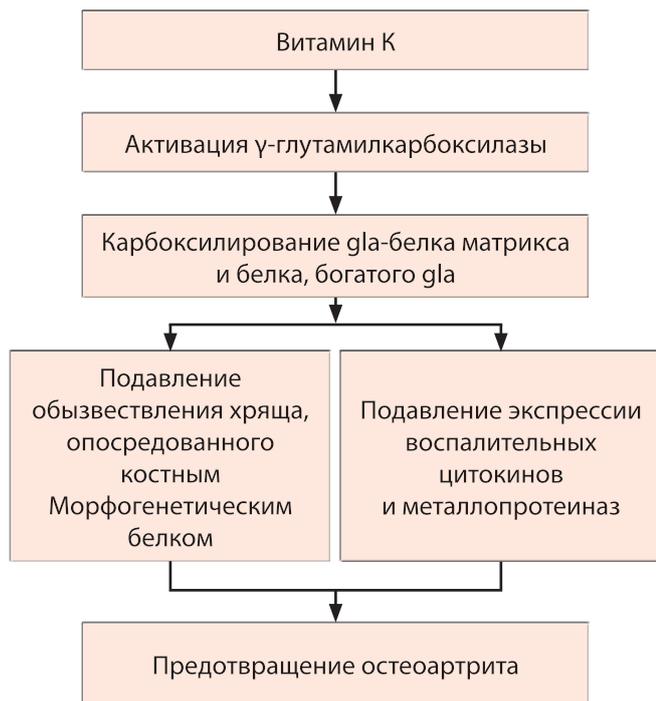


Рис. 1. Механизм действия витамина К, защищающий хрящ.

витамина К в виде карбоксилирования белков может предотвратить воспаление и прогрессирование ОА. Косвенные данные получены при помощи хондроцитов кролика с ОА, трансфицированных γ -глутамилкарбоксилазой, которые производили повышенное количество коллагена II типа, что указывает на хорошее выживание и дифференциацию хондроцитов, и меньшее количество металлопротеиназы и коллагена типа X, указывающих на апоптоз хондроцитов. Количество белка и экспрессия гена фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 β также снижались [44]. GRP — белок, зависимый от витамина К, экспрессируется в мягких тканях людей и участвует в патологическом обызвествлении [45]. Как упоминалось ранее, обызвествление хряща является патологической особенностью ОА [40]. Начальная оценка Savaco et al. [46] показала, что обработка слабокарбоксилированным и карбоксилированным GRP подавляла воспаление хондроцитов и синовиоцитов, стимулированных интерлейкином-1 β , о чем говорит более низкая экспрессия циклооксигеназы II, металлопротеиназы 13 и простагландина E-2 [46]. Показано, что обработка слабокарбоксилированным и карбоксилированным GRP уменьшает концентрации фактора некроза опухоли-альфа и простагландина E-2, секретлируемого моноцитами THP-1 после стимуляции липополисахаридами и гидроксиапатитом. Клетки THP-1 с чрезмерной экспрессией GRP также показали более низкую экспрессию интерлейкина-1 β , ядерного фактора

каппа активированных В-клеток и фактора некроза опухоли-альфа при провокации липополисахаридом или гидроксиапатитом [47]. Таким образом, это исследование показало, что карбоксилирование белка может не влиять на противовоспалительную активность GRP. И все же, THP-1 может не отражать нормальные функции первичных макрофагов и моноцитов, так как они имеют свойства бессмертных линий клеток.

Механизм действия витамина К для предотвращения ОА показан на рисунке 1.

4. ПЕРСПЕКТИВЫ

Рекомендации по потреблению витамина К с пищей в настоящее время не установлены из-за недостаточных данных. Таким образом, использовали значения среднего потребления (СП) в здоровых представительных популяциях. СП витамина К взрослыми мужчинами и женщинами составляет 120 и 90 мкг в сутки [23]. Хотя это считается редким, в недавнем отчете об исследовании профилактики конечной стадии заболевания почек и сосудов (PREVEND) сообщается, что недостаточность витамина К считается серьезным состоянием у младенцев, однако в основном искоренена в развитых странах за счет профилактики [49]. Добавка витамина К не оказывает серьезного влияния на здоровье, поэтому допустимый верхний предел не установлен [50]. Таким образом, возможно, что длительный прием витамина К для профилактики ОА безопасен, однако данных исследований для подтверждения такого заявления очень мало. Эффективная доза витамина К для профилактики ОА остается предположительной, однако некоторые данные дают основания полагать, что поддержание концентрации витамина К в крови около 1,0 нмоль/л способствует здоровью суставов [29, 37].

Показано, что витамин К взаимодействует с лекарствами, в частности, варфарином (антикоагулянт) и пищевыми компонентами, например, витамином Е. Варфарин действует за счет подавления эпокси-дредуктазы витамина К в печени, которая, в свою очередь, ингибирует выработку зависимых от витамина К факторов свертывания в плазме [51]. Пациентам, принимающим варфарин, часто рекомендуют избегать пищи, богатой витамином К, такой как зеленые листовые овощи. Недавний мета-анализ показал, что взаимодействие возможно только при очень высоком поступлении витамина К (> 150 мкг в день) [52]. В единственном клиническом исследовании витамина К при ОА субъекты получали дозу 500 мкг в сутки, поэтому необходимо предостережение по поводу такого взаимодействия [39]. Однако у нас недостаточно данных, чтобы показать, что нормальное ко-

личество поступающего с пищей витамина К может влиять на функцию варфарина [52].

Сообщается, что добавка витамина Е повышает риск геморрагического инсульта [53]. Возможно, этот механизм связан с антагонистическим действием на метаболизм витамина К. У крыс, которым давали α -токоферол (0–500 мг/кг с кормом), наблюдалось снижение концентрации филлохинона в зависимости от дозы во многих органах, кроме сыворотки и печени, однако с менахиноном такой закономерности нет [54]. В исследовании с участием людей добавка α -токоферола на протяжении 12 недель (1000 МЕ в сутки) приводила к повышению концентрации недостаточно γ -карбоксилированного протромбина, указывая на ухудшение статуса витамина К у субъектов с нормальными показателями свертывания [55]. Следовательно, витамин Е, в частности, α -токоферол, может мешать защитным эффектам витамина К в суставах. Однако мы ранее рассматривали, что витамин Е сам по себе способен защищать от остеоартрита [10]. Таким образом, суммарный эффект этих взаимодействий в суставах заслуживает дальнейших исследований. Хотя этот обзор сосредоточен на действии витамина К в суставах, следует отметить, что человеческая пища содержит многочисленные питательные вещества, которые могут действовать синергически для защиты суставов. Это иллюстрируется исследованием ROAD, в котором потребление витаминов В, С, Е и К было связано с разными аспектами здоровья суставов [32].

Хотя обсуждение в этом обзоре посвящено большей частью хрящу, следует отметить, что сустав состоит из различных тканей, таких как сухожилия, синовиальная оболочка и подхрящевая кость. Влияние витамина К на кости и остеопороз активно изучалось; он способствует карбоксилированию остеокальцина, ведя к увеличению массы минерального вещества и дифференциации остеобластов, тогда как формирование остеокластов снижается [56]. Тем не менее, неясно, способствует ли это повышению прочности подхрящевой кости к нагрузкам, то есть профилактике ОА. Мы также обсудили, что GRP может подавлять воспалительный каскад в клетках TNF-1, однако это происходит независимо от состояния карбоксилирования GRP (или, косвенно, статуса витамина К) [47]. Прочие эффекты витамина К в других тканях суставов менее изучены. Данный пробел в исследованиях следует заполнить при будущих экспериментах.

5. ВЫВОДЫ

Наблюдательные исследования с участием людей показывают, что витамин К может предотвратить ОА, однако доказательств, полученных при клинических исследованиях, недостаточно. Некоторые важные

вопросы, касающиеся поступающего с пищей количества, дозы добавки и типа витамина К, наиболее эффективного против ОА, ожидают дальнейших исследований. При данных обстоятельствах поддержание достаточного поступления витамина К, по-видимому, является лучшей рекомендацией для пожилых людей, которые хотят предотвратить ОА.

Литература

1. Malemud C.J. Biologic basis of osteoarthritis: State of the evidence. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015, 27, 289–294.
2. Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M., Bridgett L., Williams S., Guillemin F., Hill C.L., et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 1323–1330.
3. Vina E.R., Kwok S.K. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018, 30, 160–167.
4. Palazzo C., Nguyen C., Lefevre-Colau M.-M., Rannou F., Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016, 59, 134–138.
5. Taruc-Uy R.L., Lynch S.A. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim. Care* 2013, 40, 821–836.
6. Al-Saadi H.M., Pang K.-L., Ima-Nirwana S., Chin K.-Y. Multifaceted Protective Role of Glucosamine against Osteoarthritis: Review of Its Molecular Mechanisms. *Sci. Pharm.* 2019, 87, 34.
7. Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., Ravi V., Hunter D.J. Dietary supplements for treating osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 2018, 52, 167–175.
8. Chin K.Y. The spice for joint inflammation: Anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016, 10, 3029–3042.
9. Chin K.-Y., Wong S.K., Japar Sidik F.Z., Abdul Hamid J., Abas N.H., Mohd Ramli E.S., Afian Mokhtar S., Rajalingham S., Ima Nirwana S. The Effects of Annatto Tocotrienol Supplementation on Cartilage and Subchondral Bone in an Animal Model of Osteoarthritis Induced by Monosodium Iodoacetate. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 2897.
10. Chin K.-Y., Ima-Nirwana S. The Role of Vitamin E in Preventing and Treating Osteoarthritis—A Review of the Current Evidence. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 946.
11. Chin K.Y., Pang K.L. Therapeutic Effects of Olive and Its Derivatives on Osteoarthritis: From Bench to Bedside. *Nutrients* 2017, 9, 60.
12. Manoy P., Yuktanandana P., Tanavalee A., Anomasi W., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients.
13. Hawellek T., Hubert J., Hischke S., Krause M., Bertrand J., Pap T., Püschel K., Rütter W., Niemeier A. Articular cartilage calcification of the hip and knee is highly prevalent, independent of age but associated with histological osteoarthritis: Evidence for a systemic disorder. *Osteoarthr. Cartil.* 2016, 24, 2092–2099.
14. Roemhildt M.L., Gardner-Morse M.G., Morgan C.F., Beynon B.D., Badger G.J. Calcium phosphate particulates increase friction in the rat knee joint. *Osteoarthr. Cartil.* 2014, 22, 706–709.
15. Roemhildt M.L., Beynon B.D., Gardner-Morse M. Mineralization of articular cartilage in the Sprague-Dawley rat: Characterization and mechanical analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2012, 20, 796–800.
16. McCarthy G.M., Westfall P.R., Masuda I., Christopherson P.A., Cheung H.S., Mitchell P.G. Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3) in adult porcine articular chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2001, 60, 399–406.
17. El-Maadawy S., Kaartinen M.T., Schinke T., Murshed M., Karsenty G., McKee M.D. Cartilage formation and calcification in arteries of mice lacking matrix Gla protein. *Connect. Tissue Res.* 2003, 44 (Suppl. 1), 272–278.
18. Yagami K., Suh J.Y., Enomoto-Iwamoto M., Koyama E., Abrams W.R., Shapiro I.M., Pacifici M., Iwamoto M. Matrix GLA protein is a developmental regulator of chondrocyte mineralization and, when constitutively expressed, blocks endochondral and intramembranous ossification in the limb. *J. Cell Biol.* 1999, 147, 1097–1108.
19. Xue W., Wallin R., Olmsted-Davis E.A., Borrás T. Matrix GLA protein function in human trabecular meshwork cells: Inhibition of BMP2-induced calcification process. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, 47, 997–1007.
20. Misra D., Booth S.L., Crosier M.D., Ordovas J.M., Felson D.T., Neogi T. Matrix Gla protein polymorphism, but not concentrations, is associated with radiographic hand osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2011, 38, 1960–1965.
21. Theuwissen E., Smit E., Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv. Nutr.* 2012, 3, 166–173.
22. Shearer M.J., Fu X., Booth S.L. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: Current concepts and future research. *Adv. Nutr.* 2012, 3, 182–195.

23. Office of Dietary Supplements-National Institute of Health. Vitamin K Fact Sheets for Health Professionals. Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminK-HealthProfessionals/#en3> (accessed on 9 February 2020).
24. Roberts N.B., Holding J.D., Walsh H.P., Klenerman L., Helliwell T., King D., Shearer M. Serial changes in serum vitamin K1, triglyceride, cholesterol, osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D3 in patients after hipreplacement for fractured neck of femur or osteoarthritis. *Eur. J. Clin. Investig.* 1996, 26, 24–29.
25. El-Brashy A.E.W.S., El-Tanawy R.M., Hassan W.A., Shaban H.M., Bhnasawy M.M. Potential role of vitamin K in radiological progression of early knee osteoarthritis patients. *Egypt. Rheumatol.* 2016, 38, 217–223.
26. Rafael M.S., Cavaco S., Viegas C.S., Santos S., Ramos A., Willems B.A., Herfs M., Theuwissen E., Vermeer C., Simes D.C. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and gamma-carboxylation status. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 1636–1646.
27. Bing W., Feng L. Attenuate Synovial Fluid Uncarboxylated Matrix Gla-Protein (ucMGP) Concentrations Are Linked with Radiographic Progression in Knee Pstoeoarthritis. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015, 24, 1013–1017.
28. Silaghi C.N., Fodor D., Cristea V., Craciun A.M. Synovial and serum levels of uncarboxylated matrix Gla-protein (ucMGP) in patients with arthritis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011, 50, 125–128.
29. Neogi T., Booth S.L., Zhang Y.Q., Jacques P.F., Terkeltaub R., Aliabadi P., Felson D.T. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 1255–1261.
30. Ishii Y., Noguchi H., Takeda M., Sato J., Yamamoto N., Wakabayashi H., Kanda J., Toyabe S. Distribution of vitamin K2 in subchondral bone in osteoarthritic knee joints. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2013, 21, 1813–1818.
31. Oka H., Akune T., Muraki S., En-yo Y., Yoshida M., Saika A., Sasaki S., Nakamura K., Kawaguchi H., Yoshimura N. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J. Orthop. Sci.* 2009, 14, 687–692.
32. Muraki S., Akune T., En-Yo Y., Yoshida M., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Oka H., Yoshimura N. Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD study. *Mod. Rheumatol.* 2014, 24, 236–242.
33. Naito K., Watari T., Obayashi O., Katsube S., Nagaoka I., Kaneko K. Relationship between serum undercarboxylated osteocalcin and hyaluronan levels in patients with bilateral knee osteoarthritis. *Int. J. Mol. Med.* 2012, 29, 756–760.
34. Shea M.K., Kritchevsky S.B., Hsu F.C., Nevitt M., Booth S.L., Kwok C.K., McAlindon T.E., Vermeer C., Drummen N., Harris T.B., et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthr. Cartil.* 2015, 23, 370–378.
35. Shea M.K., Kritchevsky S.B., Loeser R.F., Booth S.L. Vitamin K status and mobility limitation and disability in older adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2019, 75, 792–797.
36. den Hollander W., Boer C.G., Hart D.J., Yau M.S., Ramos Y.F.M., Metrustry S., Broer L., Deelen J., Cupples L.A., Rivadeneira F., et al. Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 2046–2053.
37. Shea M.K., Loeser R.F., McAlindon T.E., Houston D.K., Kritchevsky S.B., Booth S.L. Association of Vitamin K Status Combined With Vitamin D Status and Lower-Extremity Function: A Prospective Analysis of Two Knee Osteoarthritis Cohorts. *Arthritis Care Res.* 2018, 70, 1150–1159.
38. Misra D., Booth S.L., Tolstykh I., Felson D.T., Nevitt M.C., Lewis C.E., Torner J., Neogi T. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am. J. Med.* 2013, 126, 243–248.
39. Neogi T., Felson D.T., Sarno R., Booth S.L. Vitamin K in hand osteoarthritis: Results from a randomized clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 1570–1573.
40. Ea H.-K., Nguyen C., Bazin D., Bianchi A., Guicheux J., Rebour P., Daudon M., Lioté F. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: Insights into crystal-induced stress. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 10–18.
41. Wallin R., Schurgers L.J., Loeser R.F. Biosynthesis of the vitamin K-dependent matrix Gla protein (MGP) in chondrocytes: A fetuin-MGP protein complex is assembled in vesicles shed from normal but not from osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 2010, 18, 1096–1103.
42. Yao Y., Zeboudj A.F., Shao E., Perez M., Boström K. Regulation of bone morphogenetic protein-4 by matrix GLA protein in vascular endothelial cells involves activin-like kinase receptor 1. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 33921–33930.
43. Zeboudj A.F., Imura M., Boström K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 4388–4394.
44. Fu X., Wu J., Cheng X., Deng R., Wang W., Wang X., Wu T. Effects of gamma-glutamyl carboxylase gene overexpression on the differentiation of chondrocytes from osteoarthritis rabbits. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017, 10, 9096–9102.
45. Viegas C.S.B., Cavaco S., Neves P.L., Ferreira A., João A., Williamson M.K., Price P.A., Cancela M.L., Simes D.C. Gla-rich protein is a novel vitamin K-dependent protein present in serum that accumulates at sites of pathological calcifications. *Am. J. Pathol.* 2009, 175, 2288–2298.
46. Cavaco S., Viegas C.S.B., Rafael M.S., Ramos A., Magalhães J., Blanco F.J., Vermeer C., Simes D.C. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cell Mol. Life Sci.* 2016, 73, 1051–1065.
47. Viegas C.S.B., Costa R.M., Santos L., Videira P.A., Silva Z., Araújo N., Macedo A.L., Matos A.P., Vermeer C., Simes D.C. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: Implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *PLoS ONE* 2017, 12.
48. Riphagen I.J., Keyzer C.A., Drummen N.E.A., de Borst M.H., Beulens J.W.J., Gansevoort R.T., Geleijnse J.M., Muskiet F.A.J., Navis G., Visser S.T., et al. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVENT Study. *Nutrients* 2017, 9, 1334.
49. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: Early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum. Dev.* 2010, 86 (Suppl. 1), 63–65.
50. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2001.
51. Wu S., Chen X., Jin D.-Y., Stafford D.W., Pedersen L.G., Tie J.-K. Warfarin and vitamin K epoxide reductase: A molecular accounting for observed inhibition. *Blood* 2018, 132, 647–657.
52. Viola F., Lip G.Y., Pignatelli P., Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine* 2016, 95, e2895.
53. Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010, 341, c5702.
54. Hanzawa F., Sakuma E., Nomura S., Uchida T., Oda H., Ikeda S. Excess alpha-tocopherol decreases extrahepatic phyloquinone in phyloquinone-fed rats but not menaquinone-4 in menaquinone-4-fed rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 1601–1609.
55. Booth S.L., Golly I., Sackeck J.M., Roubenoff R., Dallal G.E., Hamada K., Blumberg J.B. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 143–148.
56. Palermo A., Tuccinardi D., D'Onofrio L., Watanabe M., Maggi D., Maurizi A.R., Greto V., Buzzetti R., Napoli N., Pozzilli P., et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 2017, 70, 57–71.

Как недостаточность менахинона-7 влияет на смертность и заболеваемость пациентов с COVID-19

(Реферативный перевод)

A. Berenjian¹, Z. Sarabadani²

¹Отдел здравоохранения, инженерии, вычислительной техники и науки, Университет Вайкато, Гамильтон, Вайкато, Новая Зеландия

²Факультет медицинских и экологических наук, Оклендский технологический университет, Окленд, Новая Зеландия

Коронавирус — возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа (SARS-CoV-2) вызывает вирусную инфекцию, известную как коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19). Распространение новой инфекции COVID-19 привело к пандемии, угрожающей повышением заболеваемости и смертности по всему миру. У большинства инфицированных этим вирусом развивается дыхательная недостаточность в результате пневмонии и / или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ухудшающая перспективы выживания. С другой стороны, в нескольких публикациях данных наблюдения указывается, что люди, у которых развивается тяжелая инфекция SARS-CoV-2, часто имеют сопутствующие заболевания, в частности, диабет, гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания [5, 6].

Витамин К известен своей ролью в качестве кофактора свертывания и существует в двух формах: витамин К1 (филлохинон) и витамин К2 (менахинон). Оба подтипа витамина являются необходимыми кофакторами для карбоксилирования белков, зависящих от витамина К (белков Gla). Однако две формы витамина К очень сильно различаются по химическому строению и фармакокинетике, влияющей на метаболизм, биодоступность и исходы для здоровья.

Печень использует филлохинон для активации факторов свертывания, тогда как менахинон играет более доминантную роль в активации внепеченочных белков, зависящих от витамина К, таких как Gla-белок матрикса (MGP). Следовательно, филлохинон участвует, преимущественно, в свертыва-

нии крови, а менахинон играет роль в важных метаболических процессах, таких как минерализация кости и декальцификация мягких тканей [2].

Исследования дают основания полагать, что менахинон приносит большую пользу здоровью, чем филлохинон, особенно при применении менахинона-7 (МК-7), который представляет собой исключительную форму менахинона с высокой биодоступностью. Исследования также показали, что МК-7 обладает противовоспалительными свойствами, полностью независимыми от его роли как кофактора фермента. МК-7 обычно синтезируется за счет бактериальной ферментации; однако из-за низкой доступности этого витамина в рационе часто возникает недостаточность [8].

Мы предположили, что проявления COVID-19 и сопутствующих заболеваний, могут быть связаны с недостаточностью МК-7. Эта работа написана, чтобы обсудить, каким образом МК-7 может помочь профилактике и лечению заболевания во время пандемии COVID-19.

Эластин играет ключевую роль в упругости, эластичности и деформируемости динамичных тканей, в частности, легких и артерий, и обладает высоким сродством к кальцию. Обызвествление сосудов обычно начинается в эластиновых волокнах медиального слоя стенки артерий. MGP зависит от МК-7 и хорошо известен как ингибитор обызвествления мягких тканей, например, стенок артерий. Кроме того, MGP играет ключевую роль в защите белков внеклеточного матрикса от возможного разрушения ферментами. Эластические волокна — необходимые

компоненты внеклеточного матрикса в легких с выраженной экспрессией MGP.

Таким образом, роль MGP в легких, по-видимому, сравнима с его ролью в сосудах и имеет решающее значение для защиты эластических волокон от обызвествления. Дегградация эластических волокон может быть связана с нарушением активации MGP. Эти процессы взаимосвязаны, и частично разрушенные эластические волокна более склонны к обызвествлению. Кроме того, высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП) может усилить обызвествление эластических волокон, приведя к фиброзу легких [3].

У больных COVID-19 обнаружено выраженное повышение количества внепеченочного неактивного MGP, что указывает на недостаточность МК-7 у таких пациентов. Кроме того, при тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, отмечена тенденция к повышению субпопуляции легочных макрофагов, высвобождающих ММП [4]. Следовательно, усиленная дегградация эластических волокон и недостаточная активность MGP у пациентов с COVID-19 дает основания предполагать взаимозависимость между недостаточностью МК-7 и COVID-19. Таким образом, теоретически COVID-19 может быть связан с недостаточностью МК-7, которая, как можно полагать, ухудшает исход заболевания.

Интересно, что многие сопутствующие состояния, ухудшающие клинические исходы COVID-19, связаны с уменьшением количества МК-7. Недостаточность МК-7 определенно связана с обызвествлением сосудов, так как снижает концентрацию активного MGP ниже требуемой для подавления обызвествления эластических волокон. Такие поврежденные и обызвествленные волокна более склонны к дальнейшей дегградации и повреждению по сравнению с неповрежденными. Кроме того, гипертензия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания связаны с ремоделированием эластичных тканей. Таким образом, недостаточность МК-7 может быть фактором риска повышения тяжести заболевания COVID-19, а пациенты с сопутствующими заболеваниями, инфицированные SARS-CoV-2, склонны к развитию острых проявлений. Данные дают основания полагать, что сходные процессы протекают также в легких, как упоминалось ранее. Обызвествление эластических волокон делает их чувствительнее к дегградации после усиленной выработки ММП макрофагами во время инфекции COVID-19. Однако, для определения влияния МК-7 на пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, потребуется клиническое исследование для оценки статуса МК-7 до и после добавки.

После начала введения антагониста витамина К (ABK) во время фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19 риск инсульта возрастает вопреки логике. Это может быть обосновано повышением концентрации неактивного MGP (некарбоксилированного MGP), которое, как было показано, связано со смертностью [4]. Так как добавка МК-7 снижает количество некарбоксилированного MGP, вероятно, что введение МК-7 улучшает исходы у пациентов с COVID-19.

Кроме того, при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 часто встречается коагулопатия и венозная тромбоэмболия, ухудшающие исходы и снижающие выживаемость. Механизмы, активирующие коагуляцию при COVID-19, по-видимому, связаны с воспалительными реакциями, а не со специфическими свойствами вируса. Также было показано, что антикоагулянты повышают риск тяжелой инфекции COVID-19 [1]. Таким образом, МК-7, в связи со своей противовоспалительной ролью, независимой от его роли как кофактора фермента [7], может быть потенциальной добавкой для снижения смертности при COVID-19.

МК-7 представляется эффективным для профилактики и лечения атеросклероза, обызвествленных артериальных бляшек и воспаления. Люди с такими состояниями, инфицированные SARS-CoV-2, более восприимчивы к тяжелому течению болезни. Кроме того, по-видимому, существует потенциальная зависимость между недостаточностью МК-7, повреждением легочной ткани и сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19. Однако необходимо клиническое исследование, чтобы оценить, улучшает ли введение МК-7 исход или прогноз у больных COVID-19.

Литература

1. Azoulay, L., Dell'Aniello, S., Simon, T.A., Renoux, C., Suissa, S., 2014. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: Early effects on ischaemic strokes. *Eur. Heart J.* 35, 1881–1887.
2. Berenjian, A., Mahanama, R., Kavanagh, J., Dehghani, F., 2015. Vitamin K series: current status and future prospects. *Crit. Rev. Biotechnol.* 35, 199–208.
3. de Brouwer, B., Spanbroek, M., Drummen, N., van den Ouweland, J., 2016. Low vitamin K status is associated with COPD and accelerated degradation of mature elastin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193, A4134.
4. Dofferhoff, A.S., Piscaer, I., Schurgers, L.J., Walk, J., van den Ouweland, J.M., 2020. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable prognostic risk factor in COVID-19. *Preprints*. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0457.v2>.
5. Gandhi, R.T., Lynch, J.B., Del Rio, C., 2020. Mild or moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* Apr 24 (Epub ahead of print).
6. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720.
7. Lal, N., Berenjian, A., 2020. Cis and trans isomers of the vitamin menaquinone-7: which one is biologically significant? *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 104, 2765–2776.
8. Mahdinia, E., Demirci, A., Berenjian, A., 2017. Production and application of menaquinone-7 (vitamin K2): a new perspective. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 33, 2.

Поражения периферической нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19 и витамины группы В

П. Р. Камчатнов, д-р мед. наук, профессор

А. В. Чугунов, канд. мед. наук, профессор

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОВ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуется поражением различных органов и систем организма, обусловленным как непосредственным воздействием вируса, так и последствиями инфекции (иммунные, воспалительные, метаболические и другие нарушения). Периферическая нервная система (ПНС) не является исключением, и к настоящему времени описаны самые различные варианты ее патологических изменений при COVID-19. Уже в первой половине 2020 г. появилось значительное число публикаций с описанием многочисленных синдромов поражения ПНС, предположительно, связанных с инфекцией SARS-CoV-2 или обусловленных комплексом патологических изменений в организме заболевших. Это позволило высказать предположение о специфичности воздействия SARS-CoV-2 на нервную систему и дало основания говорить о его нейротропности. Однако, следует отметить, что значительное число ранних исследований были выполнены на различном методическом и методологическом уровне, с применением неодинаковых критериев диагностики как самой инфекции, так и неврологических синдромов. Подавляющее большинство исследований носило характер описания отдельных клинических случаев или серий наблюдений, и в них отсутствовали адекватно сформированные группы сравнения. Соответственно, разнородность клинического материала не позволя-

ла провести корректный мета-анализ и систематизированный обзор полученных результатов, несмотря на их исключительную ценность [1, 2]. В дальнейшем ситуация изменилась, исследования приобрели методологически более четкий характер, а выводы стали более аргументированными [3, 4].

ПОРАЖЕНИЕ ПНС У БОЛЬНЫХ С COVID-19

Большое число проведенных исследований, посвященных изучению проблемы поражения ПНС у больных с COVID-19, позволило установить ряд закономерностей их развития, уточнить особенности клинической картины, предложить потенциально перспективные направления терапии таких пациентов. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся лечения и реабилитационных мероприятий у рассматриваемого контингента больных, далеки от окончательного разрешения и в настоящее время. В частности, исключительный интерес представляет проблема о специфичности поражения ПНС вирусом SARS-CoV-2, так как решение этого вопроса позволило бы сформулировать эффективную стратегию предупреждения и лечения неврологических осложнений COVID-19.

Установлено, что поражение обонятельного и вкусового анализаторов представляет собой одно из самых частых и постоянных неврологических проявлений COVID-19. Следует отметить, что результаты

одного из ранних обсервационных исследований (г. Ухань, КНР) показали, что распространенность anosмии и дисгевзии наблюдалась у 5,1 % и 5,6 % больных COVID-19 [5]. Вместе с тем, исследования, проведенные в последующем в других регионах, в том числе в европейских и североамериканских популяциях, продемонстрировали, что распространенность нарушений обоняния и вкусоощущения при COVID-19 достигает 65 % [6]. По мере накопления объема результатов клинических исследований было показано, что представленность указанных нарушений в реальности еще выше и достигает 85,6 % и 88,0 %, соответственно [7].

Нарушения вкуса и обоняния могут предшествовать возникновению других проявлений COVID-19, представляя собой первое проявление заболевания, они чаще развиваются у женщин, причем их выраженность далеко не всегда соответствует тяжести инфекционных проявлений заболевания, в частности, ринита. В результате проведенных исследований было установлено, что расстройства вкуса и обоняния нередко являются первым проявлением коронавирусной инфекции, предшествуя другим его проявлениям и, что представляется важным, возникают у пациентов без выраженных симптомов ринита или при их полном отсутствии [8]. Обсуждается возможность прямого поражения обонятельного эпителия вирусом SARS-CoV-2 с последующим его поступлением в нервные волокна обонятельной системы и проникновением в обонятельные луковицы [9, 10]. Однако, следует отметить, что такого рода предположение нуждается в убедительных подтверждениях с использованием гистохимических и экспериментальных методов. В любом случае результаты многочисленных исследований и клинических наблюдений позволяют рассматривать расстройства обоняния и, вероятно, вкусоощущения, в качестве скрининговых тестов для выявления COVID-19 [11].

Если anosмия и дисгевзия являются частыми, но не угрожающими жизни пациентов проявлениями COVID-19, то целый ряд вариантов поражения ПНС, включая синдром Гийена-Барре (СГБ), в значительной степени осложняют течение основного заболевания, делая его прогноз более сложным и требуют выбора оптимальной тактики лечения. Также широко обсуждается вопрос о специфичности поражения ПНС при COVID-19, в частности, о том, является ли вирус SARS-CoV-2 непосредственной причиной поражения или представляет собой лишь пусковой механизм патологического процесса.

При анализе историй болезни 2750 больных, госпитализированных по поводу COVID-19 (г. Мадрид, Испания) было установлено, что подтвержденные

неврологические расстройства, в том числе их сочетания, имели место у 71 пациента (2,6 %) [12]. В ходе исследования было установлено, что наиболее часто встречались поражения ПНС (33,7 %), цереброваскулярные расстройства (19,4 %), эпилептические приступы (7,8 %) и другие нарушения. Как и в ряде других исследований было показано, что поражения ПНС чаще развиваются отсрочено, после острой фазы COVID-19 ($p = 0,005$). Попытки установить этиологическую связь неврологических синдромов с инфекцией SARS-CoV-2, как правило, оказывались unsuccessfulными, и обнаружить вирус в цереброспинальной жидкости методом ПЦР не удавалось [13].

СГБ — один из наиболее тяжелых синдромов поражения ПНС, который, как правило, возникает на фоне разнообразных инфекционных заболеваний. Отмечен повышенный риск развития СГБ у пациентов с различными вирусными инфекциями, в частности, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [14]. Так, в результате наблюдений за многочисленной группой из 71 904 больных COVID-19 из 61 отделения экстренной медицинской помощи (г. Барселона, Испания), СГБ был диагностирован у 11 из них (0,15‰) [15]. Соответственно, среди пациентов с COVID-19 распространенность СГБ оказалась значительно более высокой по сравнению с теми, кто COVID-19 не болел (0,15‰ и 0,02‰, отношение шансов (ОШ) = 6,30, ДИ 3,18–12,5), 9,44 и 0,69 случаев на 100 000 человеко-лет (ОШ = 13,5, 95 % ДИ = 9,87 – 18,4) после стандартизации. У больных с СГБ на фоне COVID-19 достоверно чаще по сравнению с пациентами с другими инфекционными заболеваниями наблюдались расстройства обоняния и вкусоощущения (ОШ = 27,59, 95 % ДИ = 1,296 – 587,0). Как и следовало ожидать, развитие СГБ у больных COVID-19 оказалось достоверно связанным с более длительным пребыванием в условиях стационара, в том числе, в палате интенсивной терапии, чаще требовало проведения искусственной вентиляции легких, но не приводило к значимому увеличению показателей летальности.

Следует еще раз подчеркнуть отсутствие доказательств прямой роли вируса SARS-CoV-2 в развитии СГБ, а также умеренный риск возникновения СГБ при COVID-19. Несмотря на то, что наличие COVID-19 обуславливает развитие одного дополнительного случая возникновения СГБ на 63 762 случая инфекции SARS-CoV-2, вероятность развития СГБ оказывается намного ниже, чем, например, при инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni* (около 1 случая на 1000) или вирусом Зика (около 1 случая на 4000 заболевших) [16]. Дебют клинических проявлений СГБ у больных COVID-19 наблюдается на 14-е сутки заболевания [9–20 сутки] [16] или 11,5 сутки [7,7–16 сутки] [17]. Проведение иммуномодулирующей тера-

пии, применение глюкокортикостероидов по поводу основного заболевания, очевидно, оказывало определенное воздействие на сроки возникновения СГБ, особенности течения и исхода.

Имеются описания и других синдромов поражения ПНС, ассоциированных с COVID-19. Возможны поражения глазодвигательного, отводящего, лицевого и слухового нервов [19, 20]. В большинстве случаев краниальная нейропатия включает патологические изменения нескольких черепных нервов одновременно, причем нарушения вкусоощущения и обоняния наиболее стабильны в клинической картине.

Следует также иметь в виду, что у части пациентов с COVID-19 поражение ПНС имеет не только дизиммунную природу, но и может носить характер полинейропатии критических состояний, связанной с длительным пребыванием в условиях отделения интенсивной терапии. Также возможно поражение нервов верхних конечностей вследствие пребывания в положении лежа на животе.

COVID-19 И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

Исходя из имеющихся сведений о роли витаминов группы В (нейротропные витамины) в функционировании нервной системы в условиях нормы и патологии, понятен интерес к их роли в возникновении и течении поражений ПНС у больных COVID-19 [21–23]. Имеются многочисленные свидетельства того, что эффективность нейротропных витаминов убедительно продемонстрирована при лечении пациентов с различными заболеваниями и поражениями ПНС [24, 25].

Также получены многочисленные подтверждения связи концентрации в крови нейротропных витаминов, аскорбиновой кислоты и некоторых других витаминов и характера течения COVID-19 [26]. Показано, что в ряде случаев, например, при наличии коморбидных заболеваний, беременности и прочих состояниях, связанных с повышенной потребностью организма в витаминах, воздействие их дефицита способно оказать влияние на течение воспалительного процесса [26]. Представляют несомненный интерес данные о том, что ряд показателей иммунного ответа в значительной степени определяется уровнем содержания в организме необходимых для его функционирования веществ, в частности, нейротропных витаминов [27]. Недостаточная обеспеченность витаминами может оказаться важной причиной нарушения баланса противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, изменения функционирования механизмов модификации гистона, контроля метилирования ДНК [28, 29].

Вследствие многообразия функций, выполняемых витамином В₁₂ в организме человека, особое внимание исследователей привлекают нарушения его обмена у пациентов с COVID-19. Дефицит витамина В₁₂ наблюдается у пациентов, имеющих факторы риска развития COVID-19 и его более тяжелого течения (пожилой возраст, сахарный диабет, избыточная масса тела и пр.) [30]. Это позволило высказать предположение о том, что дефицит в организме цианокобаламина представляет собой одно из ключевых звеньев, связывающих указанные факторы риска и тяжелое течение COVID-19 [31]. Возможными конкретными механизмами реализации такой связи могут являться иммунные нарушения, обусловленные недостатком цианокобаламина, в том числе, лимфопения, нарушение баланса образования провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уменьшение содержания в крови цитотоксических Т-хелперов CD8+, некоторые другие нарушения иммунного статуса организма [32]. Косвенным подтверждением роли дефицита витамина В₁₂ является тот факт, что наблюдающееся при его недостатке изменение содержания регуляторных Т-хелперов нормализуется при восстановлении достаточной концентрации в крови цианокобаламина [33].

Хорошо установлена связь нарушений обмена витамина В₁₂ и гипергомоцистеинемии, состояния, ассоциированного с повышенным риском цереброваскулярных расстройств. В этой связи интерес представляют данные о том, что значительная гипергомоцистеинемия (концентрация в крови более 15,5 мкмоль/л) ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19. Результаты наблюдения за 273 пациентами с COVID-19 продемонстрировали, что выраженность и характер прогрессирования поражения легочной ткани (оценивались по данным рентгеновской компьютерной томографии) и тяжесть течения заболевания имели тесную связь с уровнем гомотеина в крови [34]. Как показали результаты систематизированного обзора (из 2979 исследований для анализа были отобраны восемь, характеризующиеся достаточно высоким качеством), дефицит в организме больного COVID-19 ряда биохимических показателей (цианокобаламин, а также альбумин, магний, витамин D и пр.) ассоциирован с неблагоприятным исходом (наступление смерти) и более тяжелым течением заболевания (пребывание в палате интенсивной терапии, необходимость в дыхательной поддержке), в особенности у пожилых пациентов [35]. Однако, имеются сведения о том, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечена связь между повышенным уровнем витамина В₁₂ в крови и неблагоприятным течением заболевания (увеличение длительности пребывания в стационаре) [36].

По мнению авторов исследования, указанный феномен может быть связан с особенностями тяжелого течения заболевания (лимфопения, являющаяся маркером неблагоприятного исхода, нарушение обмена железа и пр.), а также с имеющимися сопутствующими заболеваниями. По мнению Dalbeni A. и соавт., повышение концентрации витамина В₁₂ в крови пациентов с COVID-19 может быть обусловлено нарушением его печеночного метаболизма и снижением утилизации витамина тканями, что представляет собой маркер тяжелого течения заболевания [37].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что включение препаратов витамина В₁₂ в состав комплексной терапии больных COVID-19 может оказывать положительное влияние на течение заболевания. Результаты лечения группы пациентов с COVID-19 умеренной тяжести в возрасте старше 50 лет (n = 17) показали, что добавление к базисной терапии витамина В₁₂, сульфата магнезии и витамина D позволило снизить потребность в лечении в отделении интенсивной терапии и в обеспечении респираторной поддержки по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими только базисную терапию (ОШ 0,152; 95 % ДИ 0,025–0,930; p = 0,041) [38].

Продолжается двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в ходе которого больные COVID-19 основной группы получают дополнительно к основной терапии комбинацию тиамин, рибофлавин, цианкобаламин и др. витаминов, а пациенты контрольной группы — только базисную терапию [39]. Авторы, основываясь на результатах проведенных ранее экспериментальных и клинических исследований, считают, что комбинированная терапия способна обеспечить более мягкое течение COVID-19 и улучшение как ранних, так и отдаленных исходов заболевания. Существенные перспективы также открывают результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших способность метилкобаламина ингибировать активность РНК-зависимой полимеразы, ограничивая, тем самым, репликацию SARS-CoV-2 [40].

Имеются сведения о вовлечении витамина В₁ (тиамин) в процессы поражения нервной системы у больных COVID-19. В первую очередь это касается поражения головного мозга в рамках энцефалопатии с развитием синдрома Вернике-Корсакова, обусловленной грубыми дисметаболическими нарушениями, дисбалансом экспрессии цитокинов, необходимостью активной диуретической терапии, гиперлактатемией [41]. Данное состояние развивается у пациентов с тяжелым течением COVID-19, при наличии сахарного диабета, определенный положительный эффект может быть достигнут при прове-

дении интенсивной терапии с назначением высоких доз тиамин [42]. Целенаправленных клинических исследований в отношении связи поражения ПНС и дефицита тиамин при COVID-19 не проводилось, однако, имеются сообщения о клинических наблюдениях, в ходе которых пациенты с краниальными нейропатиями и COVID-19 получали в составе комплексной терапии препараты тиамин с положительным эффектом [19, 20]. Имеются данные клинико-экспериментальных исследований, результаты которых продемонстрировали способность тиамин уменьшать выраженность последствий дисбаланса синтеза цитокинов (цитокиновый шторм) [43]. Также имеются результаты нерандомизированного открытого исследования, в ходе которого 922 пациента (50,5 ± 13,7 лет, от 12 до 89, 61,6 % женского пола) с установленным диагнозом COVID-19 в амбулаторных условиях получали комплексную терапию, включая тиамин (500 мг) и цианкобаламин (1.000 мкг) [44]. Авторы исследования установили, что применение такой терапии в амбулаторных условиях позволяет снизить риск тяжелого течения заболевания и уменьшить потребность в госпитализации.

Имеющиеся сведения о роли нейротропных витаминов в патогенезе неврологических расстройств, в частности, поражении ПНС при COVID-19, достоверны и подтверждены результатами исследований. Дефицит витаминов группы В представляет собой важный фактор риска поражения нервной системы у больных COVID-19, он способствует более раннему и выраженному поражению ПНС, связан со значительным ухудшением течения и прогноза заболевания. Высказанные предположения о возможности коррекции витаминного обмена как средства лечения таких пациентов имеет вполне аргументированные перспективы, и требует проведение соответствующим образом спланированных исследований для того, чтобы оценить эффективность такого лечения и выявить группы больных, в которых оно может оказаться максимально полезным [45].

Комплексным препаратом, содержащим оптимальные дозировки витаминов группы В, является препарат Мильгамма; в одной ампуле для внутримышечного введения (2,0 мл) содержится 100,0 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида, 1.000 мкг цианкобаламин и 20,0 мг лидокаин гидрохлорида. В результате проведенных клинических исследований, а также исходя из данных об эффективности применения в практической медицине, препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении больных с различными заболеваниями ПНС (моно- и полинейропатии различного генеза), проявляющимися двигательными нарушениями

и болевыми синдромами (нейропатическая боль, скелетно-мышечные болевые синдромы) [23–25]. Эффективность и хорошая переносимость препарата дают основания полагать, что его широкое применение у пациентов с поражением ПНС вследствие коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 окажется эффективным.

Литература

- Arnaud S., Budowski C., Ng Wing Tin S., Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2020 Jul; 131(7):1652–1654. doi: 10.1016/j.clinph.2020.05.003
- Ahmad I., Rathore F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul; 77:8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
- Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(6): 7–16 <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>
- Zuberbühler P., Conti M., León-Cejas L. et al. Guillain-Barre syndrome associated to COVID-19 infection: a review of published case reports. *Rev Neurol.* 2021 Mar 16;72(6):203–212. English, Spanish. doi: 10.33588/m.7206.2020487. PMID: 33710610.
- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Menni C., Valdes A.M., Freidin M.B. et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19 *Nat Med.* 2020 Jul; 26(7): 1037–1040. doi:10.1038/s41591-020-0916-2
- Lechien J., Cabaraux P., Chiesa-Estomba C. et al. Psychophysical olfactory tests and detection of COVID-19 in patients with sudden onset olfactory dysfunction: A prospective study. *Ear, Nose, and Throat Journal.* 2020;145561320929169. <https://doi.org/10.1177/10145561320929169>
- Suzaki I., Kobayashi H. Coronavirus Disease 2019 and Nasal Conditions: A Review of Current Evidence. *In Vivo.* 2021 May-Jun;35(3):1409–1417. doi: 10.21873/invivo.12393. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33910818.
- Dicipinigitis PV. Post-viral Anosmia (Loss of Sensation of Smell) Did Not Begin with COVID-19! *Lung.* 2021 Apr 24:1–2. doi: 10.1007/s00408-021-00448-4. Epub ahead of print. PMID: 33893845; PMCID: PMC8067782.
- Chen C., Chen M., Cheng C. et al. A special symptom of olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019: report of three cases. *J. Neurovirol.* 26, 456–458 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00849-w>
- Zahra S., Iddawela S., Pillai K. et al. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain and Behavior.* 2020;10:e01839. <https://doi.org/10.1002/brb3.1839>
- Portela-Sánchez S., Sánchez-Soblechero A., Ojalora P. et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. *Eur J Neurol.* 2021 Jan 21. doi: 10.1111/ene.14748. Online ahead of print.
- Nerjesjan V., Moshgan A., Lebecq AM. et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID 19: a prospective tertiary center cohort with 3 month follow up. *J Neurol.* 2021 Jan 13;1–19. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x>
- Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2020 Aug 25; 1–38. DOI:10.1007/s00415-020-10124-x
- Fragiel M., Miró Ò, Llorens P. et al. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. *ANN NEUROL* 2020;00:1–6. DOI: 10.1002/ana.25987
- Rinaldi S. Coronavirus Disease 2019 and the Risk of Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol.* 2021 Jan 4. Online ahead of print. doi: 10.1002/ana.26011
- Hasan I., Saif-Ur-Rahman K.M., Hayat S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual participant data metaanalysis. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25:335–43. DOI:10.1111/jns.12419
- Falcone M., Rong A., Salazar H. et al. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). *JAAPOS.* 2020; 24(4): 216–217. <https://doi.org/10.1016/j.jaa-pos.2020.06.001>
- Raharimanantsoa O., Razakarivony F., Andriamiadanalisoa A. et al. Multinévrite oculaire dans le cadre d'une infection COVID-19 Multiple infectious cranial nerve palsies in COVID-19. *J Fr Ophtalmol.* 2020 Dec; 43(10): e351–e353. DOI:10.1016/j.jfo.2020.08.001
- Aasfara J., Hajjij A., Bensouda H. et al. A unique association of bifacial weakness, paresthesia and vestibulocochlear neuritis as post-COVID-19 manifestation in pregnant women: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021 Jan 13;38:30. doi: 10.11604/pamj.2021.38.30.27646. PMID: 33777298; PMCID: PMC7955605.
- Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики?. *РМЖ.* 2008; 16: Специальный выпуск. Болевой синдром: 35–39.
- Прищета А.В., Пилипович А.А., Данилов А.Б. Применение витаминов группы В в терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2014; 22(32); 28–32.
- Чугунов А.В., Казаков К.А., Казаков А.Ю. Применение нейротропных витаминов при лечении пациентов с различными поражениями периферической нервной системы. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(9):606–611. DOI: 10.32364/25876821-2020-4-9-606-611.
- Камчатнов П. П. Применение витаминов группы В в неврологической клинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114(9): 105–111.
- Левин О. С., Мосейкин И. А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.* 2009; 109(10): 30–35.
- Yalcin Bahat P., Aldikactioglu Talmac M., Bestel A. et al. Micronutrients in COVID-19 Positive Pregnancies. *Cureus.* 2020 Sep 23;12(9):e10609. doi: 10.7759/cureus.10609
- Singh V. Can Vitamins, as Epigenetic Modifiers, Enhance Immunity in COVID-19 Patients with Non-communicable Disease? *Current Nutrition Reports.* 2020 Sep;9(3):202–209 <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00330-4>
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell.* 2007;128(4):693–705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005
- McCaddon A., Regland B. COVID-19: A methyl-group assault? *Medical Hypotheses.* 2021; (149): 110543. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110543>.
- Piyathilake C., Suguna Badiga P., Vijayaraghavan K. et al. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B₁₂ are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk (HR) types of human papillomaviruses (HPVs). *Int J Women's Health.* 2010;2:7–12. doi: 10.2147/ijwh.s6522
- Koks S., Williams R., Quinn J. et al. Highlight article: COVID-19: Time for precision epidemiology. *Exp Biol Med.* 2020;245(8):677–9. doi: 10.1177/1535370220919349
- Erkert M., Aydogdu I., Dikilitas M. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract* 2008;17:131–5. doi: 10.1159/000112967
- Watanabe S., Ide N., Ogawara H. et al. High percentage of regulatory T cells before and after vitamin B₁₂ treatment in patients with pernicious anemia. *Acta Haematol.* 2015;133(1):83–8. doi: 10.1159/000362356
- Yang Z., Shi J., He Z. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)* 2019; 12(2020):6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999
- Damayanthi H., Prabani K. Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review [published online ahead of print, 2021 Mar 31]. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;95:104411. doi:10.1016/j.archger.2021.104411
- Ersöz A., Yılmaz T. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: A single-center experience from Turkey [published online ahead of print, 2021 Feb 8]. *Int J Clin Pract.* 2021;e14078. doi:10.1111/ijcp.14078
- Dalbani A., Bevilacqua M., Teani I. et al. Excessive vitamin B₁₂ and poor outcome in COVID-19 pneumonia. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases.* 2021; 31(3): 774–775. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.005>
- Tan C., Ho L., Kalimuddin S. 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; 2020.2006.2001.20112334. doi: 10.1016/j.nut.2020.111017
- Beigmohammadi M., Bitarafan S., Hoseindokht A. et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21: 614. doi:10.1186/s13063-020-04547-0
- Narayanan N., Nair D. Vitamin B₁₂ may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life.* 2020 Oct;72(10):2112–2120. doi: 10.1002/iub.2359
- Branco de Oliveira M., Irikura S., Lourenço F. et al. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Brain Behav Immun Health.* 2021 Jul;14:100252. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100252. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33817670; PMCID: PMC8011322.
- Gonçalves S., Gonçalves T., Guarnieri A. et al. Association between thiamine deficiency and hyperlactatemia among critically ill patients with diabetes infected by SARS-CoV-2. *J Diabetes.* 2021 Jan 15;10.1111/1753-0407.13156. doi: 10.1111/1753-0407.13156. Epub ahead of print.
- Vatsalya V., Li F., Frimodig J. et al. Therapeutic Prospects for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. *medRxiv [Preprint].* 2020 Aug 25:2020.08.23.20177501. doi: 10.1101/2020.08.23.20177501. Update in: *Front Pharmacol.* 2021 Mar 02;11:598128. PMID: 32869036; PMCID: PMC7457607.
- Procter B., Ross C., Pickard V. et al. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Dec 30;21(4):611–614. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.260. PMID: 33388006.
- Jovic T., Ali S., Ibrahim N. et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients.* 2020; 12: 2550–2580. doi:10.3390/nu12092550



Мильгамма®



Мильгамма® – ко-анальгетик оригинального немецкого качества для усиления действия НПВП

- Значимо снижает боль с первого дня²
- Снижает курсовую потребность в НПВП в 2 раза³
- Снижает частоту побочных эффектов НПВП²
- В 2 раза больше пациентов полностью избавились от боли²
- Лидокаин делает инъекцию в 2 раза более комфортной⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МИЛЬГАММА®

Регистрационный номер: П N012551/02. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения. **Состав:** 2 мл раствора содержат: активные вещества: тиамин гидрохлорид 100,0 мг, пиридоксина гидрохлорид 100,0 мг, цианокобаламин 1,0 мг, лидокаина гидрохлорид 20,0 мг; вспомогательные вещества. **Фармакологическое действие:** нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Лидокаин – местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. **Показания к применению:** в качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника; радикулопатия, люмбаго, люмбагалия, мышечно-тонические синдромы. **Противопоказания:** период беременности и грудного вскармливания, детский возраст, декомпенсированная сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** инъекции выполняют глубоко внутримышечно. При выраженном болевом синдроме целесообразно начинать с 2,0 мл ежедневно в течение 5-10 дней. В дальнейшем, после стихания болевого синдрома и при легких формах заболевания, переходят на препарат Мильгамма® композитум либо на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель) с возможным продолжением терапии препаратом Мильгамма® композитум. Переход на терапию препаратом Мильгамма® композитум рекомендуется осуществлять в наиболее возможный короткий срок. **Побочное действие:** возможны аллергические реакции, головокружение, аритмия. См. полную инструкцию по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными веществами:** см. полную инструкцию по медицинскому применению. **Форма выпуска:** по 2 мл в ампуле из коричневого светозащитного стекла, по 5, 10, 25 ампул в пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения:** хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению!**

1. №1 у неврологов среди витаминов группы В в инъекциях. Данные Prindex Comcon, 3 квартал 2019. 2. В рамках комбинированной терапии. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? РМЖ. 2008; спецвыпуск Болевой синдром:35. 3. Calderon-Ospina C., Nava-Mesa M., Arbelaez Ariza C. Effect of combined didifenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2019;0(0):1-16 <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>. 4. Hayward C.J. et. al. Investigation of Bioequivalence and Tolerability of Intramuscular Ceftriaxone injections by Using 1% Lidocaine, Buffered Lidocaine, and Sterile Water Diluents. 1996 Feb;40(2):485-487.

Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство фирмы «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» 117587, РФ, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6. Тел.: +7 (495) 382-85-56, факс +7 (495) 382-28-01
Дистрибьютор в РФ: 000 «Верваг Фарма» 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3 корп. 4. Тел.: +7 (495) 727-00-70 www.woerwagpharma.ru
 ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



RU-MILG.11.19

Ибупрофен и COVID-19. Молекулярно-биологическое обоснование противовоспалительной эффективности и безопасности

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

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

Пандемия COVID-19 — самая острая проблема здравоохранения в мире. Несмотря на растущие знания о природе тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), варианты его лечения окончательно не определены. Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности ибупрофена, открыто подвергалась сомнению без каких-либо серьезных подтверждающих доказательств. Результаты проведенных исследований продемонстрировали отсутствие прямого взаимодействия между ибупрофеном и SARS-CoV-2, а также влияния ибупрофена на регуляцию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который является одним из обязательных элементов на пути инфицирования вирусом клетки [1]. Для укрепления позиций ибупрофена в схемах терапии пациентов с COVID-19 опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что ибупрофен ингибирует универсальный ядерный фактор транскрипции NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа. Как следствие, снижается уровень высвобождения цитокинов и предотвращается «цитокиновый» шторм, развитие которого резко утяжеляет состояние инфицированных пациентов [1].

РААС И ЕЕ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложную систему ферментов, вазоактивных пептидов и гормонов, которая контролирует многочисленные функции во многих органах. Роль РААС выходит за рамки гомеостатической регуляции артериального давления, экскреции электролитов и баланса жидкости [2]. В настоящее время считается, что эта система играет важную роль в регуляции воспаления [3]. Механизмы управления, участвующие в гомеостатической регуляции воспалительных путей передачи сигналов в пределах РААС, показаны на рис. 1. Ось АПФ2 формирует контррегуляторный путь, противостоящий провоспалительной оси АПФ [4].

Нарушение механизмов гомеостатического контроля, регулирующих эти воспалительные пути, может способствовать патогенезу таких заболеваний, как гипертрофия сердца, легочная гипертензия, гломерулонефрит, повреждение легких, сепсис и острый панкреатит [5, 6]. Дисбаланс внутри РААС (например, повышенное соотношение АПФ/АПФ2), благоприятствует увеличению уровня активного пептида ангиотензина II (Ang II), что приводит к усилению экспрессии и активности рецептора ангиотензина II типа I (AT₁R) [7]. Это включает выработку медиаторов воспаления, таких как ядерный фактор

транскрипции (NF-κB), ЦОГ-2, митоген-активированная протеинкиназа, а также производство цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), TNFα и трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) [8].

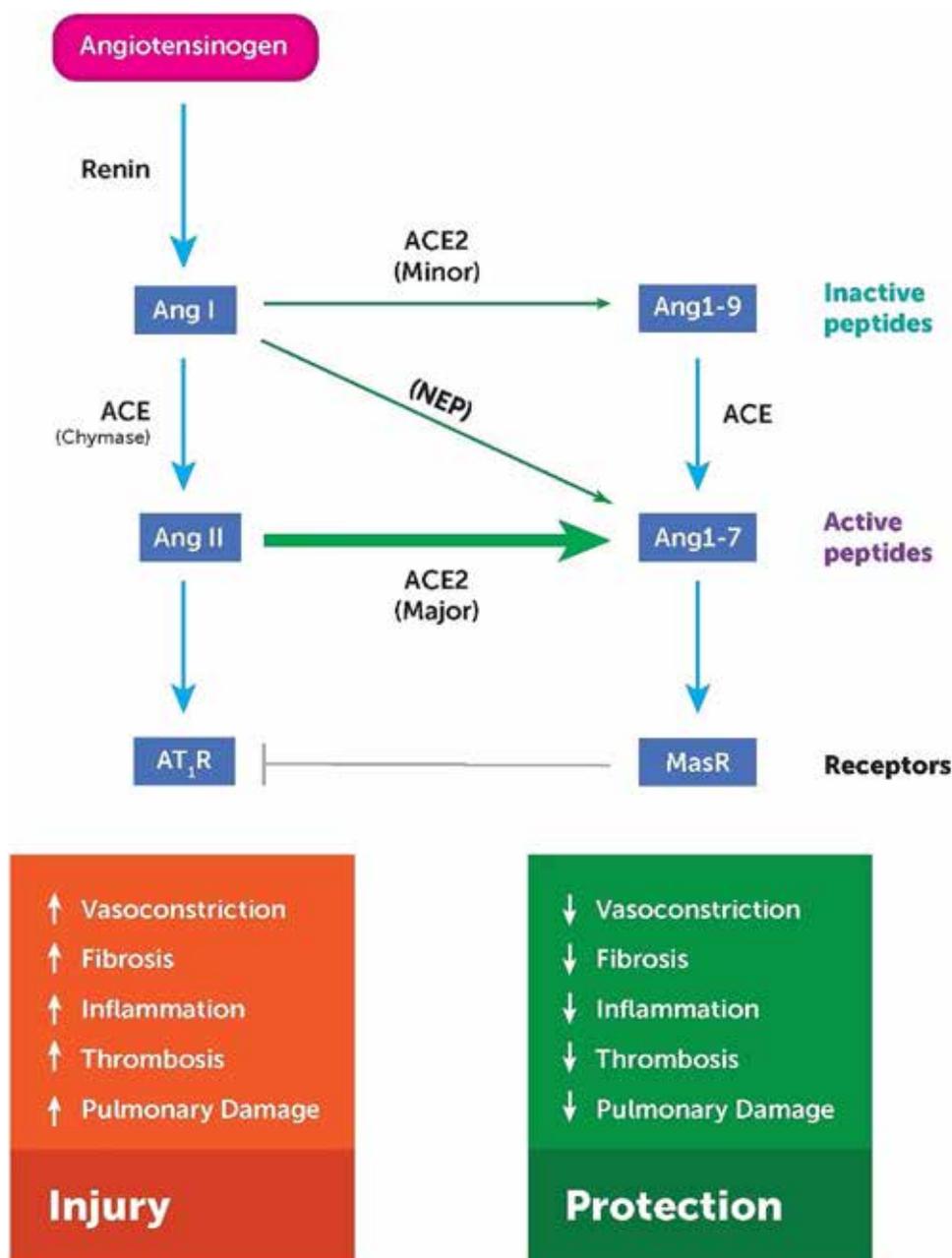
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ 2

АПФ2 был идентифицирован как локус связывания для белка шипа SARS-CoV-2, который содержит два различных функциональных домена, называемых S1 и S2, оба из которых необходимы для проникновения вируса в клетку (рис. 2) [9]. АПФ2 является гомологом АПФ и ключевым ферментом, участвующим в синтезе биоактивных компонентов РААС. Это трансмембранный белок типа 1 (N-конец внеклеточный, C-конец внутриклеточный) и он действует как плейотропная монокарбоксипептидаза, ответственная за продукцию ангиотензина (1-7) посредством гидролиза Ang II [10]. Несмотря на сходство, АПФ2 отличается от АПФ субстратной специфичностью [11].

Большинство (около 83 %) АПФ2-экспрессирующих клеток являются альвеолярными эпителиальными клетками типа II (AECII) [12], что свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 имеет высокое сродство к легочной ткани. Отмечено, что экспрессия АПФ2 при хорошем состоянии здоровья достаточно низ-

Рис. 1. Балансирующая роль АПФ 2 в РААС* [1].

*В ситуации, когда АПФ2 (ACE) подавляется, уровень ангиотензина II (Ang II) повышается, и его сопутствующее связывание с рецептором ангиотензина (AT1R) увеличивает системное воспаление за счет продукции медиаторов воспаления. Ang — ангиотензин, NEP — непралилизин, АПФ (ACE) — ангиотензин-превращающий фермент, рецептор ангиотензина типа I — AT1R, рецептор ангиотензина типа II — AT2R, рецептор MasR/Mas



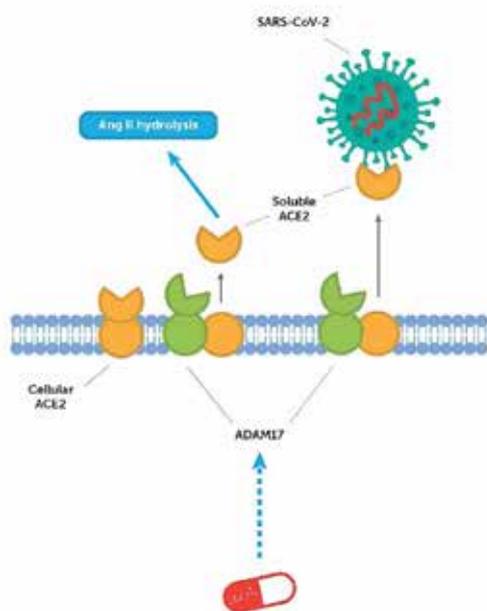
кая, но повышается при ряде патологий и, как правило, связана с более тяжелым течением инфекции. Например, как диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания, связаны с дисбалансом в РААС [13]. Есть все основания предполагать, что изменение уровня экспрессии носит скорее компенсаторный, чем причинный характер, поскольку система сдвигает баланс, чтобы устранить повреждение и восстановить гомеостаз.

РААС, АПФ2 И COVID-19

АПФ2 — не единственный фактор, необходимый для проникновения вируса в клетку. Как описано ранее, белок-шип (S) SARS-CoV-2 содержит два отдельных функциональных домена, S1 и S2, оба

из которых необходимы для проникновения вируса в клетку. S1 отвечает за первые стадии проникновения вируса и содержит рецептор-связывающий домен. S2 действует на более поздних стадиях слияния клеточной и вирусной мембран и содержит аминокислотные последовательности, необходимые для продолжения инфильтрации. Чтобы произошло слияние, S-белок расщепляется клеточными протеазами и это имеет решающее значение [14]. Считается, что такому расщеплению мембрано-связанного АПФ2 способствует трансмембранная протеаза серин 2 (TMPRSS2), которая, как было продемонстрировано, имеет важное значение для раннего проникновения и вирусного распространения SARS-CoV-2 (рис. 2).

Part A



Part B

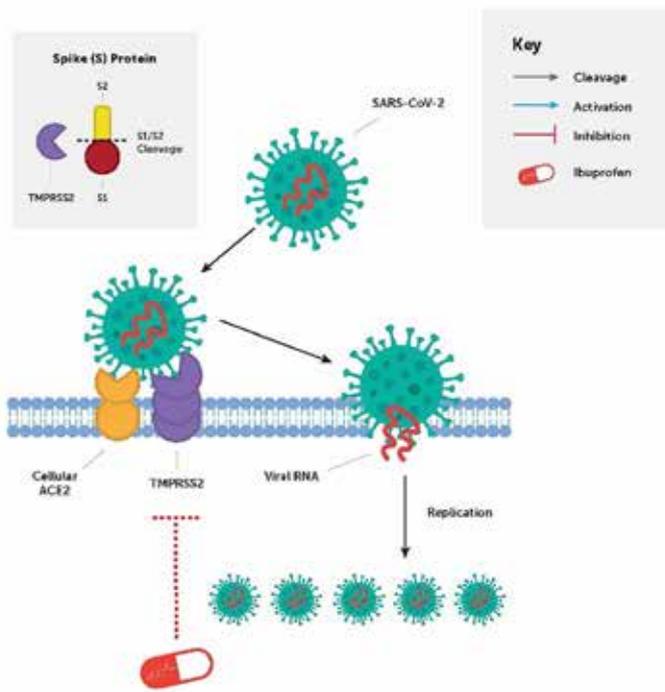


Рис. 2. Механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки [1]*

* Часть А. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки опосредуется связыванием гликопротеина вирусного шипа (S) с мембраносвязанным АПФ2. Уровень АПФ2 на плазматической мембране регулируется металлопротеиназой ADAM-17, которая способствует выделению АПФ2 с его активным N-доменом в кровоток. Отщепленная часть АПФ2, которая не содержит мембраносвязанного домена, необходимого для проникновения вируса в клетку, может действовать как приманка для белков вирусных шипов. Предполагается, что ибупрофен может активировать ADAM-17 и, таким образом, предотвращать мембраносвязанную АПФ2-зависимую инфекцию клетки.

Часть В. Ферментный трансмембранный белок серин 2 (кодируемый геном TMPRSS2) необходим для протеолитического разрезания в локусе S1 / S2 вирусного гликопротеина S для захвата клеткой и репликации вируса. Предполагается, что ибупрофен может подавлять экспрессию фермента и, таким образом, предотвращать TMPRSS2-зависимое проникновение вируса в клетку.

SARS-CoV-2 способен снижать уровень рецепторов АПФ2 на поверхности инфицированных клеток [15]. Есть два вероятных следствия снижения уровня АПФ2: (1) что циркулирующие уровни Ang II будут увеличиваться в отсутствие фермента, способного его расщеплять; (2) защитные уровни Ang (1–7) будут снижаться, уменьшая его противовоспалительные эффекты и склоняя чашу весов в пользу нарастания воспаления.

Учитывая наблюдение, что системный дисбаланс в соотношении АПФ / АПФ2 в пользу провоспалительной оси обычно наблюдается при тяжелой форме COVID-19, можно предположить, что иммунная дисрегуляция РААС и связанное с этим увеличение провоспалительных медиаторов в легких могут играть центральную роль в патофизиологии SARS-CoV-2, провоцируя острое повреждение легких, что является частой причиной смерти тяжелобольных пациентов, страдающих от COVID-19 [16]. Это подтверждается тем фактом, что инфекция SARS-CoV-2 еще больше усугубляет

дисбаланс, подавляя АПФ2 при заражении [17]. Кроме того, возраст является независимым фактором риска смертности у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [18], потенциально коррелируя с наблюдением, что экспрессия АПФ2 снижается с возрастом у крыс [19]. Данные также свидетельствуют о непропорциональной частоте возникновения, тяжести и худших исходах заболеваний у мужчин по сравнению с женщинами во время этой пандемии [20].

Анализ уровня АПФ2 в организме и его защитных функций может объяснить тот факт, почему пациенты с существующими сопутствующими заболеваниями (такими как диабет, гипертония и сердечно-сосудистая патология) ассоциированы с более тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2. Эта категория пациентов имеет изначально более низкий уровень АПФ2, а инфекция еще больше усугубляет этот дисбаланс АПФ2 по сравнению с АПФ, что приводит к повышенной предрасположенности к воспалительному поражению (рис. 3) [21].

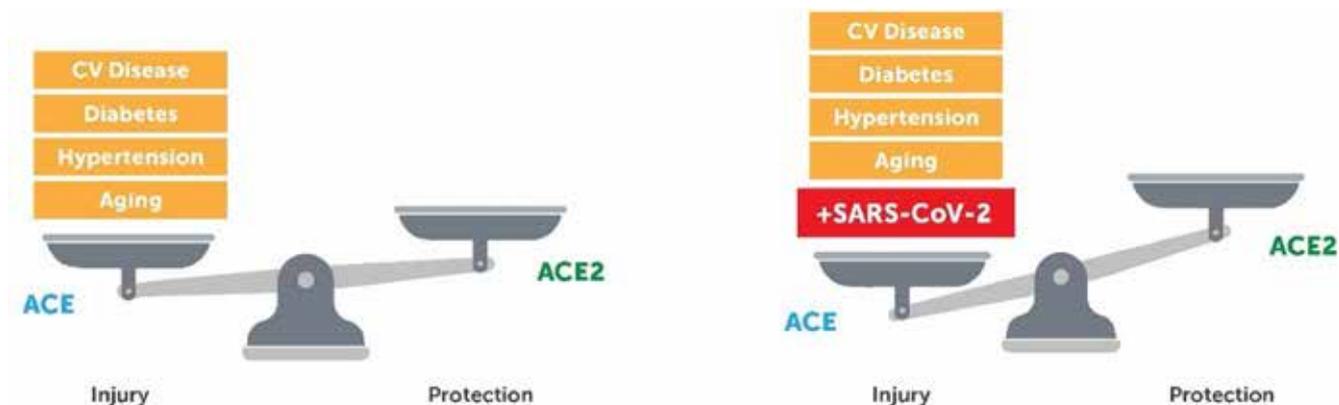


Рис. 3. Баланс оси АПФ2 / АПФ и тяжесть заболевания [1] *

*SARS-CoV-2 способствует дальнейшему снижению уровня АПФ2

ИБУПРОФЕН, РААС И COVID-19

РААС играет особенно важную роль в течении инфекции SARS-CoV-2. Это взаимодействие, по-видимому, является многофакторным, облегчая проникновение вируса в клетку и модулируя воспалительные реакции, наблюдаемые при инфицировании. Ибупрофен имеет несколько механизмов действия, которые лежат в основе его фармакотерапевтических свойств.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА ИБУПРОФЕНА

Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: R (-) — энантиомер подвергается превращению в S (+) — энантиомер *in vivo*. S (+) — энантиомер считается более фармакологически активным и способен ингибировать циклооксигеназу, ключевой фермент, ответственный за воспаление и боль, в клинически значимых концентрациях. При анализе литературных источников не найдено данных, указывающих на то, что R (-) или S (+) — энантиомеры могут структурно взаимодействовать с вирусом, особенно с белками-шипками, которые необходимы для закрепления вируса на поверхности клеток. Нет исследований, демонстрирующих, что любой энантиомер будет напрямую взаимодействовать с рецепторами, присутствующими на ACE2 или TMPRSS2, обеспечивая конкуренцию или влияя на аффинность вирионов SARS-CoV-2.

Ибупрофен не считается противовирусным средством, однако потенциальная косвенная связь между ибупрофеном и АПФ2 описана *in vivo* на крысах с индуцированным диабетом, которым вводили ибупрофен (40 мг / кг с аллометрическим масштабированием, эквивалентная доза для человека равна 450 мг на 70 кг человека) один раз в день через желудочный зонд в течение 8 недель [22].

В исследовании наблюдался положительный эффект ибупрофена, который улучшил состояние тканей сердца в группе больных диабетом — эффект, который, как предполагалось, был результатом нормализации соотношения АПФ/ АПФ2 у мышей с диабетом. Механизм усиления оси АПФ/ АПФ2 вероятнее всего реализуется за счет прямого ингибирующего действия ибупрофена на провоспалительные медиаторы (например, NF-κB, ЦОГ-2 и TGF-β1). Никакого эффекта не наблюдалось в контрольной группе, у которой не было индуцированного диабета. В контексте COVID-19 экстраполяцию этого результата на здоровых людей следует проводить с осторожностью, учитывая, что режим дозирования в исследовании (40 мг / кг в день в течение 8 недель) не сопоставим со стандартной максимальной суточной дозой ибупрофена 1200 мг.

Можно предположить, что ибупрофен может косвенно влиять на отщепление АПФ2 от клеточной мембраны, тем самым ограничивая вирулентность, учитывая, что циркулирующая форма АПФ2 не имеет мембранного «якоря», используемого в качестве точки входа в клетку для SARS-CoV-2. Предлагаемый механизм, опосредующий такой эффект, заключается в том, что внедрение ибупрофена в липидный слой клеточной мембраны [23] способствует активации комплекса НАДФН-оксидазы, что, в итоге, приводит к активации расщепления АПФ2. Учитывая отсутствие данных о прямом фармакодинамическом взаимодействии ибупрофена с АПФ2 или его медиаторами, нет никаких доказательств, что ибупрофен приводит к сверхэкспрессии АПФ2 и, следовательно, к облегчению проникновения вируса в клетку, как это предполагалось Fang и соавт. [24]. В этой ситуации логично предполагать, что ибупрофен либо не влияет на течение основного заболевания, либо вносит свой фармакотерапевтический вклад, снижая выработку медиаторов воспаления.

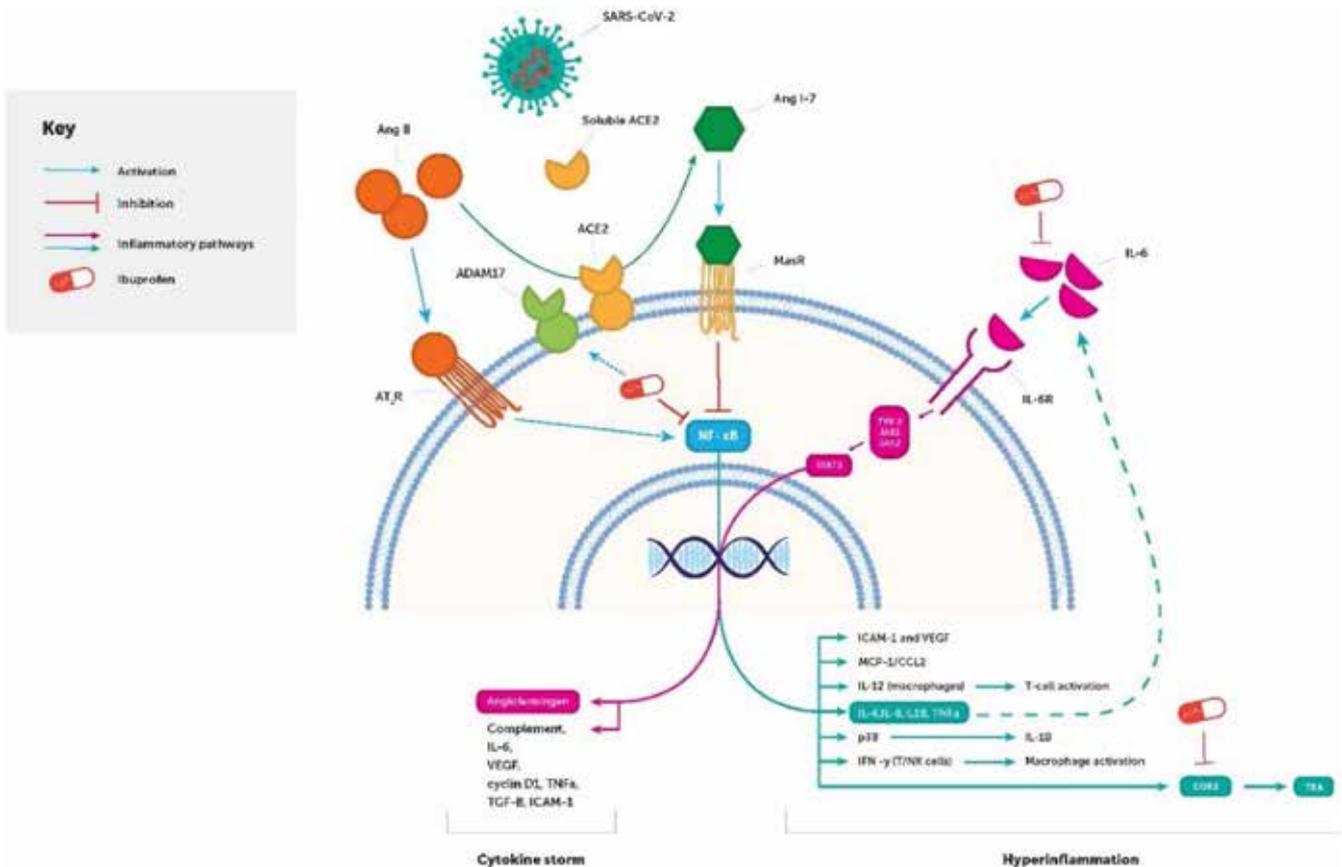


Рис. 4. Ибупрофен предотвращает «цитокиновый шторм» [1] *

* В присутствии вируса уровень АПФ2 снижается, что предотвращает ферментативный гидролиз AngII до Ang (1-7). В результате повышается продукция фактора транскрипции NF-κB, который активирует выработку дополнительных медиаторов воспаления. Ибупрофен продемонстрировал способность ингибировать NF-κB, а также другие медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-6, которые активируются при вирусной инфекции. Предполагается, что ибупрофен активирует отщепление ADAM-17 АПФ2 от клеточной мембраны, предотвращая проникновение вируса в клетку. АПФ, ангиотензинпревращающий фермент, *Ang* ангиотензин, *ATR1* рецептор ангиотензина II типа 1, *ATR2* рецептор ангиотензина II типа 2, *COX-2* циклооксигеназа 2, *ICAM* молекулы межклеточной адгезии, *IL* интерлейкин, *IFN* интерферон, *JAK* Janus киназа, *MasR* Mas рецептор, *NF-κB* ядерный фактор транскрипции, *STAT3* активатор транскрипции, *TGF* трансформирующий фактор роста, *TLR* рецептор, *TNF* фактор некроза опухоли, *TXA* тромбоксан, *TYK* тирозинкиназа, *VEGF* фактор роста сосудистого эндотелия.

ИБУПРОФЕН И МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Как и другие респираторные вирусы SARS-CoV-2 запускает местный иммунный ответ, активируя макрофаги и моноциты, которые реагируют на инфекцию и выделяют цитокины, инициируя адаптивные Т- и В-клеточные иммунные ответы. В большинстве случаев этот ответ позволяет устранить инфекцию и удалить вирус. Однако, в некоторых ситуациях возникает дисфункциональный иммунный ответ, который может вызвать серьезное повреждение легких и / или системное повреждение. Это подтверждается тем фактом, что в крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается заметное повышение уровня интерлейкина 1β (IL-1β), интерферона γ (IFN-γ), интерферон-индуцируемого белка 10 (IP-10), а также IL-4 и IL-10 по сравнению с уровнем у пациентов с SARS [17]. На основании этого наблюдения было

высказано предположение, что чрезмерное воспаление и активный «цитокиновый шторм» в значительной степени способствуют патогенезу COVID-19.

Фактор транскрипции NF-κB контролирует экспрессию многих генов, в частности ЦОГ-2, и включается в патогенез воспаления при SARS-CoV-2. Известно, что НПВП и, следовательно, ибупрофен ингибируют активность NF-κB во время воспалительных реакций: как R (-) — энантиомер, так и S (+) — энантиомер ингибируют активацию NF-κB в ответ на стимуляцию простагландином 2, ключевым медиатором воспаления, в Т-лимфоцитах человека [25]. Нормализация уровней NF-κB может позволить предотвратить повышение регуляции рецептора ангиотензина 1 типа и подавление АПФ2, когда он чрезмерно экспрессируется при воспалении или вирусной инфекции. Однако клиническая значимость этих эффектов ибупрофена на цитокины (провоспалительные или про-

тивовоспалительные) у пациентов с COVID-19 в настоящее время неизвестна. Доза препарата, тяжесть состояния и индивидуальный иммунный ответ являются потенциальными определяющими факторами для противовоспалительной активности ибупрофена у этой категории пациентов.

У пациентов с COVID-19 чрезмерно продуцируется интерлейкин-6 (IL-6) [26]. Опубликованы результаты клинических испытаний, включающие терапию анти-IL-6 для лечения COVID-19. Ранее было обнаружено, что ибупрофен снижает уровень IL-6 в синовиальной жидкости человека [27]. Введение противовоспалительных молекул предоставляет терапевтические возможности для модуляции такого ответа. Противовоспалительная эффективность ибупрофена хорошо известно и может быть разумным подходом для уменьшения воспалительного повреждения, связанного с «цитокиновым штормом». В исследовании Rainsford и соавт. подтверждено, что ибупрофен по-разному влияет на продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α), а также на некоторые внутриклеточные сигнальные пути [28].

Приведенные данные исследований подтверждают, что многофакторное тормозящее влияние ибупрофена на развитие чрезмерного воспалительного ответа на инфицирование клетки SARS-CoV-2, предотвращает повреждение, вызванное неослабевающими «цитокиновыми штормами» (рис. 4) [1].

Лихорадка и артралгия являются одними из наиболее частых симптомов, проявляющихся во время инфекции SARS-CoV-2 [29]. В этой ситуации очевидна необходимость применения противовоспалительных препаратов. Ибупрофен, аспирин и парацетамол — наиболее широко используемые обезболивающие и жаропонижающие средства в мире. Ибупрофен считается наименее токсичным из трех, что подтверждается тем фактом, что он редко ассоциируется с серьезными побочными эффектами у пациентов с низким риском [28, 30]. Это связано с широким диапазоном терапевтических доз, обеспечивающих оптимальную клиническую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ молекулярно-биологических механизмов противовоспалительного действия ибупрофена позволяет сделать вывод, что ибупрофен является безопасным и эффективным противовоспалительным средством у пациентов с COVID-19. На основании приведенных данных можно рекомендовать использование ибупрофена в соответствии с инструкцией в обычном режиме в качестве одного из вариантов симптоматического лечения COVID-19 [1].

Литература

- Smart L, Fawkes N, Goggin P, Pennik Gr., Rainsford K.D., Charlesworth B., Shan N. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. *Inflammopharmacology* (2020) 28:1141–1152.
- Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, Kalgiris AM (2016) Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci* 17:797.
- Parajuli N, Ramprasad T, Patel VB, Wang W, Putko B, Mori J, Oudit GY (2014) Targeting angiotensin-converting enzyme 2 as a new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Can J Physiol Pharmacol* 92:558–565.
- Simoens e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM (2013) ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol* 169:477–492.
- Tikellis C, Thomas MC (2012) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012:256294.
- Zisman LS (2005) ACE and ACE2: a tale of two enzymes. *Eur Heart J* 26:322–324.
- Elton TS, Martin MM (2007) Angiotensin II type 1 receptor gene regulation: transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Hypertension* 49:953–961.
- Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J (2003) Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 35:881–900.
- Hofmann M et al (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(271–280):e278.
- Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, Lew RA (2004) The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology* 145:4703–4711
- Donoghue M et al. (2000) A Novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 87:e1–e9.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z (2020) Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 14:185–192.
- Zemlin AE, Wiese OJ (2020) ANNALS EXPRESS: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the renin-angiotensin system: a closer look at angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *Ann Clin Biochem*.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 181(281–292):e286.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS (2020a) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 46:586–590.
- Wu C et al. (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan. *JAMA Intern Med, China*.
- Zhang R et al. (2020b) COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 250:117583.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46:846–848.
- Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y (2006) Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 78:2166–2171.
- Jin JM et al (2020) Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 8:152.
- Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J (2009) SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 39:618–625.
- Qiao W et al (2015) Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology* 131:97–106.
- Rojas-Valencia N, Lans I, Manrique-Moreno M, Hadad CZ, Restrepo A (2018) Entropy drives the insertion of ibuprofen into model membranes. *Phys Chem* 20:24869–24876.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M (2020b) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 8:e21.
- Scheuren N, Bang H, Munster T, Brune K, Pahl A (1998) Modulation of transcription factor NF-kappaB by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen. *Br J Pharmacol* 123:645–652.
- Chen J et al. (2020a) Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*.
- Gallelli L et al (2013) The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis Cartil* 21:1400–1408.
- Rainsford KD (2015) *Ibuprofen: discovery, development and therapeutics*. Wiley-Blackwell, Hoboken.
- Huang C et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506.
- Derry S, Best J, Moore RA (2013) Single dose oral dexibuprofen [S(+)-ibuprofen] for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.

Нейромидин®. Перегрузка. Механизмы обезболивания антихолинэстеразных препаратов

По материалам Открытой дискуссии экспертов «Неврологический пациент: от диагностики к персонализированному лечению» в рамках 17-й ежегодной Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские Чтения» (17–20 февраля 2021 г., Москва)

Спикеры:

Андрей Борисович Данилов, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва.

Владимир Владимирович Захаров, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва.

Сергей Анатольевич Живолупов, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург.

Холинергическая система — «надсмотрщик» над всеми нейромедиаторными системами.

В условиях набирающего скорость научно-технического прогресса гигантскими темпами развивается неврология. Каждый день появляются новые научные данные, которые углубляют фундаментальные знания в узкоспециализированных направлениях этой обширной области медицинской науки. Эпилептология, паркинсонология, алгология, вертебрология — это далеко не полный перечень неврологической специализации. В этой ситуации взаимодействие «узких» специалистов для помощи пациентам с сочетанной патологией приобретает первостепенное значение. А залог эффективной командной работы — постоянный обмен актуальной информацией и клиническим опытом.

В фокусе внимания открытой дискуссии экспертов — неврологический пациент возраста с жалобами на когнитивное снижение и хронический болевой синдром неясной этиологии. Возможно ли избежать полипрагмазии и назначить пациенту один антихо-

линэстеразный препарат Нейромидин® (ипидакрин) для улучшения когнитивной функции и купирования болевого синдрома? Постараемся ответить на этот вопрос, анализируя новые данные о механизмах действия широко применяемых к клинической практике ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ).

КАКОВА РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЦНС?

В 2020 г. была издана одна из лучших книг, обобщающая и расширяющая все наши представления о холинергической системе и об ацетилхолине (АХ) — Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System (Editors — Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas) [1]. В коллектив авторов вошли ведущие эксперты в области молекулярной биологии, которые обозначили инновационные векторы реализации возможностей холинергической системы. Впервые в таком масштабе проанализирован молекулярно-биологический спектр всех возможных механизмов обезболивающего действия антихолинэстеразных препаратов, что позволяет по новому оценить их фармакотерапевтические возможности.

Известно, что АХ является медиатором в нервно-мышечном синапсе, в пресинаптических вегетативных ганглиях, играет важнейшую роль в ЦНС, являясь самым главным медиатором памяти и внимания, осуществляя тотальный когнитивный контроль за всеми процессами нашего сознания. Открытым и нуждающимся в пояснении остается вопрос — принимает ли участие АХ в регуляции процесса воспаления и механизмах развития болевого синдрома? Возможно, что некоторую ясность в этот вопрос может внести анализ очень сложной структуры холинергического проекционного интернейрона, многие нейрофизиологические возможности которого остаются мало изученными. Холинергические интернейроны — наиболее разветвленные из известных нервных клеток. Ответвления аксонов у мышей имеют длину более 50 см, что соответствует примерно 100 м (!) у людей. Отдельные нейроны могут модулировать целые нейронные сети, что необходимо для тонкой настройки крупных сетей. Серотонинергический и норадреналинергический нейроны организованы не так сложно, их функции ограничены. В иерархическом плане

холинергический интернейрон занимает более высокую позицию, что с точки зрения нейрофизиологии дает холинергической системе возможность осуществлять фундаментальный контроль за всеми другими нейромедиаторными системами. Это позволяет предположить, что холинергическая система во всем своем изученном и неизученном многообразии может иметь отношение к модуляции боли.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И БОЛЬ

В 2018 г. в журнале *Neuroscience* был опубликован обзор *Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain* [2]. Авторы обзора, Naser P.V. и Kuner R. привели достоверные доказательства того, что АХ является не только ключевым компонентом вегетативной нервной системы, но и действует как важный нейромедиатор и нейромодулятор при высвобождении из ключевых групп холинергических проекционных нейронов и интернейронов, распределенных по центральной нервной системе. Прошло более сорока лет с тех пор, как было обнаружено, что холинергическая передача глубоко изменяет вос-

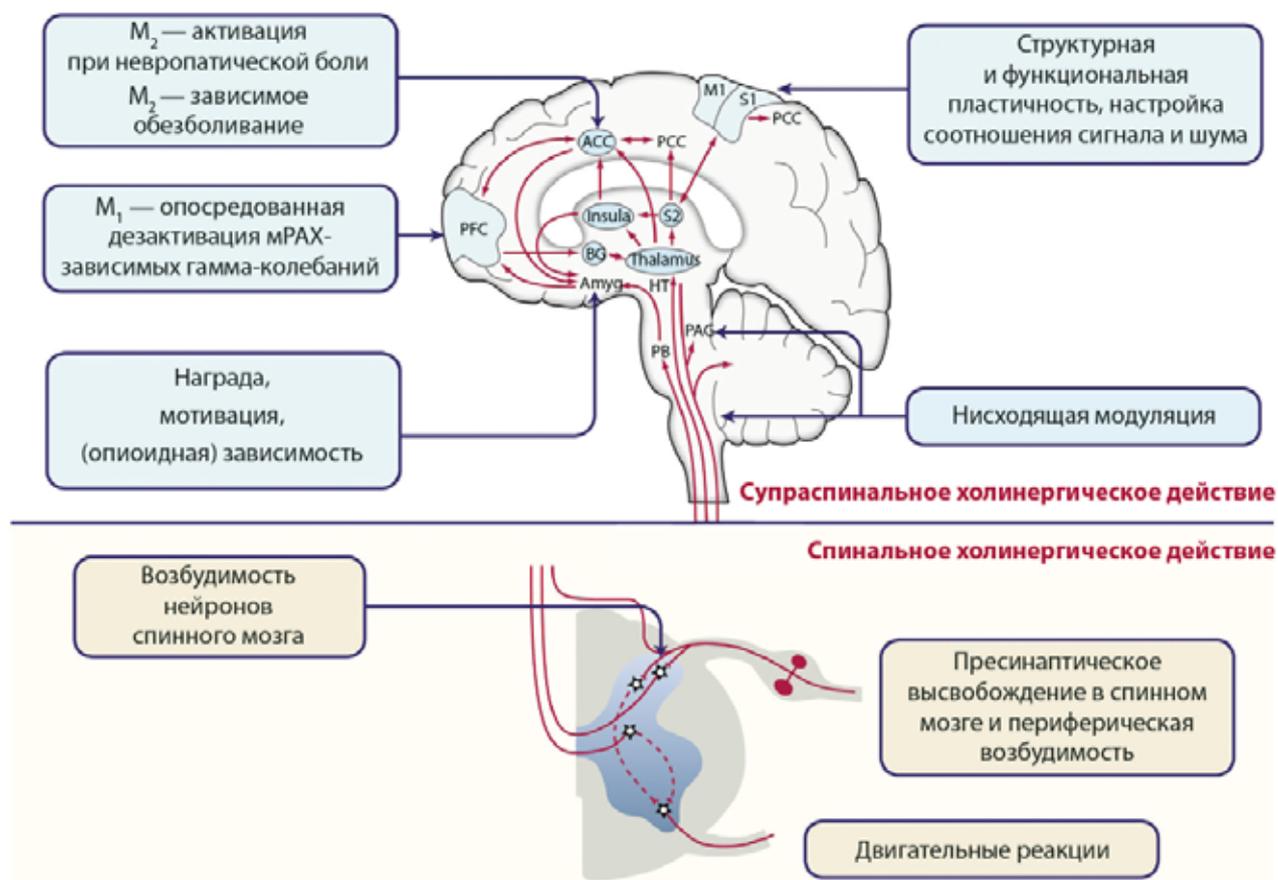


Рис. 1. Холинергическая система и модуляция боли: многокомпонентное воздействие* [2].

* Направления болевых путей, подверженные холинергической модуляции. Мускариновые (М) и никотиновые (Н) рецепторы АХ (мРАХ и нРАХ) опосредуют холинергическую модуляцию как на спинальном (нижняя часть), так и на супраспинальном (верхняя часть) уровнях. Изображены результирующие изменения функции различных областей (обозначенных черными стрелками) в соматосенсорных, корковых и лимбических путях. Периферические изменения не показаны.

приятие боли. Прямая активация холинергических рецепторов или расширение действия эндогенного ацетилхолина посредством фармакологической блокады ацетилхолинэстеразы снижает боль как у грызунов, так и у людей. И наоборот — ингибирование мускариновых холинергических рецепторов вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. За последние годы наметился значительный прогресс в понимании того, что все структуры периферической и центральной нервной системы влияют на холинергическую модуляцию боли. В обзоре уделено внимание распределению холинергических нейронов, мускариновых и никотиновых рецепторов в ЦНС, а также синаптической модуляции на уровне цепей холинергической передачей сигналов. Рецепторы АХ глубоко регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством пре-, а также постсинаптических механизмов. Более того, важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс модуляции боли, такие как первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора и нисходящие модуляторные системы, подвержены влиянию холинергической модуляции (рис. 1). На основании приведенных фактов сегодня с уверенностью можно говорить о том, что обнаружены прямые проекции холинергической системы от нейрона в стволе в спинной мозг, что предполагает нисходящий контроль, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотонинергической, дофаминергической систем, для ГАМК. И это хорошая новость для врачей и пациентов — научно-обоснованное право существования холинергической нисходящей системы модуляции боли, что доказывает правомерность обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И МОДУЛЯЦИЯ БОЛИ В МОЗГЕ [2]

- *Первичная сенсорная кора* — холинергическая система играет основную роль как в функциональных аспектах, так и в структурных изменениях. Холинергическая афферентация реализует эффект «сенсорного конфликта».

- *Моторная префронтальная кора (мПФК)* — одна из областей, которая при состояниях с невропатической болью постоянно дезактивирована. В основе этой инактивации мПФК частично лежат холинергические механизмы.

- *Островковая кора* — при невропатической боли активируется экспрессия тормозных мРАХ типа М2. Локальная активация мускариновых рецепторов системным ингибитором АХЭ донепезилом индуцирует выраженную анальгезию на поздней стадии невропатической боли.

- *Передняя поясная кора (ППК)* — одна из областей мозга с наиболее постоянной и сильной активацией при боли, которая обладает значительной пластичностью у пациентов, страдающих хронической болью. Фармакологическая стимуляция М1-мРАХ в ППК крыс оказывает обезболивающее действие.

- *Миндалевидное тело* — за счет взаимозависимых связей холинергических нейронов и нисходящей ГАМК модулирующей системы миндалевидное тело может дополнительно индуцировать резкую анальгезию в зависимости от ситуации в состояниях страха или стресса.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ БОЛИ НА СЕГМЕНТАРНОМ УРОВНЕ [2]

А что происходит в локусе встречи периферического нейрона со спинномозговым? Это так называемая традиционная релейная станция с огромным количеством участников процесса — вся нисходящая модуляция реализуется на этих рецепторах. Нисходящий холинергический нейрон контактирует с пресинапсом и подсинапсом, и это взаимодействие приводит к тому, что увеличение концентрации АХ мощнее реализует блок болевого проведения. И справедлива обратная ситуация — чем ниже уровень АХ, тем хуже работает нисходящая холинергическая модуляция, тем более выражено восприятие боли, значительно снижается болевой порог и усиливается боль (рис. 2).

ЕСТЬ ЛИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА УЧАСТИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ?

Научное подтверждение модуляции боли под действием АХ стало поводом к все более широкому применению ингибиторов АХЭ для обезболивания [2]. Механизм холинергической модуляции клинически подтвержден в реализации обезболивающего эффекта целого ряда различных препаратов и проведении некоторых медицинских манипуляций.

Уменьшение выраженности болевого синдрома, возникающее при стимуляции α_2 -адренорецепторов клонидином, инициирует высвобождение АХ в спинном мозге. Действующие вещества с совершенно разными фармакотерапевтическими мишенями, например, ингибитор фосфодиэстеразы силденафил, регулятор циклов сна и бодрствования мелатонин, никотин, поступающий в организм во время курения — все они вызывают каскад молекулярных событий, который приводит к усиленному высвобождению АХ в периферическом сегменте нервной системы. Электрическая стимуляция спинного мозга, которая применяется при хронической боли, также

может включать активацию тормозных ГАМК-ергических и холинергических вставочных нейронов.

Центральные механизмы воздействия на холинергическую систему на уровне структур головного мозга наблюдаются у морфина, под воздействием которого в полосатом теле повышается концентрация АХ для более эффективного обезболивания. Совместное применение морфина и ингибиторов АХЭ усиливает опиоидную анальгезию. Антиноцицептивный эффект кофеина зависит от холинергической неопиоидэргической передачи. Агонисты 5-HT₄ оказывают обезболивающее действие, зависимое от АХ, что дает основания предполагать тесную взаимосвязь между триптаминергической и холинергической системами в мозге. Есть все основания предполагать, что обезболивающее действие габапентина, ключевого препарата для лечения невропатической боли, обусловлено высвобождением АХ в спинном мозге.

ИНГИБИТОРЫ АХЭ: УЛУЧШАЮТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ПОДАВЛЯЮТ БОЛЬ

Классические ингибиторы холинэстеразы, такие как неостигмин и ривастигмин, работают не только в отношении когнитивной функции, параллельно они действуют и в отношении модуляции боли, что позволяет Eldufani J. и G. Blaise [3] в своем исследовании обсуждать роль ингибиторов АХ не только с точки зрения коррекции когнитивных функций, но и в терапии боли. А в клинической практике — это реальная возможность помочь пациенту, страдающему когнитивным снижением и хронической болью, назначив ему всего лишь один препарат, ингибитор АХЭ. Это позволит избежать назначения сильнодействующих средств, которые особенно небезопасны у пожилых пациентов, у которых чаще всего встречается эта сочетанная патология.

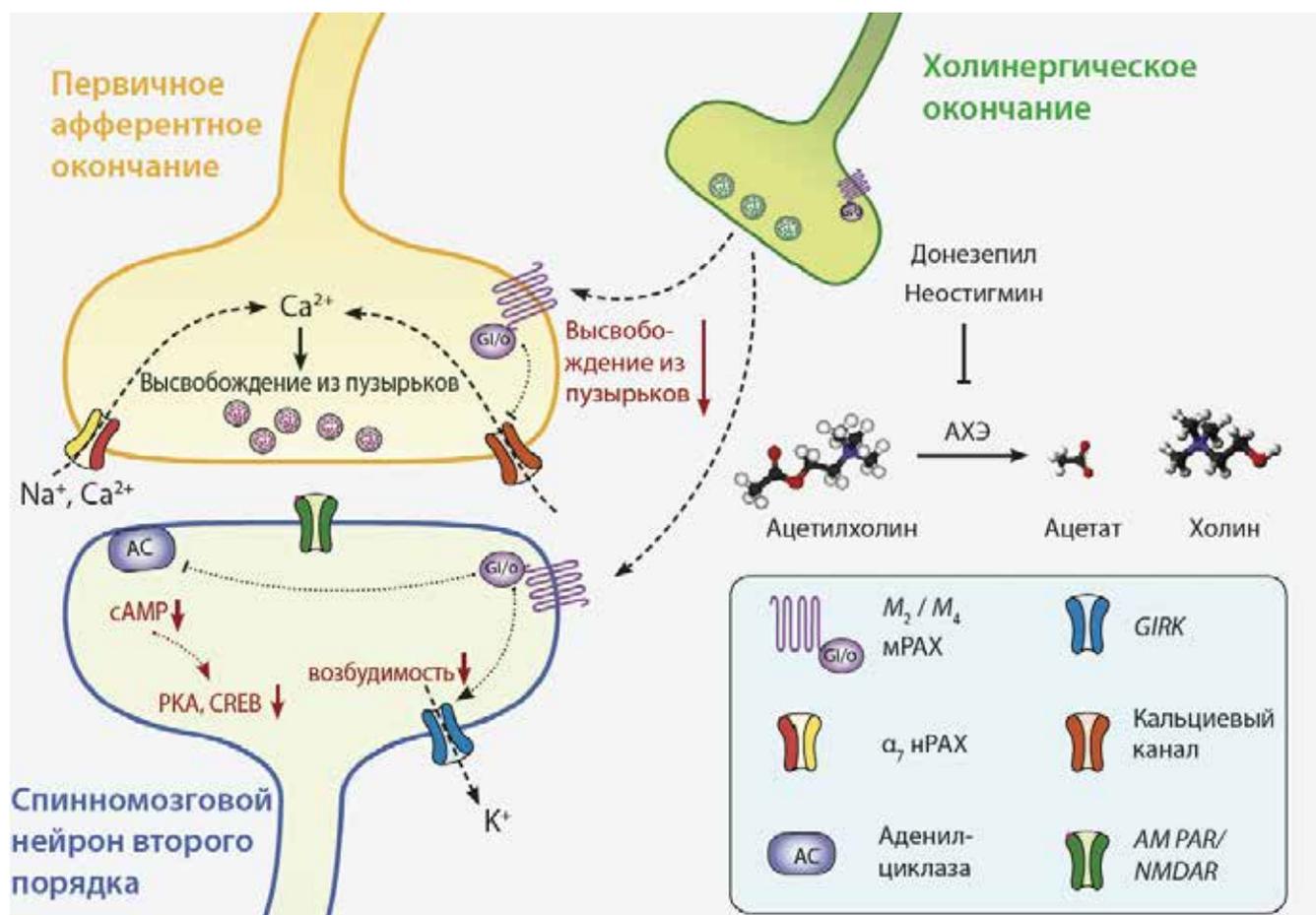


Рис. 2. Холинергическая модуляция боли на сегментарном уровне* [2].

* Механизмы холинергической модуляции ноцицептивной передачи в спинном мозге. Холинергические интернейроны (зеленые) в спинном мозге высвобождают АХ, который действует пресинаптически через мускариновые рецепторы (mAChR), регулируя высвобождение глутамата из первичных афферентов (желтый). Экспрессия никотиновых рецепторов альфа7 (nAChR) на первичных афферентных окончаниях была продемонстрирована, но функции еще неизвестны. АХ снижает возбудимость спинномозговых нейронов второго порядка (синий) через активацию M2и M4 mAChR с последующей активацией связанных с G-белком внутренне выпрямляющих калиевых каналов (GIRK). АХ быстро метаболизируется АХЭ и, таким образом, блокаторы АХЭ оказывают антиноцицептивное действие.

Назначение ингибиторов АХЭ как средств для лечения боли еще не вошло в рутинную практику, но научные данные об их обезболивающей эффективности открывают стратегические перспективы в этом направлении. Здесь необходимо обратить внимание на важность правильного выбора ингибитора АХЭ — препараты центрального действия, например, ривастигмин, селективный в отношении головного мозга, используется для лечения болезни Альцгеймера, что не исключает возможности его воздействия на модуляцию боли на центральном уровне. Но предпочтительнее в этой ситуации неселективные ингибиторы АХЭ, осуществляющие свое действие и в центральной и в периферической нервной системе.

КАКОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМИДИНА? [4, 5]

Нейромидин® обладает двойным механизмом действия. С одной стороны, он блокирует калиевые каналы мембраны клеток с другой — обратимо ингибирует холинэстеразу в синапсах, осуществляя контроль над всеми афферентными потоками.

Результат воздействия Нейромидина:

- стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи
- восстановление проведения возбуждения
- усиление сократимости мускулатуры
- спраунтинг и арборизация
- ноотропное, мнемотропное, психостимулирующее действие

Эти свойства Нейромидина выделяют его из класса подобных препаратов, обладающих либо центральным (реминил, экселон, арисепт), либо периферическим (прозерин, калимин, убретид) действием.

Что можно сказать о Нейромидине с точки зрения потенциала его использования? Это только периферические нейропатии и болезнь Альцгеймера? Спектр его действия гораздо шире. Большинство доказанных работ по применению ингибиторов АХЭ при деменциях посвящены галантамину, препарату центрального действия. Эффективность Нейромидина при деменциях также подтверждена рядом клинических исследований. Необходимо обратить внимание, что Нейромидин® является ингибитором холинэстераз — АХЭ и бутирилхолинэстеразы. Это важный момент, так как в отношении мозга АХЭ больше нейрональный медиатор, а бутирил — больше глиальный. И на более поздних стадиях дементирующих процессов при естественном течении заболевания активность АХЭ сама по себе снижается. Это объясняет тот факт, почему и АХЭ хуже работают на поздних стадиях деменции — там уже нечего ингибировать. А активность бутирилхолинэстеразы наоборот увеличивается. Поэтому такой двойной ме-

ханизм действия Нейромидина в отношении холинэстераз позволяет рассчитывать на более продолжительный эффект терапии, в том числе и на поздних стадиях заболевания. Усиливает эффективность третий механизм действия — блокада калиевых каналов, что, возможно, перевешивает эффект в отношении холинэстераз. Обладая центральным и периферическим действием, Нейромидин® превосходит галантамин по ряду позиций, компенсируя сенсорный дефицит, который является одной из причин быстрого развития дементирующего процесса.

Также необходимо отметить, что Нейромидин® влияет на все звенья проведения возбуждения: стимулирует пресинаптическое нервное волокно, увеличивает выброс АХ в синаптическую щель, уменьшает разрушение АХ ацетилхолинэстеразой и повышает активность постсинаптической клетки [6].

И все же вопрос о влиянии Нейромидина на боль требует уточнения. В работах отечественных и зарубежных авторов описывается влияние препарата на Na^{++} потенциалзависимые каналы аксона нейрона. Обосновывается увеличение длительности периода реполяризации пресинаптической мембраны под влиянием Нейромидина, что способствует блокаде эктопических очагов и эфаптической передаче возбуждения, которые связаны с формированием нейропатического болевого синдрома и крампи [2, 7]. Но какова же его роль в холинергической ингибции боли? Ясно, что ингибиторы АХЭ работают в нервно-мышечном синапсе, но там нет сенсорных волокон, отвечающих за боль. Отвечая на этот вопрос, необходимо более масштабно рассматривать ситуацию — обезболивающая эффективность Нейромидина реализуется за счет включения всех звеньев антиноцицептивной системы, которые были перечислены выше. АХ присутствует везде. Нейромидин® работает там, где присутствует АХ. А связь АХ и боли достоверно доказана.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМИДИНА

В работе Авакяна Г. Н. и соавт. продемонстрирована обезболивающая эффективность Нейромидина у пациентов с мононейропатиями [8]. В исследовании Живолупова С. А. и соавт. доказана клиническая значимость применения Нейромидина в комплексном лечении радикулопатий [9]. Строков И. А. и соавт. исследовали и показали эффективность Нейромидина при диабетической нейропатии [10]. В работе Суслиной З. А. и соавт. рекомендовано назначение Нейромидина пациентам с неврологическими проявлениями опоясывающего герпеса для обезболивающей терапии [11].

НЕЙРОМИДИН®. СХЕМЫ ТЕРАПИИ*

Моно- и полинейропатия, полирадикулопатия различной этиологии [12]

Острые — 1–2 мл 0,5 % или 1 мл 1,5 % раствора в сутки в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 20 мг 3–4 раза в сутки курсом от 2 мес.

Хронические — таблетки по 20 мг 1–3 раза в сутки в течение 1–2 мес, при необходимости курс лечения повторяют несколько раз с перерывом между курсами 1–2 мес. Во время обострения или при выраженных двигательных дефектах терапию начинают с инъекций 1,5 % раствора 2 мл в сутки в 1–2 введения длительностью 10 дней.

Миастения и миастенические синдромы (поддерживающая терапия) — 1–2 мл 1,5 % раствора 1–3 раза в сутки или таблетки в дозе 20–40 мг 3–4 раза в сутки (при необходимости доза может быть повышена до 200 мг). Лечение курсовое, с перерывом в 1–2 мес, чередуя с классическими антихолинэстеразными препаратами (возможно совместное применение).

Постгерпетическая невралгия [11] — в/м (раствор) или внутрь (таблетки) 1–2 раза в сутки (утром и днем). Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 15–30 мг внутримышечно в течение 14 дней, затем 20–80 мг внутрь) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30–60 дней. Повторный курс лечения проводится через 3 мес после первого, если остаются проявления нейропатии, а первый курс был эффективным.

* (определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в ходе дискуссии экспертов данные фундаментальных исследований о механизмах обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов открывают стратегическую перспективу для помощи пациентам с резистентной, трудно курабельной болью. И препарат Нейромидин®, неселективный ингибитор АХЭ, может быть рекомендован для клинического применения у пациентов с когнитивным снижением в сочетании с двигательными и/или сенсорными нарушениями, а также с хроническим болевым синдромом, обеспечивая высокий комплаенс и благоприятный профиль безопасности терапии.

Литература

1. Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System. Editors — Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas, 2020.
2. Naser P.V., Kuner R. Molecular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / Neuroscience 387 (2018) 135–148.
3. Eldufani J., G. Blaise. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 5 (2019) 175–183
4. ИМП Нейромидин® таб. 20 мг от 28.09.2018
5. Дамулин И. В. и соавт. Нейромидин в клинической практике. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016—60 стр.
6. Живолупов С. А. и соавт. Клиническое применение Нейромидина в вопросах и ответах. — СПб: ВМедА, 2014. — 38 с.
7. Камчатнов П. Р. и соавт. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. РМЖ. 2018. № 12 (I). С. 44–48
8. Авакян Г. Н. и соавт. Клинико-электромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. Журнал неврологии и психиатрии. 2015. № 9. с. 17–22.
9. Живолупов С. А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2014. с. 25–31.
10. Строков И. А., Зиновьева О. Е., Баринова А. Н., Ахмеджанова Л. Т. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии. Неврологический журнал, 2007; 12: 6: 52–55.
11. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Синева Н. А., Водопьянов Н. П. Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. — М.: Практика, 2014. — 72 с.
12. Дамулин И. В., Живолупов С. А., Зайцев О. С., Максимова М. Ю., Маркин С. П., Самарцев И. Н., Санадзе А. Г., Строков И. А. Нейромидин в клинической практике. Медицинское информационное агентство. Москва, 2016.

Выдержка из Междисциплинарных методических рекомендаций по современным подходам к фармакотерапии различных воспалительных заболеваний

*Методические рекомендации приняты
на заседании Международной ассоциации
клинических фармакологов и фармацевтов
25.03.2021*



АССОЦИАЦИЯ
КЛИНИЧЕСКИХ
ФАРМАКОЛОГОВ
И ФАРМАЦЕВТОВ

Эксперты по направлению

Андрей Борисович Данилов, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва.

Евгений Робертович Баранцевич, д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», главный невролог СЗФО РФ, член Совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Санкт-Петербург.

Алексей Николаевич Барин, канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, старший научный сотрудник НИО неврологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, директор Академии Интервенционной Медицины, г. Москва.

Евгения Валерьевна Ших, д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, вице-президент Международной Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов г. Москва.

Илья Владимирович Кукес, канд. мед. наук, лауреат гранта Президента РФ, врач клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела Международной Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, г. Москва.

1. Введение в проблему заболевания, включая базовые принципы этиологии и патогенеза

Боль в спине чрезвычайно распространена в популяции — от 60 до 80 % людей на протяжении жизни испытывают как минимум один эпизод боли в спине. В РФ и других индустриально развитых странах боль в спине является самой частой неинфекционной причиной потери трудоспособности в среднем возрасте. Боль в спине — это многофакторная патология, которая включает в себя биологические и психологические факторы.

Источниками боли в спине могут быть радикулопатия, поражение межпозвоночных дисков, миофасциальная боль, фасеточный синдром, который обусловлен остеоартритом мелких фасеточных суставов позвоночника. Самый распространенный симптом артрита фасеточных суставов (остеоартрит (ОА)) — боль, которая может в 20 % случаев становиться хронической [1].

ОА долгое время считался квинтэссенцией дегенеративного поражения суставов, при котором совокупность механической нагрузки и общий процесс старения вызывают разрушение хряща и деструктивное ремоделирование кости, что в итоге приводит к дисфункции суставов.

В последние годы мы все отчетливее представляем процессы, которые не видны клиницистом «на поверхности» воспалительного процесса, но точно связаны с прогрессированием ОА. Эти процессы напрямую связаны с активацией иммунных клеток, участвующих в воспалении. Эти клетки, в свою очередь, активируются специальными медиаторами воспаления — цитокинами. При участии отдельных цитокинов процесс идет и в обратную сторону — затухает.

Поэтому фокус современной фармакотерапии остеоартрита, в т. ч. с хроническим болевым синдромом, должен быть направлен на разрешение воспалительного процесса по пути не только снижения уровня медиаторов воспаления, но и стабилизации гиперактивности иммунных клеток.

2. Краткий обзор существующих схем и стандартов лечения (протоколы, рекомендации лечения)

Отечественные клинические рекомендации предполагают сохранение повседневной активности пациента со скелетно-мышечной болью, информирование его о благоприятном прогнозе для жизни и восстановления функциональной активности, а также назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при умеренной и сильной боли в средних и высоких дозах на протяжении 7–14 дней, после чего производится оценка эффективности терапии с решением вопроса о необходимости дополнительного обследования и модификации анальгетической терапии.

Согласно клиническим рекомендациям наших североамериканских коллег, (Американская академия хирургов-ортопедов, Американский колледж по ревматологии, Международное общество исследования остеоартрита) определяют в качестве первой линии терапии НПВС и для лечения начальных эпизодов умеренной боли применяют парацетомол. Однако, частую такой стартовой терапии недостаточно.

Врач вынужден применять препараты так называемой «второй линии» терапии. К ним относятся опиоидные препараты (трамадол), антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин). Важным компонентом терапии ОА является инъекционная фармакотерапия. Это три основных направления: кортикостероиды, гиалуроновая кислота и стимуляторы репарации тканей, а также инъекции плазмы, богатой тромбоцитами (PRP-терапия).

3. Проблемы существующих схем лечения, за счет каких фармакологических групп можно улучшить текущую ситуацию

В итоге, основная задача врача-невролога при обращении пациента с остеоартритом — это обеспечить длительную, эффективную и безопасную фармакотерапию пациентов препаратами «первой линии» терапии из-за многих неблагоприятных особенностей препаратов «второй линии» терапии. При этом мы понимаем, что вопросы эффективности и безопасности также остро стоят и для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Причем, с точки зрения коморбидных пациентов вопрос безопасности ЦОГ-2 ингибиторов так же важен, как вопрос безопасности неселективных ЦОГ ингибиторов.

Для ряда пациентов, а их по некоторым данным не менее 20 %, эффективность классических схем применения НПВП недостаточна. Причин может быть несколько:

1. НПВП недостаточно снижают активность иммунных клеток, поэтому при прекращении фармакологического действия НПВП иммунные клетки повторно активируются.

2. Индивидуальный ответ на НПВП, связанный с особенностями их метаболизма. На сегодняшний день уже много сказано о роли полиморфности CYP2C9. Отмечается, что в зависимости от генотипа пациента изменяется эффективная доза препарата и, соответственно, профиль его безопасности [2, 3]. Также встречаются данные о связи между полиморфностью ЦОГ-2 ассоциированных генов с эффективностью селективных ЦОГ-2 ингибиторов (селективные НПВП) [4].

3. Механизм действия стандартной противовоспалительной терапии через ЦОГ. В свою очередь ЦОГ играет важную роль в разрешении процесса воспа-

ления, способствуя своевременному переключению процесса на стадию разрешения и восстановления. При активном подавлении ЦОГ баланс провоспалительных и проразрешающих медиаторов нарушается, и воспаление может перейти в хроническое состояние.

Поэтому если формулировать современные требования к рациональной фармакотерапии, а значит, как к эффективному, так и безопасному способу лечения таких пациентов, то они могут выглядеть следующим образом:

1. Снижение длительности применения НПВП и их дозировки.
2. Снижение потребности в препаратах «второй линии» терапии: антидепрессанты, опиоидные анальгетики и прочие.
3. Использование препаратов, не относящихся к первым двум пунктам, но возможных для применения в комбинированных длительных схемах лечения.

На основании достоверной роли провоспалительных цитокинов особый интерес представляют лекарственные средства, умеющие контролировать уровень этих медиаторов воспаления. Ожидаемый результат от действия этих препаратов — противовоспалительный эффект, снижение дегенеративных процессов, наступление пролиферации тканей, а также снижение болевых ощущений и повышение качества жизни пациентов. В итоге точки приложения для таких препаратов на стыке клинической фармакологии и иммунологии воспалительного процесса, следующие:

1. Снижение уровня интерлейкина (IL-1) для восстановления продукции фактора роста, такого как трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), имеет большой потенциал в восстановлении хряща
2. Снижение уровня IL-1 и фактора роста опухоли (TNF-α) для снижения болевой симптоматики через меха-

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП *				
Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1,0	Блокада ЦОГ-1, снижение количества простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1,0	Блокада ЦОГ-1, снижение количества простагландинов в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	Видеокапсульная эндоскопия; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2 в почках	Повышение артериального давления, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.)	Суточное мониторирование артериального давления
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	Инфаркт миокарда, ишемический инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ишемической болезни сердца на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза в ткани почек	Задержка жидкости, снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие острой почечной недостаточности и прогрессирование хронической болезни почек	Контроль скорости клубочковой фильтрации
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ТхА2 – тромбосан А2.

* Каратеев А. Е. и соавт. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология, 2015. Т. 9. № 1. С. 4–3.

низмы, связанные с DRG нейронами, NGF и ионными каналами TRPV1, а также с сигнальными путями MAPK и MCP-1.

3. Повышение активности (не только концентрации) TGF- β через опосредованные иммунологические пути.

Из этого следует особо подчеркнуть, что, так как воспалительный процесс — это активный не линейный процесс, то важно не только подавлять провоспалительные медиаторы, но и активировать медиаторы, связанные с противовоспалительным и про-разрешающим действием. Эти медиаторы играют крайне важное значение на этапе разрешения воспаления, участвуют в переключении иммунных клеток из провоспалительного фенотипа. А если этот процесс нарушен, то происходят сбои в восстановлении тканей и гомеостаза, а значит, это дополнительный факт осложнений и хронического течения процесса.

4. Предложенная (в дополнение к существующей) схема лечения

Биорегуляционные препараты — это отдельная группа препаратов, имеющих в своем составе компоненты растительного и минерального происхождения. Согласно немецкой фармакопее [5] эти компоненты подобраны в оптимальных с точки зрения эффективности и безопасности концентрациях. В России эта группа препаратов зарегистрирована как гомеопатические лекарственные средства, что вносит некую двусмысленность в возможность их использования практикующим врачом.

Считается, что гомеопатические препараты должны применяться лишь обученными этому специалистами. Это верное утверждение, если речь идет о «классической» гомеопатии, состоящей из одного компонента (действующего агента). В данном случае биорегуляционные препараты, например, Траумель[®]С и Цель[®]Т — поликомпонентные препараты. Это означает, что как и традиционные лекарственные средства они проходят все этапы государственной регистрации (клинические исследования) с выдачей регистрационного удостоверения и, что важно, имеют четкие показания к применению и режим дозирования.

Согласно инструкции по медицинскому применению этих препаратов, нет ограничений в назначении данных препаратов врачами общей практики в качестве комплексной фармакотерапии пациентам с различными воспалительными процессами. Законодательно это закреплено Минздравмедпромом РФ в приказе № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении» от 29.11.1995 г., а также более современном Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. (61-ФЗ).

Также не всегда понятна клиническая ценность назначения данной группы лекарственных средств. В данном материале мы осветили проблемы, с кото-

рыми сталкивается врач при воспалительном процессе — чрезмерная активация иммунных клеток, высокий цитокиновый фон, провоцирующий хроническое вялотекущее воспаление, различные осложнения такого затяжного воспаления и, главным образом, — дегенеративные нарушения в суставах. Поэтому, здесь актуально рассматривать Траумель[®]С с позиции его иммунофармакологической активности, а именно, возможности стимулировать завершение воспаления и снижение уровня провоспалительных цитокинов, а также препарат Цель[®]Т — как инструмент для повышения активности TGF- β и его дальнейшей активации.

В итоге, точки приложения этих препаратов эквивалентны выделенным проблемам при воспалительном процессе, с точки зрения традиционных подходов фармакотерапии: снижение уровня интерлейкина (IL-1) для восстановления продукции TGF- β , снижение уровня IL-1 и фактора роста опухоли (TNF- α) для уменьшения болевой симптоматики, а также повышение активности (не только концентрации) TGF- β через опосредованные иммунологические пути.

Ряд исследований указывает на прямое воздействие Траумель[®]С на лейкоциты человека в широком диапазоне дозировок: 10^1 – 10^7 [6]. Оценка влияния Траумель[®]С на лейкоциты проводилась с помощью количественного определения уровня провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α . Была выявлена способность Траумель[®]С снижать их концентрации, а значит, по-видимому, влиять и на активность иммунных клеток. При этом оценка состояния самих иммунных клеток после применения препарата Траумель[®]С все еще остается не полностью завершенной. Кроме того, фактором восстановления ткани TGF- β также является фокус для фармакотерапии с помощью биорегуляционного препарата Цель[®]Т. В исследованиях определены его протективные и восстанавливающие способности за счет повышения количества TGF- β в несколько раз [7, 8].

Поэтому применение препарата Траумель[®]С показано при острых и хронических воспалительных процессах для завершения воспалительного процесса и предотвращения его длительных осложнений, а препарата Цель[®]Т — там, где уже есть неблагоприятные дегенеративные нарушения, требующие активации естественных факторов восстановления локальных изменений.

5. Предложенная схема применения препарата Траумель[®]С в комбинированной противовоспалительной фармакотерапии

1. Можно использовать Траумель[®]С в комплексной терапии болевого синдрома и для разрешения воспалительного процесса.

2. Снижение рисков побочных осложнений за счет минимизации доз НПВП на фоне использования Траумель[®]С.



3. Рекомендованный режим дозирования:

1) *В ампулах:* назначают с 12 лет по 1–2 ампуле 1–3 раза в неделю в/м, околосуставно. Курс лечения — 4–5 недель. Кратность применения и длительность курса назначает врач. Рекомендуется одновременный прием нескольких лекарственных форм препарата (например, таблетки или капли вместе с мазью и инъекциями).

2) *В таблетках:* взрослым и детям старше 12 лет обычно по 1 таблетке 3 раза в день за 15 минут до еды. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. Курс лечения при вывихах и растяжениях — 2 недели и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 недель. Применение препарата более 8 недель возможно после консультации с врачом.

3) *В каплях:* назначают с 12 лет по 10 капель 3 раза в день, при отеках мягких тканей — по 30 капель 3 раза в день. Капли принимать за 15 минут до еды, развести в 1 чайной ложке воды и перед проглатыванием подержать во рту 1–2 минуты. Курс лечения при посттравматических состояниях — 2 недели и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 недель.

4) *Мазь местно:* детям от 3 лет и взрослым достаточное количество мази наносят тонким слоем на кожу болезненных областей тела и втирают легкими движениями 2–3 раза/сут. Возможно наложение мажевой повязки. Курс лечения при посттравматических состояниях — 2 недели и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 недель.

6. Заключение

Учитывая сложность патогенеза воспаления, эффективная противовоспалительная терапия должна воздействовать на разные звенья этого патологического процесса. Помимо классических «антимедиаторных» препаратов (блокирующих медиатор воспаления — циклооксигеназу), таких как НПВП, необходим поиск лекарств, регулирующих активность клеток врожденного иммунитета, имеющих как провоспалительную, так и проразрешающую воспаление функцию.

Учитывая плейотропность цитокинов, в роли таких препаратов могут выступать многокомпонентные лекарственные композиции с доказанным ингибированием провоспалительных факторов воспаления и активацией проразрешающих механизмов, такие как препараты биорегуляторной терапии, например, Траумель® С.

Литература

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10. PMID: 16095934.
- Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010 Dec 5;278(2):165–88. doi: 10.1016/j.tox.2009.08.013. Epub 2009 Aug 26. PMID: 19715737.
- Wyatt JE, Pettit WL, Hariforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*. 2012 Dec;12(6):462–7. doi: 10.1038/tpj.2012.40. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23044603.
- Wang Y, Yi XD, Lu HL. Influence of CYP2C9 and COX-2 Genetic Polymorphisms on Clinical Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Med Sci Monit*. 2017;23:1775–1782. Published 2017 Apr 12. doi:10.12659/msm.900271
- German Homoeopathic Pharmacopoeia. GHP 2016 Including 13th Supplement 2016. Vols. 1 and 2
- Porozov S, Cahalon L, Weiser M, Branski D, Lider O, Oberbaum M. Inhibition of IL-1 β and TNF- α secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel® S. *Clin Dev Immunol* 2004;11(2):143–49.
- Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF- β): eine neue Regelstrecke für antiphlogistische Therapien? *Biol Med*. 2000;29(1): 31–34.
- Schmolz M, Heine H. Homöopathische Substanzen aus der antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF- β 1 in menschlichen Vollblutkulturen. *Biol Med*. 2001;30(2):61–65.

* Междисциплинарная проблема воспаления. Совет экспертов. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (9): . DOI:10.26442/20751753.2020.9.200453

Биорегуляционный подход в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата



Траумель® С

- 12 растительных и 2 минеральных компонента, воздействующих на различные аспекты воспаления¹
- Применяется в комплексной терапии при воспалительных процессах различных органов и тканей²
- Эффективность, сопоставимая с НПВП, при лучшем профиле безопасности³
- 4 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии



Дискус композитум

- Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, остеохондроз позвоночника)⁴
- Доказанное противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое действие⁵



Цель® Т

- 15 натуральных компонентов, обладающих противовоспалительным и хондропротекторным действием⁶
- Применяется в комплексной терапии артрозов различной этиологии⁷, в том числе с другими препаратами для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата⁸
- По эффективности сопоставим с селективными ингибиторами ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности⁹
- 3 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии

Список литературы: 1. Cesnulevicius K. The bioregulatory approach to work-related musculoskeletal disorders: using the multicomponent ultra low-dose medication Traumeel® to target the multiple pathophysiological processes of the disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17(2) Suppl:58-5 17. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С. Per№/дата П N011685/01 от 24.06.2009 таблетки для рассасывания гомеопатические. Per№/дата П N011686/03 от 29.05.2009. Капли для приема внутрь; Per. №/дата П N011686/04 от 16.07.2010 раствор для внутримышечного и окологлазного введения гомеопатический. Per№/дата П N011686/02 от 26.05.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая. 3. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B et al. Traumeel® vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67(10):979-89. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дискус композитум. Per№/дата П N0114019/01 от 02.04.2008. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. 5. R. Gottwald, M. Weiser. Treatment of Rheumatic Diseases with a Homeopathic Preparation. *Biological Therapy* 2000; 2:211-216. 6. Birnesser H, Stolt P. The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. *Explore (NY)* 2007; 3(1):16-22. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Цель® Т. Per№/дата П N011685/03 от 27.07.2010. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Per№/дата П N011685/02 от 26.06.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая; Per№/дата П N011685/01 от 24.06.2009; таблетки для рассасывания гомеопатические 8. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biológica* 2000; 13(4):2 109-113. 9. Jäggi R, Würigler L, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy, possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm R. s.* 2004 Apr; 53(4):150-7.

RU-Mark.HCPMSD.01.23012019
ООО «Хеель РУС»
115035, Москва,
Космодамианская наб. 52, стр. 3
www.heel-russia.ru
На правах рекламы

-Heel
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИСКУССТВО

ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



НЕЙРОМИДИН® ИПИДАКРИН

ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей
в центральной и периферической нервной системе¹

Нейромидин®. МНН: Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, вестибулярные расстройства, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. С осторожностью принимать при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающиеся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холиноблокаторы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Строчков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

RUNEU0024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
шоссе Головинское, д.5, к1, эт.14, пом. 14013
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте
на смартфон
и перейдите по ссылке



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников