

Результаты наблюдательной программы «НОСТАЛЬГИЯ» (НОВЫЕ Стратегии Терапии АЛГИческих синдромов нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом)

М.В. Путилина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Н.И. Шабалина², <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5

Резюме

Введение. Согласно последним данным, алгические синдромы встречаются у 85,7% пациентов, перенесших COVID-19. Однако до настоящего времени нет четкого понимания патогенеза постковидного болевого синдрома и не разработаны алгоритмы терапии.

Цель. Изучить эффективность и безопасность препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы (БКММР)) у пациентов, перенесших COVID-19, с болевыми синдромами в нижней части спины (дорсопатией пояснично-крестцового отдела (ДПКО)) и остеоартритом (ОА)), ранее принимавших другие препараты хондроитина сульфата (ХС).

Материалы и методы. Были включены 50 пациентов со стойкой болью в нижней части спины по ВАШ ($6,6 \pm 1,5$ балла) без хронических заболеваний, боль сохранялась более 1 мес. Возраст $55,7 \pm 3,5$ года, 30 мужчин и 20 женщин с перенесенным COVID-19 в срок от 40 до 90 дней до исследования в легкой или среднетяжелой форме. Части пациентов ранее (до COVID-19) был выставлен диагноз ДПКО с обострениями 1–2 раза в год. Большинство пациентов также имели ОА крупных суставов. Из всех пациентов 10 – первичные (до постановки диагноза COVID-19) и до включения в наблюдение получали терапию нестероидными противовоспалительными средствами и ХС. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, заключающееся в сборе жалоб, анамнеза, стандартного исследования неврологического статуса на 1-м визите, 2-м (на 14–15-й день), 3-м (завершение терапии, через 30 дней после назначения) и 4-м (через 2 мес. после 1-го визита). Болевой синдром оценивали по ВАШ, депрессию – по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На 3-м визите проводилась оценка по шкале общего клинического впечатления. Проанализированы стандартные лабораторные показатели.

Результаты. У всех пациентов после назначения БКММР отмечено выраженное снижение боли и повышенной тревожности уже к 14-му дню. К 4-му визиту у 80% пациентов отсутствовал болевой синдром без изменений лабораторных показателей. По шкале общего клинического впечатления большинство пациентов оценило состояние как хорошее.

Выводы. Раннее назначение БКММР актуально в терапии постковидных алгических синдромов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, постковидный болевой синдром, боли в нижней части спины, хондроитина сульфат, биоактивный концентрат мелкой морской рыбы

Для цитирования: Путилина М.В., Шабалина Н.И. Результаты наблюдательной программы «НОСТАЛЬГИЯ» (НОВЫЕ Стратегии Терапии АЛГИческих синдромов нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом). *Медицинский совет.* 2023;17(3):44–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-014>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of the observational program “NOSTALGIA” (new strategies for the treatment of algic syndromes in the lower back in patients with post-COVID syndrome)

Marina V. Putilina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Nonna I. Shabalina², <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia;

² Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”, Polyclinic; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia

Abstract

Introduction. Allergic syndromes occur in 85.7% of COVID-19 survivors, according to recent statistics. However, there is no clear understanding of the pathogenesis of post-COVID pain syndrome and no therapy algorithms have been developed.

Aim. To study the efficacy and safety of Alflutop (the bioactive concentrate from small sea fish (BCSSF)) in COVID-19 survivors with pain syndromes in the lower back (lumbosacral dorsopathy (LSD)) and osteoarthritis (OA)), who were previously treated with other chondroitin sulphate (CS) drugs.

Materials and methods. The study group included 50 patients with persistent pain in the lower back according to VAS scale (6.6 ± 1.5 scores) without chronic diseases, pain lasted for more than 1 month. The average age was 55.7 ± 3.5 years, 30 men and 20 women, who had mild or moderate COVID-19 in the period of 40 to 90 days before the study. Some patients had been previously diagnosed with LSD before they contracted COVID-19 and had exacerbations 1-2 times a year. Most of the patients also suffered from large-joint OA. Of all patients, 10 were primary patients (before COVID-19 was diagnosed) and received therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and CS prior to enrolment in the study. The clinical examination provided to all patients included recording of complaints, medical history, a standard examination of the neurological status at visit 1, 2 (day 14–15), 3 (completion of therapy, 30 days after initiation of therapy) and 4 (2 months after visit 1). The pain was assessed according to VAS, and depression symptoms were measured according to the Hospital Anxiety and Depression Scale. At visit 3, the patients were assessed according to the Clinical Global Impression scale. The standard laboratory test results were analysed.

Results. After administration of BCSSF, a pronounced relief of pain and high anxiety was observed in all patients by Day 14. 80% of patients had no pain syndrome without changes in laboratory test results by visit 4. The majority of patients evaluated their condition as good according to the Clinical Global Impression scale.

Conclusions. Early administration of BCSSF is topical in the therapy of post-COVID allergic syndromes.

Keywords: new coronavirus infection, post-COVID pain syndrome, lower back pain, chondroitin sulfate, bioactive concentrate from small sea fish

For citation: Putilina M.V., Shabalina N.I. Results of the observational program "NOSTALGIA" (new strategies for the treatment of algic syndromes in the lower back in patients with post-COVID syndrome). *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-014>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество новых случаев COVID-19 сокращается, но при этом долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции длительно сохраняются, снижая качество жизни пациентов [1, 2]. Согласно последним данным, алгические синдромы встречаются у 85,7% пациентов, перенесших COVID-19 [1]. У людей с ранее существовавшей скелетно-мышечной болью после COVID-19 уменьшается период ремиссии, увеличивается количество и выраженность обострений [3, 4]. Хотя точные механизмы, вызывающие постковидную боль, неизвестны, феномен затяжной иммуносупрессии, известный как PICS (синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма), – наиболее вероятный основной фактор, способствующий появлению этого феномена [5].

Цитокины – основные агенты воспалительного процесса; связываясь рецепторами с мембран хондроцитов, активируют транскрипционный фактор NF-κB (транскрипционный ядерный фактор), усиливая экспрессию фосфолипаз и матриксных металлопротеиназ, результатом чего становится развитие клинической картины в виде появления или усиления болевого синдрома [6, 7]. В то же время избыточная продукция арахидоновой кислоты, простагландинов E2, продуктов перекисного окисления липидов и маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота), дополняет «порочный круг» боли, активируя апоптоз хондроцитов [8]. Гипервоспаление также играет одну из ведущих ролей в патогенезе коагулопатии и микротромбоза, связанных с COVID-19. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы [7, 8]. Микротромбоз встречается почти во всех системах, включая опорно-двигательный аппарат [9, 10]. Доказанный факт повреждающего действия индуцированных вирусом аген-

тов воспаления (хемокина 10 (CXCL10), интерферона γ, интерлейкина (IL) 1β, IL-6, IL-8, IL-17, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α)) при наличии склонности к усиленному тромбообразованию требует особого подхода к патогенетической терапии постковидных алгий [6, 7].

Традиционно терапию болевых синдромов проводят нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), которые эффективны при острой боли. Однако до настоящего времени нет четкого понимания патогенеза постковидного болевого синдрома, а следовательно, не разработаны алгоритмы терапии. В ряде последних публикаций описана роль препаратов из группы симптоматических медленнодействующих средств в терапии хронической боли [11, 12]. В методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по лечению пациентов с последствиями COVID-19 «Особенности течения Long-COVID инфекции» представлены все препараты этой группы [13]. Однако нет дифференцированного подхода к выбору конкретного препарата у пациентов с недостаточной эффективностью ранее назначенной терапии.

Целью наблюдательной программы явилось изучение эффективности и безопасности препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы) у пациентов, перенесших COVID-19, с болевыми синдромами в нижней части спины, ранее принимавших другие препараты хондроитина сульфата (ХС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательную программу «НОСТАЛЬГИЯ» (Новые Стратегии Терапии АЛГических синдромов в нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом) были включены 50 пациентов со стойкой болью в нижней части

спины по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 6 до 8 баллов (среднее значение $6,6 \pm 1,5$ балла) без хронических заболеваний, боль сохранялась более 1 мес. Возраст пациентов – от 35 до 60 лет (средний возраст $55,7 \pm 3,5$ года), 30 мужчин, 20 женщин. Большинство пациентов ($n = 40$) перенесли новую коронавирусную инфекцию за 90 дней до исследования, 5 пациентов – 60 дней, 5 – 40 дней в легкой или среднетяжелой формы, 80% пациентов перенесли инфекцию легкой и 20% средней степени тяжести (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки). Без значительного поражения легочной ткани терапию моноклональными препаратами не получали. Все пациенты не были вакцинированы. После перенесенной новой коронавирусной инфекции до момента включения в программу наблюдались в поликлиниках по поводу боли в нижней части спины и получали терапию НПВС и различными ХС перорально или парентерально ($n = 40$), 10 пациентов получали только НПВС. У 30 пациентов ранее был выставлен диагноз «дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника», частота обострений до заболевания COVID-19 составляла 1–2 раза в год. 40 пациентов имели два диагноза: «дорсопатия пояснично-крестцового отдела» и «остеоартрит крупных суставов» (коленного – 20 чел., тазобедренного – 5, двух суставов – 15). 10 пациентов до коронавирусной инфекции с жалобами на боли в нижней части спины не обращались.

Набор в исследование осуществлялся по определенным критериям.

Критерии включения:

- 1) перенесенный SARS-CoV-2 в сроки от 40 до 90 дней до включения (верифицирован по иммуноферментному анализу или полимеразной цепной реакции);
- 2) диагноз «дорсопатия» / «боль в нижней части спины», подтвержденный методами визуализации (рентгенография, магнитно-резонансная томография); «остеоартрит крупных суставов» / «генерализованный остеоартрит»;
- 3) возраст пациентов от 35 до 60 лет;
- 4) наличие болевого синдрома более 1 мес.;
- 5) выраженность болевого синдрома по ВАШ 4–8 баллов;
- 6) согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) ОРВИ и SARS-CoV-2 в острой стадии заболевания;
- 2) наличие в анамнезе терапии моноклональными антителами;
- 3) выраженная депрессия;
- 4) наличие травм позвоночника, компрессионных переломов, остеопороза, дисцитов;
- 5) наличие (по данным визуализации) метастатических процессов в позвоночнике, выраженных стенозов позвоночного канала, компрессии грыж дисков и нервных волокон;
- 6) прием антидепрессантов и (или) антиконвульсантов;
- 7) прием антикоагулянтов;
- 8) тяжелое или нестабильное течение артериальной гипертензии, уровень артериального давления выше 200/115 мм рт. ст.;

- 9) тяжелые соматические заболевания (тяжелые формы ишемической болезни сердца, онкологические заболевания, хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника и др.), другие (несосудистые) заболевания центральной нервной системы, эпилепсия;
- 10) острые или преходящие нарушения мозгового кровообращения в течение последнего месяца перед включением в исследование;
- 11) наличие показаний для экстренного нейрохирургического вмешательства;
- 12) повышенная чувствительность к ХС;
- 13) лечение глюкокортикоидами в течение последних 2 мес.;
- 14) проведение внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты и любых других препаратов, обладающих хондропротективными свойствами, во время включения в программу;
- 15) беременность, период грудного вскармливания;

Всем пациентам проводилось клиническое обследование в момент 1-го обращения (1-й визит), 2-го визита на 14–15-й день, через 30 дней после начала терапии (3-й визит) и спустя 2 мес. после первого визита (4-й визит), заключающееся в сборе жалоб, анамнеза, исследования неврологического статуса по стандартной методике. Для оценки болевого синдрома использовалась ВАШ (максимально 10 баллов), для выявления депрессии – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [14]. После окончания терапии (3-й визит) оценивалось общее состояние по шкале общего клинического впечатления (Global Rating of Change Scale, баллы), вариации от 0 до 5 – значительное ухудшение, до +5 – значительное улучшение, при этом показатель 0 расценивался как без изменений [15]. На 4-м визите проводилась оценка общего состояния, выраженность болевого синдрома и депрессии. Фиксировалось наличие обострений. Учитывая, что новая коронавирусная инфекция напрямую связана с провоспалительными реакциями, проводился анализ стандартных маркеров: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), которые могли бы влиять на выраженность болевого синдрома. Для оценки постковидной коагулопатии проводили измерение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, D-димера.

Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп по 2 мл через день, 10 инъекций внутримышечно. Оценивались все побочные и нежелательные реакции, возникшие в период лечения, их частота и характер, связь с исследуемым препаратом. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel с определением уровня статистической значимости (p-value). Для распределения использовали непараметрические методы (для сравнения двух независимых

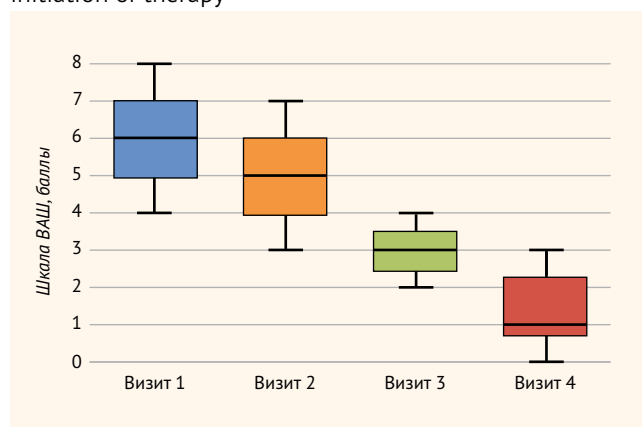
групп по порядковым и количественным признакам применяли тест Манна – Уитни). Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты на 1-м визите предъявляли жалобы на боль в нижней части спины, появившуюся или обострившуюся после новой коронавирусной инфекции, объективно по ВАШ $5,6 \pm 1,5$ балла. Точную локализацию боли пациенты описать не могли, чаще делая акцент на боль в поясничном отделе с распространением на ягодицу, по внутренней поверхности бедра и голени. Большинство пациентов с диагнозом «остеоартрит» ($n = 40$) дополнительно жаловались на боли в крупных суставах; 10 пациентов, не имеющие диагноза «остеоартрит» до коронавирусной инфекции, жаловались на тупые постоянные боли в коленных и лучезапястных суставах. Общая характеристика болевых синдромов всех локализаций: постоянная, умеренная, усиливающаяся при физических нагрузках боль. Часть пациентов ($n = 30$) отмечали жжение, колющий характер боли, чувство онемения в ноге, жалобы, характерные для нейропатической боли. Однако все отрицали блуждающий характер боли, наличие аллодинии и (или) гипералгезии. У всех пациентов не выявлена депрессия (по шкале HADS средний балл

● **Рисунок 1.** Динамика выраженности болевого синдрома до и после начала терапии

● **Figure 1.** Changes in pain severity before and after initiation of therapy



$p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями до лечения.

● **Таблица.** Динамика показателей шкал у пациентов до и после терапии, $M \pm SD$, баллы

● **Таблица.** Changes in scale scores in patients before and after therapy, $M \pm SD$, scores

Шкала		Первый визит	Второй визит (на 14–15-й день)	Третий визит (через 30 дней)	Четвертый визит (через 2 мес. после начала терапии)
Визуальная аналоговая шкала		$5,6 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,0^*$	$3,0 \pm 1,0^*$	$1,0 \pm 1,0^*$
Шкала тревоги и депрессии HADS	Депрессия	$3 \pm 1,0$	$3 \pm 1,0^*$	$3 \pm 1,0$	$3 \pm 1,0$
	Тревога	$9 \pm 1,9$	$7 \pm 1,3^*$	$5,9 \pm 0,9^*$	$3,0 \pm 1,7^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями до лечения.

$3 \pm 1,0$), в то же время тревожность была несколько повышена – $9 \pm 1,9$ балла. Все клинико-биохимические показатели в пределах нормы, изменений со стороны коагулограммы и СРБ не выявлены.

На 2-м визите через 14–15 дней все пациенты отметили улучшение общего самочувствия и настроения, снижение выраженности болевого синдрома, у части пациентов регрессировали жалобы на чувство онемения, что было расценено как снижение общего уровня тревожности. Отличительным фактом начала терапии в программе «НОСТАЛЬГИЯ» явилась высокая приверженность пациентов к терапии уже на 2-м визите. Это было расценено как позитивный эффект, так как до начала введения Алфлутопа из-за ранее низкой эффективности других медикаментозных стратегий с использованием хондропротекторов многие пациенты не хотели получать препараты данной группы, что затрудняло набор в наблюдательную программу.

На 3-м визите выраженность болевого синдрома снизилась до 3 баллов по ВАШ у 50% пациентов, фиксировался полный регресс нейропатического компонента боли, отсутствие обострений и (или) ухудшения, у 25% – снижение боли до 4 баллов, оставшаяся часть пациентов изменений не зафиксировала.

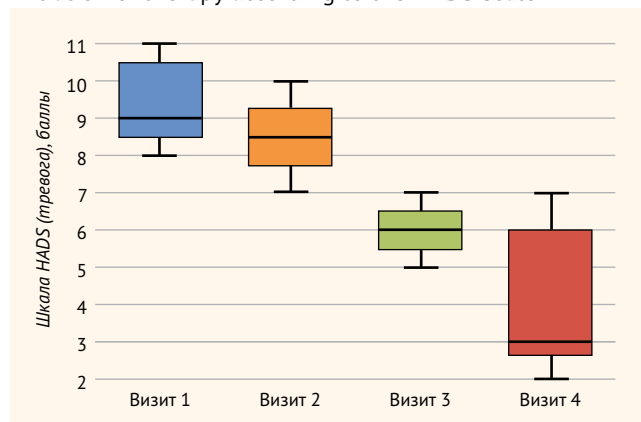
У 80% пациентов к концу наблюдения (4-й визит) полностью регрессировал болевой синдром, у остальных его выраженность была незначительной – до 1–2 баллов по ВАШ (рис. 1).

Данные клинико-лабораторных исследований не изменялись во время всего наблюдения. Не было выявлено повышенного риска тромбообразования (по результатам всех показателей). Таким образом, терапия с использованием препарата не изменила показатели скрининговой коагулограммы.

Шкала общего клинического впечатления подтвердила эффективность терапии. На 2-м визите 50% (25) пациентов оценили свое состояние как умеренное улучшение (в среднем 3 балла), 25% (12) – как значительное улучшение (5 баллов), остальные 13 чел. эффекта не заметили, но и ухудшения состояния не зафиксировали. К 3-му визиту субъективная картина изменилась: 50% отметили значительное улучшение (5 баллов), 30% – умеренное (4 балла), 20% – незначительное (3 балла). Спустя 2 мес. от начала терапии 80% оценили свое состояние как значительное улучшение, оставшиеся – как умеренное (таблица). Вероятно, полученные данные можно интерпретировать как снижение выраженности тревожности (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Динамика выраженности тревоги до и после начала терапии по показателям шкалы HADS

● **Figure 2.** Changes in anxiety severity before and after initiation of therapy according to the HADS scale



$p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями до лечения.

В связи с тем что все пациенты начиная с 3-го визита отметили улучшение физической выносливости, снижение выраженности усталости, нормализацию сна или тенденцию к ней, снижение выраженной раздражительности и тревожности, можно сделать вывод об уменьшении выраженности постковидного синдрома из-за коррекции системного хронического воспаления. Следует отметить, что за все время наблюдения не было зафиксировано побочных и нежелательных эффектов при лечении препаратом Алфлутоп. Ни один пациент не вышел из наблюдательной программы, 5 пациентам (10%) в первые 14 дней из-за сильной выраженности боли было добавлено НПВС, которое через 7 дней было отменено, а в последующем не потребовалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Боль в нижней части спины является одним из проявлений постковидного синдрома [16, 17]. Острый воспалительный процесс с повышенной выработкой маркеров воспаления, возможно, способствовал ухудшению уже имеющего дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника и суставов у части пациентов, включенных в наблюдательную программу. У пациентов без болевого анамнеза алгический синдром, вероятно, связан со специфическим воздействием вируса COVID-19, когда процессы инверсии сигнальной функции нейротрансмиттеров (их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность) становятся причиной дезорганизации синаптических процессов [7]. В условиях длительного пребывания в вынужденной позе из-за дистанционной работы или самоизоляции, стресса происходит быстрая хронизация болевого процесса. У пациентов связь боли с постковидным синдромом подтверждена тем, что у всех наблюдаемых зафиксированы три из пяти диагностических критериев постковидного синдрома – утомляемость, нарушения сна, «туман в голове», что подтверждает гипотезу постинфекционного поражения опорно-двигательного аппарата [18]. У большинства пациентов боль уже приобрела

хронический характер и сопровождалась выраженной тревогой. В некоторых исследованиях сообщается о наличии уникального воспалительного профиля у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с болью без COVID-19, которое характеризуется ранним и устойчивым повышением уровня циркулирующего TNF- α , гранзима В и эластазы 2 [19].

В период реконвалесценции хроническое воспаление является, с одной стороны, триггером обострений, с другой – причиной неэффективности традиционной терапии [20]. Хроническое системное воспаление низкой степени активности – это длительно сохраняющаяся активация иммунных путей с продолжающейся секрецией провоспалительных медиаторов (СРБ, IL-1 β , IL-6 и TNF- α). Поэтому назначение НПВС не решает задачу коррекции длительных последствий действия цитокинового шторма и других медиаторов воспаления. Назначение препаратов SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs), особенно ХС и глюкозамина, при дегенеративных поражениях опорно-двигательного аппарата патогенетически обосновано [12, 16, 21]. ХС – природный гликозаминогликан, присутствующий во внеклеточном матриксе, уменьшает индуцированное IL-1 β увеличение фосфорилирования митогенактивируемой протеинкиназы p38 (p38MAPK) и сигнал-регулируемой киназы 1/2 (ERK1/2), снижает уровень NF- κ B ядерной транслокации, TNF- α и других провоспалительных ферментов, таких как фосфолипаза A2, циклооксигеназа-2, оксидсинтаза-2 [19, 22–26]. Центральная сенситизация, возбуждение, активация глимальной и иммунной систем, нарушение реакции на психосоциальные стрессоры, снижение центрального торможения – патологические механизмы, которые свидетельствуют о том, что постковидный болевой синдром – это совокупность совпадения различных типов боли.

Боль может быть классифицирована как ноцицептивная (от повреждения ткани), невропатическая (от повреждения нерва) или ноципластическая (от сенсibilизированной нервной системы) – все они влияют на решение об обследовании и лечении на всех уровнях [19]. Однако при хроническом воспалении вирусной этиологии на фоне коморбидности или без нее запускается «порочный круг» боли, что снижает эффективность традиционной терапии. В программе «НОСТАЛЬГИЯ» по критериям Международной классификации болезней 11-го пересмотра у пациентов превалировал дисфункциональный тип боли [27]. Такая боль имеет ряд сходных признаков с невропатической: может быть диффузной, колющей, ноющей, острой. Диффузное распространение алгий не ограничивается анатомической зоной, часто сочетается с психологическим дистрессом, тревогой, генерализованной астенией, бессонницей, проблемами с желудочно-кишечным трактом [28]. Часто диагностируется гипералгезия, чувствительность к механическим стрессорам, реже аллодиния, некоторая идентичность с ноцицептивной болью. Дисфункциональные состояния имеют высокие показатели коморбидности друг с другом, а также с другими хроническими болевыми синдромами (боли в позвоночнике, артрит, головные боли,

катаплексия, психические нарушения, посттравматический стресс, расстройства пищевого поведения) [27]. Все перечисленное отмечали все пациенты наблюдательной программы, что затрудняло раннюю эффективную терапию болевых синдромов.

Назначение препарата Алфлутоп позволило добиться значительного прогресса в терапии боли. Препарат содержит хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, полипептиды, аминокислоты и ионы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn). Компоненты этого лекарственного препарата обладают синергичным эффектом (по принципу суммации эффектов), что повышает, с одной стороны, противовоспалительный эффект, а с другой – анальгезирующий, что отличает его от монокомпонентных препаратов ХС и глюкозамина, благодаря чему он способен снижать выраженность боли уже через 7–14 дней после начала лечения [24, 25]. Выраженное противовоспалительное действие (снижение TNF- α) способствовало снижению количества обострений хронической боли [21]. TNF- α через сложный каскад реакций повышает возбудимость нейронов, усиливает трансмиссию глутамата, активирует центральную и периферическую сенситизацию, что клинически характеризуется появлением невропатического компонента у пациентов. Алфлутоп в комплексной терапии хронической боли в нижней части спины способствует снижению TNF- α , что достоверно коррелирует со снижением выраженности невропатического компонента [21]. Результаты, полученные в программе, свидетельствуют о наличии у препарата большого воздействия и на дисфункциональную боль, что отличает его от других ХС [27].

У пациентов с дисфункциональной болью процесс повреждения не ограничивается локальными изменениями. Проблема терапии и реабилитации постковидных пациентов остается до конца не решенной, но уже очевидно, что им необходимо восстановить нейрогуморальное равновесие, т. е., с одной стороны, воздействовать на процессы нейровоспаления, с другой – по возможности регулировать нейротрофические факторы мозга в целом, при этом остро стоит вопрос о доставке лекарственных средств

непосредственно в очаг воспаления [2, 7]. Воздействующие на мозг и проникающие в него молекулярные транспортные векторы, такие как проникающие в мозг пептиды или челночные пептиды гематоэнцефалического барьера, продемонстрировали многообещающие способности преодолевать гематоэнцефалический барьер и доставлять молекулы лекарства в мозг [29].

Важно отметить, что Алфлутоп не имеет зарегистрированных лекарственных взаимодействий. Важным практическим преимуществом препарата, особенно для применения у пациентов при фоновом наличии COVID-19, следует считать отсутствие влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВС. Он может назначаться в составе комплексной схемы с антикоагулянтами. В случае развития коронавирусной инфекции, после выздоровления и (или) при вакцинации не требует отмены [30]. Алфлутоп включен в методические рекомендации Российского общества терапевтов по ведению пациентов с постковидным синдромом [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдательной программы «НОСТАЛЬГИЯ» (НОВые Стратегии Терапии АЛГИческих синдромов в нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом) позволяют рекомендовать раннее назначение препарата Алфлутоп в комплексной терапии постковидных алгических синдромов. Назначение препарата не требует возрастной корректировки дозы, не влияет на параметры гемокоагуляции и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами, не имеет выраженных побочных явлений.

Одним из основных вопросов терапии постковидного синдрома должно стать изучение синергизма действия комплексных препаратов. Достижение этой цели имеет решающее значение в увеличении эффективности терапии и снижении риска полипрагмазии [31].

Поступила / Received 16.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2023
Принята в печать / Accepted 07.02.2023

Список литературы / References

1. Baklan F., Gökmen İ.G., Ortanca B., Uçan A., Eker Güvenç Ş., Şahin Mutlu F. et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14734. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14734>.
2. Путилина М.В., Мутвина З.Ю., Курушина О.В., Халилова Д.М., Саверская Е.Н., Степанова С.Б. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>.
Putilina M.V., Mutovina Z.Yu., Kurushina O.V., Khalilova D.M., Saverskaya E.N., Stepanova S.B. et al. Determination of the prevalence of post-COVID syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with post-COVID syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>.
3. Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konnaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(14):1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>.
4. Fiala K., Martens J., Abd-Elseyed A. Post-COVID Pain Syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2022;26(5):379–383. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01038-6>.
5. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(1):66–74. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
6. Karaarslan F., Demircioğlu Güneri F., Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021;41(7):1263–1271. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>.

7. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8-2):58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>.
8. Putilina M.V., Grishin D.V. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>.
9. Sagat P., Bartik P., Prieto González P., Tohănean D.I., Krnjaz D. Impact of COVID-19 Quarantine on Low Back Pain Intensity, Prevalence, and Associated Risk Factors among Adult Citizens Residing in Riyadh (Saudi Arabia): A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7302. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197302>.
10. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
11. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C. et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>.
12. Путилина М.В., Теплова Н.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимова М.Ю., Прокофьева Ю.С. Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):130–136. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-130-136>.
13. Putilina M.V., Teplova N.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimova M.Yu., Prokofieva Yu.S. Motor dysfunction in elderly patients with chronic musculoskeletal system diseases (locomotive syndrome). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-130-136>.
14. Каратеев А.Е. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. *Современная ревматология*. 2022;16(4):88–97. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-88-97>.
15. Karateev A.E. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):88–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-88-97>.
16. Мартынов А.И. (ред.). *Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном конгрессе терапевтов 18.11.2021)*. М.; 2021. 217 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20REKOMENDACII.pdf>.
17. Martynov A.I. (ed.). *Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (approved at the 16th National Congress of Therapists on Nov. 18, 2021)*. Moscow; 2021. 217 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20REKOMENDACII.pdf>.
18. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
19. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989;10(4):407–415. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6).
20. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
21. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
22. Angotti M., Mallow G.M., Wong A., Haldeman S., An H.S., Samartzis D. COVID-19 and its Impact on Back Pain. *Global Spine J*. 2022;12(1):5–7. <https://doi.org/10.1177/21925682211041618>.
23. Путилина М.В., Петрикеева А.Е., Арискина И.Е. Боль в спине, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):42–47. <https://doi.org/10.17116/pain20222001142>.
24. Putilina M.V., Petrikeeva A.E., Ariskina I.E. Back pain associated with a new coronavirus infection COVID-19. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20222001142>.
25. Kemp H.I., Corner E., Colvin L.A. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):436–440. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>.
26. Komatsu N., Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol*. 2012;3:77. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00077>.
27. Du Souich P., Garcia A.G., Vergés J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8A):1451–1463. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x>.
28. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутона в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):24–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>.
29. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Barantsevich E.R., Danilov A.B. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>.
30. Hashimoto K., Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in the pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520931609. <https://doi.org/10.1177/0300060520931609>.
31. Komatsu N., Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol*. 2012;3:77. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00077>.
32. Левин О.С., Мосейкин И.А., Казакова Т.В., Гришин Д.В., Путилина М.В., Садовы И.В. и др. Эффективность алфлутона при вертеброгенной цервикобрахиалгии. *Фарматека*. 2008;(6):52–58. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7134>.
33. Levin O.S., Moseikin I.A., Kazakova T.V., Grishin D.V., Putilina M.V., Sadovy I.V. Efficiency of alflutop in vertebrogenic cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):52–58. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7134>.
34. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутона у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):38–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210138>.
35. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Ponomarev V.V. Quantative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210138>.
36. Cohen S.P., Vase L., Hooten W.M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
37. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *PMЖ*. 2011;(9):569. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/.
38. Putilina M.V. Modern ideas about the treatment of anxiety and depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2011;(9):569. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/.
39. Zhou X., Smith Q.R., Liu X. Brain penetrating peptides and peptide-drug conjugates to overcome the blood-brain barrier and target CNS diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2021;13(4):e1695. <https://doi.org/10.1002/wnan.1695>.
40. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239–254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.
41. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.
42. Путилина М.В., Теплова Н.В. Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):17–22. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205117>.
43. Putilina M.V., Teplova N.V. Drug synergism as a basis for rational neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205117>.

Информация об авторах:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Шабалина Нонна Ивановна, врач-невролог, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5

Information about the authors:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Nonna I. Shabalina, Neurologist, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Polyclinic; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia