

Миофасциальный болевой синдром: факторы риска, диагностика и локальная терапия

В.В. Цурко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvturko@mail.ru

Е.О. Самохина¹, e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Н.В. Малышева², ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: Malyshevan@inbox.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Одной из главных причин обращения за медицинской помощью является миофасциальный синдром (МФС), проявляющийся локальным воспалением с элементами дегенеративных изменений в пораженной ткани, болью и мышечным спазмом за счет дисфункциональных нарушений в ноцицептивной системе, что приводит к снижению качества жизни. В настоящем обзоре подробно обсуждается этиопатогенез с учетом факторов, предрасполагающих к развитию МФС, которые подразделяются на анатомические, эргономические, медицинские и психосоциальные, а также приводятся диагностические критерии болевого МФС, включающие пять больших и три малых критерия, необходимых для постановки диагноза. Во второй части обзора рассмотрены показания, эффективность, безопасность и преимущества топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые оказывают умеренное влияние на боль, но обладают гораздо лучшим профилем безопасности из-за снижения системной абсорбции. Применение топических препаратов позволяет создать эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения и избежать нежелательного системного воздействия. Эксперты настоятельно рекомендуют назначать преимущественно топические, а не пероральные, НПВП пациентам в возрасте 65 лет и старше, имеющим сопутствующую сердечно-сосудистую и почечную патологию, а также заболевания желудочно-кишечного тракта. Более подробно в обзоре рассматриваются топические формы диклофенака, которые отличаются максимальной степенью трансдермальной пенетрации по сравнению с другими НПВП и эффектом медленного высвобождения активного вещества в окружающие ткани.

Ключевые слова: миофасциальный синдром, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, локальная терапия, топические формы НПВП, диклофенак

Для цитирования: Цурко В.В., Самохина Е.О., Малышева Н.В. Миофасциальный болевой синдром: факторы риска, диагностика и локальная терапия. *Медицинский совет*. 2020;(11):45–52. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-45-52.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myofascial pain syndrome: risk factors, diagnosis and local therapy

Vladimir V. Tsurko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvturko@mail.ru

Elena O. Samokhina¹, e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Natalia V. Malysheva², ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: Malyshevan@inbox.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

One of the main reasons for seeking medical help is myofascial syndrome (MFS), which is manifested by local inflammation with elements of degenerative changes in the affected tissue, pain and muscle spasm due to dysfunctional disorders in the nociceptive system and a decrease in the quality of life. This review discusses etiopathogenesis in detail, taking into account the factors predisposing to the development of MFS, which are divided into anatomical, ergonomic, medical and psychosocial, and also provides diagnostic criteria for pain MFS, including 5 large and 3 small criteria necessary for diagnosis. The second part of the review examines the indications, efficacy, safety, and benefits of topical forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have a moderate effect on pain, but have a much better safety profile due to reduced systemic absorption. The use of topical drugs allows you to create an effective concentration of the drug directly in the lesion and avoid undesirable systemic effects. Experts strongly recommend prescribing primarily topical, rather than oral, NSAIDs to patients aged 65 years and older who have concomitant cardiovascular and renal pathology, as well as diseases of the gastrointestinal tract. In more detail, the review examines topical forms of diclofenac, which differ in the maximum degree of transdermal penetration compared to other NSAIDs and the effect of slow release of the active substance into the surrounding tissues.

Keywords: myofascial syndrome, chronic pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, local therapy, diclofenac

For citation: Tsurko V.V., Samokhina E.O., Malysheva N.V. Myofascial pain syndrome: risk factors, diagnosis and local therapy *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):45–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-45-52.

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

ВВЕДЕНИЕ

Миофасциальный синдром (МФС) – хроническое состояние, которое характеризуется изменением структуры и функций мышечно-связочного аппарата с развитием миозита и болевого синдрома, как правило, на фоне спазма мышц ишемического генеза, с формированием локальных болезненных мышечных уплотнений – триггерных точек (ТТ) – и ограниченной подвижностью, снижением качества жизни, а в части случаев, при далеко зашедшем процессе, присоединением депрессии [1]. В клинической практике существуют другие названия этой патологии: мышечный ревматизм, миофасциит, миогелез, миозит или фибромиозит и др. [2].

МФС относится к невертеброгенному по своему дебюту, выявляется более чем у половины пациентов молодого и среднего возраста, не имеется четких данных о распространенности у пожилых [3–5]. Число пациентов с МФС, по оценке экспертов, за последние годы увеличилось на 45% и, как ожидается, продолжит расти с увеличением эндокринных заболеваний, ожирения, малоподвижным образом жизни и старением населения [6, 7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Основным проявлением МФС является боль, патогенез его сложен и не может объясняться только воспалением. Повреждение сухожилий и мышц приводит к воспалительному ответу, но реакция ограничена во времени и достигает максимума в первые 3–7 дней, затем ее интенсивность значительно снижается, но выраженность на ранней стадии повреждения имеет значение для прогрессирования патологического процесса. При этом неоднократная чрезмерная физическая нагрузка в период восстановления может нарушать процесс структурно-биологического восстановления и способствует дальнейшему повреждению сухожилий и мышц и распространению процесса [8].

Сухожилия, связки, мышцы, синовиальные сумки, влагалища, фиброзные каналы и другие подобные структуры наиболее часто подвержены воспалительно-дегенеративному процессу и являются источником боли [9]. Основной механизм их повреждения – силовая микротравматизация и хроническая перегрузка и даже разрывы у лиц физического труда, спортсменов и стереотипные статические нагрузки у лиц офисных профессий. Запускаются дисфункциональные локальные нарушения кровотока, которые проявляются артериолоспазмом, расширением венул и их стазом, что повторно приводит или усиливает уже имеющиеся микрповреждения мышц и фасций. Основные провоспалительные медиаторы: брадикинин, серотонин, гистамин и другие активируют болевые рецепторы, а простагландины, субстанция Р и другие включают спящие (эбурнирующие) ноцицепторы, что, в свою очередь, инициирует следующий патобиологический этап болезни, а именно рефлекторное сокращение мышечной ткани и высвобождение внутриклеточного кальция, концентрация которого резко повышается в энтезисах, то есть в местах прикрепления фиброзной капсулы мышцы к кости [10].

Последние клинико-экспериментальные работы показали, что ключевым моментом формирования болевого синдрома является поведение теноцитов, которые в ответ на механический стресс, сопровождающийся микротравмой коллагеновых волокон, экспрессируют циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и синтезируют простагландин (ПГ) E₂, вызывая в область повреждения миграцию макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток, в которых активируются и выделяются провоспалительные цитокины. Отмечено, что моноциты, необходимые для регуляции иммунных реакций, были активнее и сильнее способствовали воспалению у женщин, чем у мужчин [11].

В ткани поврежденного или стрессового сухожилия определяется значительное повышение концентрации интерлейкина (ИЛ) 6, 15 и 18. Разрыв и/или некроз отдельных коллагеновых волокон запускает интенсивный катаболизм коллагеновых волокон, что подтверждается повышением концентрации в крови такого биомаркера, как С-концевой телопептид. Трансформирующий фактор роста β вызывает переход теноцитов и фибробластов в миофибробласты, которые синтезируют преимущественно неорганизованные массы коллагена, которые не способствуют полноценному восстановлению структуры сухожилия и участвуют в формировании фиброза. Влиянию неблагоприятных факторов на фоне выраженного МФС могут быть подвержены и места прикрепления сухожилий к кости, и участки, где они огибают костные выступы, на которых, как правило, присутствуют синовиальные сумки. У человека около 120 сумок: подкожные, подфасциальные, подмышечные, подсухожильные – это уплощенные полости с синовиальной жидкостью, в которых сухожилие испытывает максимальную нагрузку, вследствие чего повреждаются коллагеновые волокна, что проявляется бурситом и/или энтезисом [12, 13].

Затянувшийся острый тендинит на фоне ишемии ткани, особенно у лиц пожилого возраста, часто переходит в хронический, включающий пролиферацию сосудов, асептический некроз, гибель теноцитов и дегенеративные изменения клеточного матрикса. Стойкая ишемия приводит к выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего неоангиогенез: в пораженную область прорастают новообразованные немиелинизированные тонкие нервные волокна, и поврежденный участок сухожилия становится более чувствительным к боли. Дисфункция ноцицептивной системы, включающая центральную сенситизацию, способствует дальнейшей хронизации процесса и сохранению стойкого болевого синдрома на протяжении многих месяцев [14].

К факторам, предрасполагающим к развитию МФС, относятся:

- *анатомические*: анатомическая и функциональная разница в длине ног, асимметрия таза, сколиоз, импичмент-синдром плеча, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава;

- *эргономические*, обусловленные нарушением осанки и стереотипной нагрузкой на суставной и мышечный аппарат;

■ *медицинские*: а) в которых играет роль дефицит магния, калия, кальция, витаминов группы В, С, D, а также железа, фолиевой кислоты, эстрогенов и тестостерона; б) нейропатия сдавления, радикулопатии, поясничный стеноз, компрессионный синдром верхней апертуры грудной клетки, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений и сакроилиит; в) наличие хронических очагов инфекции, в том числе проктит, сигмоидит, некоторые гинекологические болезни, в том числе эндометриоз и рак шейки матки, синдром нейрогенного мочевого пузыря, кишечные болезни, гипотиреоз, рассеянный склероз; г) лекарственные: длительный прием статинов, снотворных, наркотических препаратов и др.; д) пищевые: пуриновые алкалоиды (например, кофеин) и др.;

■ *психосоциальные*: длительное нарушение сна, депрессия, психосоматические болезни, хроническая боль и тревога, длительная сменная работа, в том числе в ночное время суток [15, 16].

ДИАГНОСТИКА МФС

МФС часто не диагностируется, и это связано с тем, что многие врачи не считают его самостоятельным и плохо знают.

Диагностические критерии болевого МФС D. Simons [17]:

I. Большие критерии (необходимо наличие всех пяти критериев):

- 1) жалобы на локальную или регионарную боль;
- 2) ограничение объема движений;
- 3) пальпируемый «тугой» тяз в пораженной мышце;
- 4) участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяза (триггерная точка – ТТ);
- 5) характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.

II. Малые критерии (необходимо наличие одного из трех критериев):

- 1) воспроизводимость боли при стимуляции;
- 2) вздрагивание при пальпации ТТ пораженной мышцы (симптом «прыжка»);
- 3) уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Существенную роль в развитии МФС играют врожденные особенности опорно-двигательного аппарата: асимметрия длины ног или высоты седалищных бугров, люмбализация или сакрализация позвонков, спондилолиз, гипермобильность суставов, плоскостопие и др. Этому может способствовать острое растяжение мышц при выполнении неподготовленного движения, избыточная мышечная нагрузка, повторная травма, воздействие чрезмерно высокой или низкой температуры. Изменение двигательного и статического стереотипа часто приводит к формированию патологического состояния, которое рассматривается как компьютер-ассоциированное. В первую очередь это МФС мышц головы, шеи, плечевого пояса вследствие длительного пребывания в неудобной позе, туннельный синдром области запястья как результат постоянной работы с манипулятором.

При ходьбе первыми в работу включаются мышцы спины, ног и поперечные мышцы живота, а затем брюш-

ные мышцы, которые распределяют нагрузку и стабилизируют расположение внутренних органов в брюшной полости, они также поддерживаются своими собственными связками. При патологии сухожильно-связочного аппарата расположенные рядом мышцы практически всегда реагируют тонической рефлекторной реакцией, а при длительном стойком возбуждении нервных центров и мышечной ткани они сами становятся источником боли. Во многих случаях мышцы могут страдать и первично. Избыточное напряжение ряда мышечных групп или снижение их силы и массы может приводить к дисфункции сухожильно-связочного аппарата с формированием стойкого МФС [18; 19, с. 14]. Перегрузка и растяжение нетренированных мышц, сдавление и ушиб, наблюдаемые при выполнении «неподготовленного» движения, с последующим мышечным спазмом при внезапном неудачном повороте, особенно скручивания во время выполнения физических упражнений, резком ускорении при плавании и случайном прыжке, пагубно сказываются на мышцах и являются частой причиной МФС. Слабый мышечный корсет является одним из серьезных предрасполагающих факторов МФС. Прямой ушиб мышц у пожилых, в том числе при падении с высоты собственного роста, может активировать триггеры, которые остаются в том же активном состоянии после обратного развития гематомы. Сдавление мышц ремнями рюкзака и тяжестью сумки, ремнем, туго застегнутым на талии, бандажами, корсетами, тяжелым пальто также может активировать ТТ.

Охлаждение или резкие перепады температуры в сочетании с мышечной перегрузкой – один из важных и часто встречающихся провоцирующих факторов, особенно у пожилых пациентов, когда охлаждаются уставшие, напряженные мышцы со сниженным порогом к охлаждению. Температурные сигналы проводятся по путям, параллельным тем, которые проводят болевые сигналы. Температурные рецепторы практически всегда реагируют на изменения температуры и стимулируются изменениями скорости их метаболизма. На поверхности тела холодных рецепторов фактически в 10 раз больше, чем тепловых. Этиологическим фактором МФС, возможно, является работа мышц в условиях энергетического дефицита, связанного со сдавлением сосудов мышц в результате их сокращения и последующей нарастающей ишемией мышечной ткани.

Наиболее признанной концепцией МФС является теория локального «энергетического кризиса» [20]. Распределение ТТ в мышце определяется расположением ноцицепторов, которые формируют множественные локусы сенситизации. Особое значение как фактору МФС уделяется длительной иммобилизации конечностей после переломов, особенно при остеопорозе у пожилых пациентов. После снятия фиксирующего приспособления формируется неправильная осанка, что приводит к грубому нарушению стереотипа движения, появлению выраженной асимметрии тела и требует длительной, регулярной и комплексной реабилитации, включающей как лечебную физкультуру, так и растяжение (пилатес) пораженных мышечных сегментов и участков, примыкающих к ним.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МФС

Функциональные нарушения двигательной сферы отражают как местные процессы, так и воспалительно-дегенеративные изменения, связанные с дисметаболическими и аутоиммунными изменениями, с нарушением иннервации тканей и другими подобными состояниями. Локальная боль не всегда точно отражает МФС, важным моментом являются ТТ, расположенные в мышцах. Воздействие на них, с одной стороны, помогает диагностике синдрома, с другой, является основной задачей локальной терапии. Как было отмечено выше, выраженность воспалительной реакции на ранней стадии повреждения имеет значение для прогрессирования патологического процесса, а неоднократная чрезмерная физическая нагрузка в период восстановления может нарушать процесс структурно-биологического восстановления мышц и способствует дальнейшему повреждению [8, 12].

В части случаев включается саморегуляция – защитный механизм репарации: возрастает экспрессия генов коллагена I и III типов, которая, как правило, сохраняется в течение первых трех суток. В молодом и среднем возрасте саморегуляция полностью восстанавливает структуру и функцию поврежденных периапартулярных тканей. У лиц пожилого возраста, как правило, этот механизм защиты часто не срабатывает, в очаге поражения происходит дистрофия с выраженной конечной атрофией всего мышечно-сухожильного комплекса, склерозирование, возможно, кальциноз и, как исход, значительное нарушение функции суставов.

МФС заставляет врача подумать о соматической патологии. Болезни внутренних органов и суставов – одна из частых причин МФС. Болевой импульс при любой соматической патологии способен вызвать напряжение соответствующих мышц вокруг больного органа или в зонах Захарьина – Гедда. Стенокардия напряжения или острый инфаркт миокарда сопровождаются МФС в лестничных мышцах, то есть боль определяется в верхней части спины. При гинекологической патологии хроническая боль в мышцах тазового дна ощущается не только внизу живота, но и в пояснице, области крестца. МФС часто затрудняют диагностику и приводят к врачебным ошибкам [21].

Обследование пациента с МФС позволяет часто выявить связь болевого синдрома с травмой или повторяющимися нагрузочными движениями в пораженной анатомической области. Также МФС входит в состав патологии опорно-двигательного аппарата. Боль в таком случае носит типично воспалительный характер; обычно она существенно уменьшается или вовсе исчезает в состоянии покоя. Однако повторная нагрузка практически всегда провоцирует и усиливает ее, причем это реакция на совершенно определенное движение, связанное с напряжением пораженных мышц, спазмом сухожилий и ограничением движений за счет патологического изменения, в том числе в области синовиальных образований [7].

Врач уже при первом визите пациента определяет асимметрию за счет значимой разницы в длине ног или размера тазового кольца, деформации стоп, выраженного

плоскостопия, аномалии II плюсневой кости в форме как ее удлинения, так и укорочения. Неправильная осанка приводит к грубому нарушению стереотипа движения при ходьбе: фиксированное опущенное плечо на стороне короткой ноги и S-образный позвоночник, значительные двухсторонние дистрофические изменения в квадратной мышце спины, лестничных, трапециевидных, грудно-ключично-сосцевидных и мышцах, поднимающих лопатку [2]. Больной жалуется на боль в нижней части спины или шее, верхнем квадранте спины, в надплечье. МФС у лиц пожилого возраста часто приобретает хроническое течение и приводит к постоянному напряжению мышц спины, верхних и нижних конечностей, перераспределяет нагрузку весом на нагрузочные суставы, что быстро приводит к саркопении и может значительно снижать качество жизни [21].

Объективное исследование врачом – основа диагностики поражения околосуставных мягких тканей с характерным наличием локального болезненного уплотнения и отека околосуставных тканей. Боль может существенно уменьшаться или полностью проходить при пассивном движении расслабленной конечности пациента, производимого врачом. Дегенеративные изменения в сухожильно-связочном аппарате или околосуставных мягких тканях, как правило, развиваются параллельно с дистрофическим процессом в суставах, в том числе и в фасеточных, и в межпозвонковых дисках. Развиваются однотипные изменения, включающие фиброз капсулы, кальцифицирующие и оссифицирующие тендиниты, в основе которых лежат дисметаболические, нейродистрофические, иммунные и другие нарушения. Врачу общей практики чаще всего приходится иметь дело с мышечно-сухожильным дегенеративно-дистрофическим периапартритом, поражением сухожилий в месте прикрепления их к надкостнице суставного конца – тендопериоститом, при котором в патологический процесс нередко вовлекается подсухожильная синовиальная сумка (тендобурсит). В ряде случаев наблюдается изолированный бурсит и поражение средней части сухожилия или места перехода его в мышцу (миотендинит). Тендинит часто сочетается с воспалением сухожильного влагалища (теносиновит или тендовагинит). Дегенеративно-дистрофический процесс может поражать внесуставные связки (лигаментит), фасции (фасцит), ладонный или подошвенный апоневроз (апоневрозит) как с острым, так и хроническим болевым синдромом [22, 23]. Течение энтезопатии при сохранении серьезных нагрузок осложняется частичным надрывом, нередко разрывом пораженного сухожилия [24]. Воспаленное сухожилие теряет фибриллярную структуру, утолщается, в далеко зашедших случаях могут происходить периостальные изменения вплоть до образования остеофитов или наоборот – до костной эрозии, что визуализируется УЗИ и/или рентгенографией [25].

Врач обращает внимание на следующие клинические особенности (при этом необязательно сочетание всех перечисленных проявлений): как развивалась болезнь и основной симптом ее проявления – боль; связана ли она с чрезмерной физической нагрузкой, длительным охлаж-

дением мышцы. В пожилом возрасте характерно наличие у одного пациента двух и более патологических процессов, каждый из которых может приводить к боли в области спины и нижних конечностях. Поэтому у данной категории больных необходимо в первую очередь исключить вторичный характер болевого синдрома, который нередко может быть единственным проявлением многих заболеваний, сопровождающихся отраженной болью. Наибольшая часть болевых эпизодов в этом возрасте обусловлена мышечно-связочной дисфункцией, несколько реже – дегенеративным поражением позвоночника [26].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МФС

Ведение больного с МФС – сложная задача, включающая воздействия для устранения боли, улучшения трофики ткани и формирования у пациента правильного двигательного стереотипа с привлечением специалистов, обеспечивающих достижение положительного результата, в том числе и улучшение качества жизни.

Обязательным условием эффективного лечения при МФС является ограничение или значительное уменьшение нагрузки на пораженную зону, зависящее от выраженности боли и локализации пораженного очага, то есть создание покоя пораженной мышце. Эра поверхностных тепловых процедур канула в историю, настоятельно рекомендуется локальный холод, особенно в первые двое суток. С учетом этого пациентам рекомендованы образовательные программы, использующие пассивное растяжение мышц, распыление хладагента над областью ТТ и зоной отраженной боли и последующая компрессия ТТ (сдавление кончиками пальцев в течение 1 мин с постепенным увеличением силы давления до инактивации этих точек). Важное место отводится постизометрической релаксации, то есть расслаблению мышцы после ее волевого напряжения и выполнению упражнений на последующее ее растяжение. С уменьшением периода острой боли рекомендуется подключать гимнастику на фоне применяемых обезболивающих препаратов, в том числе в качестве препаратов первой линии – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основным механизмом действия НПВП как при системном, так и локальном применении является уменьшение выработки ПГ за счет подавления активности фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который представляет собой один из ключевых провоспалительных факторов развития воспаления.

Поэтому целевыми зонами для локальных форм НПВП являются очаги воспаления, которые формируются при заболевании в околосуставных мягких тканях, в которых повышена экспрессия ИЛ-1 и ФНО- α , опосредующих повышение активности ЦОГ и увеличение выработки ПГ, ответственных за сенситизацию болевых ноцицепторов и противогипералгезию, обусловленную глицинэргической гиперполяризацией постсинаптических болевых нейронов. Достаточный эффект при слабой или умеренной боли, а это примерно до 55–60% случаев миофасциальной патологии, может быть получен при назначении НПВП в виде мазевых аппликаций, которые наносятся на

кожу в непосредственной близости от пораженных структур, что позволяет создавать эффективную концентрацию препарата в патологическом очаге, не прибегая к системному введению, сопряженному с риском развития нежелательных явлений.

S. Gupta et al. одни из первых изучали действие локальных аппликаций различных НПВП на моделях острого и хронического воспаления у крыс. Гель, содержащий 50 мг нимесулида или диклофенака, наносили на кожу за 1 ч или непосредственно перед введением каррагинина или формалина как активных раздражителей. Животным с адьювантным артритом проводилась локальная аппликация геля, содержащего 50 мг: 1-й группе животных наносили гель нимесулида, 2-й – диклофенака, 3-й – пироксикама ежедневно в течение 14 дней. При остром воспалении нимесулид и диклофенак не различались между собой по эффективности на каррагиновой модели [27]. Локальное применение НПВП, помимо противовоспалительного действия, обеспечивало и отчетливый обезболивающий эффект.

S. Sengupta et al. оценивали анальгетический эффект локальных аппликаций нимесулида, диклофенака, пироксикама и плацебо у здоровых добровольцев. Болевой раздражитель применялся до и через 15, 30, 60, 120 и 240 мин после нанесения препарата на кожу предплечья. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Диклофенак, нимесулид и пироксикам более эффективно уменьшал боль, чем плацебо. Максимальный эффект наступал через 120 мин после аппликации [28]. Прежде чем нанесенный на кожу препарат достигнет целевой зоны в мягких тканях и попадет в системную циркуляцию, он должен преодолеть эпидермис, базальную мембрану и дерму. Лишь после этого он может накапливаться в очаге поражения и поступать в кровоток. Роговой слой эпидермиса в целом отличается липофильностью, и через него лучше проникают липофильные неионизированные формы препаратов [29]. В эпидермисе преобладает водная среда, поэтому для оптимального прохождения через оба слоя препарат должен обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. Высокогидрофильные и высокогидрофобные соединения без соответствующей оптимизации абсорбируются плохо. НПВП в основном представляют собой липофильные соединения [30]. Они являются слабыми кислотами и при физиологических значениях pH ионизированы более чем на 99%. Системная концентрация НПВП при наружном применении минимальна и не создает реальной угрозы для больного.

Фармакокинетика этих препаратов также зависит от используемой лекарственной формы, которая во многом определяет абсорбцию и транспорт через кожу. Различия между отдельными препаратами могут быть связаны с их типом (раствор, гель, крем, пластырь), использованием различных солей одной и той же молекулы (например, диклофенак натрия и диклофенак калия), особенностями носителя (использование липидных эмульсий или твердых наночастиц), а также методами повышения проницаемости, к которым относятся применение химических реактивов, повышающих проницаемость, таких как мен-

тол, или физических факторов – тепловые процедуры или электропроцедуры (ионофорез), ультразвук (фонофорез). В эксперименте ментол обеспечивал дозозависимое увеличение проникновения НПВП через кожу.


Применение особых носителей НПВП в форме микрочастиц и наночастиц также может существенно повлиять на фармакокинетику. Такие носители значительно увеличивают продолжительность пребывания препарата в коже, что может способствовать более эффективному воздействию на расположенные в данной области мягкие ткани, в том числе и на синовиальные ткани [31, 32]. Препараты, изготовленные с помощью трансферсомной технологии, способны обеспечить более эффективный транспорт НПВП в мягкие ткани, в том числе и в мышцы, чем стандартные формы. Локальные аппликации НПВП могут обеспечивать высокую концентрацию препарата в коже, в подкожных структурах, мышцах, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, тогда как его уровень в плазме составляет менее 10% от тех значений, которые отмечаются после перорального приема. Среди всех популярных на сегодняшний день НПВП диклофенак имеет максимальный противовоспалительный потенциал, который выражается индексом IC₅₀ – расчетным значением способности ингибировать 50% ЦОГ-2 in vitro [33].

Важным свойством Вольтарен Эмульгеля является более высокая степень трансдермальной пенетрации по сравнению с другими НПВП (значительно превосходит такую для более концентрированного препарата в форме обычного геля [34]), медленное высвобождение

активного вещества в окружающие ткани, при этом глубина проникновения 4–12 мм (зависит от лекарственной формы) и крайне низкая концентрация в системном кровотоке. Было показано, что содержание диклофенака после применения Вольтарен Эмульгеля в синовиальной жидкости составило 119–3320 нг/мг; в синовиальной ткани сустава – 131–1740 нг/мл; в плазме крови – 6–52 нг/мл; а уровень активного вещества в воспаленных тканях в 20 раз превышал его уровень в плазме крови [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НПВП для топического применения в настоящее время играют важную роль как в самостоятельном, так и в комплексном лечении миофасциального болевого синдрома. Локальная противовоспалительная терапия создает эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения, избегая при этом нежелательного системного воздействия, что может способствовать существенному снижению риска побочных реакций.

К числу эффективных и безопасных средств для локальной терапии относятся препараты, содержащие диклофенак, в частности Вольтарен® Эмульгель 1% и 2% 12 часов. Результаты клинических исследований указывают на целесообразность его использования при МФС. 

Поступила / Received 10.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2020

Принята в печать / Accepted 29.06.2020

Список литературы

- Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312–320. doi: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
- Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В: Голубев В.Л. (ред.) *Болевые синдромы в неврологической практике*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2010, с. 202–249.
- Симонс Д.Г., Тревелл Дж.Г., Симонс Л.С. *Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам*. М.: Медицина; 2005. Т. I, II.
- Gagliese L., Melzack R. Pain in the elderly. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds) *Textbook of Pain*. 5th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 1169–1179.
- Цурко В.В., Малышева Н.В., Шавловская О.А. Миофасциальный болевой синдром. Локальная терапия нажатком. *Практикующий врач сегодня*. 2016;(4):49–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27602160>.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Загородний Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):21–28. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000377.
- Miller B.F., Olesen J.L., Hansen M., Dossing S., Grameri R.M., Welling R.J. et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*. 2005;567(3):1021–1033. doi: 10.1113/jphysiol.2005.093690.
- Magnusson S.P., Langberg H., Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):262–268. doi: 10.1038/nrrheum.2010.43.
- Фергюсон Л.У., Гервин Р. *Лечение миофасциальной боли: клиническое руководство*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 542 с.
- Loukov D., Karampatos S., Maly M.R., Bowdish D.M.E. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(2):255–263. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.018.
- Millar N.L., Hueber A.J., Reilly J.H., Xu Y.H., Fazzi U., Murrell G.A., McInnes I.B. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085–2091. doi: 10.1177/0363546510372613.
- Voloshin I., Gelinas J., Maloney M.D., O’Keefe R.J., Bigliani L.U., Blaine T.A. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005;21(9):1076.e1–1076.e9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.05.017.
- Pufe T., Petersen W.J., Mentlein R., Tillmann B.N. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15(4):211–222. doi: 10.1111/j.1600-0838.2005.00465.x.
- Alvarez D.J., Rockwell P.G. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):653–660. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871683/>
- Simons D.G. New views of myofascial trigger points: etiology and diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(1):157–159. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.016.
- Simons D.G. Myofascial Pain Syndromes – Trigger Points. *J Musculoskeletal Pain*. 2003;11(3):47–55. doi: 10.1300/J094v11n03_06.
- Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Эффективность применения ксефокама при цервикокраниалгии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(32):18–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21405692>.
- Касаткин Д.С., Иванова Н.И. Миофасциальные «Компьютерассоциированные» синдромы. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;(1):40–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369780>.
- Truchon M., Fillion L. Biopsychosocial determinants of chronic disability and low back pain: a review. *J Occup Rehabil*. 2000;(10):117–142. doi: 10.1023/A:1009452019715.
- Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Reid M.C. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. doi: 10.1001/jama.2014.9405.
- Данилов А.Б. Биологические и патологические аспекты боли. В: Голубев В.Л. (ред.) *Болевые синдромы в неврологической практике*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2010, с. 20–32.

23. Turk D.C., Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds.) *Textbook of Pain*. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 339–348.
24. Burbank K., Stevenson J., Czarneck G., Dorfman J. Chronic Shoulder Pain: Part I. Evaluation and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453–460. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2008/0215/p453.html>.
25. Балабанова Р.М. Энтезиты: диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2012;14(9):86–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212817>.
26. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению. *Клиницист*. 2011;(3):73–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17026332>.
27. Gupta S.K., Prakash J., Awor L., Joshi S., Velpandian T., Sengupta S. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. *Inflamm Res*. 1996;45(12):590–592. doi: 10.1007/BF02312040.
28. Sengupta S., Velpandian T., Kabir S.R., Gupta S.K. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(7):541–547. doi: 10.1007/s002280050510.
29. Singh P., Roberts M.S. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(1):144–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301551/>
30. Tashiro Y., Shichibe S., Kato Y., Hayakawa E., Itoh K. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoretic delivery. I. NSAIDs. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(3):278–283. doi: 10.1248/bpb.24.278.
31. Asbill C.S., Michniak B.B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(1):36–41. doi: 10.1016/S1461-5347(99)00225-4.
32. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
33. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81s–110s. doi: 10.18433/j3t886.
34. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
35. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160.

References

1. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312–320. doi: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
2. Voznesenskaya T.G. Back and limb Pain. In: Golubev V.L. (ed) *Pain syndromes in neurological practice*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2010, pp. 202–249. (In Russ.)
3. Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. *Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. LWW; 1998. Vol. I, II.
4. Gagliese L., Melzack R. Pain in the elderly. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds.) *Textbook of Pain*. 5th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 1169–1179.
5. Tsurko V.V., Malysheva N.V., Shavlovskaya O.A. Myofascial pain syndrome. Local therapy nayatov. *Praktikuyushchii vrach segodnya = Practicing Doctor Today*. 2016;(4):49–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27602160>.
6. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
7. Karateev A.E., Lila A.M., Zagorodni N.V., Pogozheva E.Yu. Damage to periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(12):21–28. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000377. (In Russ.)
8. Miller B.F., Olesen J.L., Hansen M., Dossing S., Grameri R.M., Welling R.J. et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*. 2005;567(3):1021–1033. doi: 10.1113/jphysiol.2005.093690.
9. Magnusson S.P., Langberg H., Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):262–268. doi: 10.1038/nrrheum.2010.43.
10. Ferguson L.W., Gervin R. *Clinical Mastery in the Treatment of Myofascial Pain*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 440 p. (In Russ.)
11. Loukov D., Karampatos S., Maly M.R., Bowdish D.M.E. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(2):255–263. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.018.
12. Millar N.L., Hueber A.J., Reilly J.H., Xu Y.H., Fazzi U., Murrell G.A., McInnes I.B. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085–2091. doi: 10.1177/0363546510372613.
13. Voloshin I., Gelinis J., Maloney M.D., O'Keefe R.J., Bigliani L.U., Blaine T.A. Proinflammatory cytokines and metalloproteinases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005;21(9):1076.e1–1076.e9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.05.017.
14. Pufe T., Petersen W.J., Mentlein R., Tillmann B.N. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15(4):211–222. doi: 10.1111/j.1600-0838.2005.00465.x.
15. Alvarez D.J., Rockwell P.G. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):653–660. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871683/>
16. Simons D.G. New views of myofascial trigger points: etiology and diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(1):157–159. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.016.
17. Simons D.G. Myofascial Pain Syndromes – Trigger Points. *J Musculoskeletal Pain*. 2003;11(3):47–55. doi: 10.1300/J094v11n03_06.
18. Sharov M.N., Fischenko O.N. Efficacy of xefocam in head and neck pain. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;(32):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21405692>
19. Kasatkin D.S., Ivanova N.I. Myofascial computer-associated syndromes. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Neurology and rheumatology. Supplement to Consilium Medicum Journal*. 2012;(1):40–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369780>.
20. Truchon M., Fillion L. Biopsychosocial determinants of chronic disability and low back pain: a review. *J Occup Rehabil*. 2000;(10):117–142. doi: 10.1023/A:1009452019715.
21. Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Reid M.C. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. doi: 10.1001/jama.2014.9405.
22. Danilov A.B. Biological and pathological aspects of pain. In: Golubev V.L. (ed) *Pain syndromes in neurological practice*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2010, pp. 20–32. (In Russ.)
23. Turk D.C., Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds.) *Textbook of Pain*. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 339–348.
24. Burbank K., Stevenson J., Czarneck G., Dorfman J. Chronic Shoulder Pain: Part I. Evaluation and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453–460. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2008/0215/p453.html>.
25. Balabanova R.M. Enthesitis: diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2012;9(14):86–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212817>.
26. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Shvireva N.M., Egorova V.A. Backache in the elderly – approaches to diagnosis and treatment. *Klinitsist = Clinician*. 2011;(3):73–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17026332>.
27. Gupta S.K., Prakash J., Awor L., Joshi S., Velpandian T., Sengupta S. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. *Inflamm Res*. 1996;45(12):590–592. doi: 10.1007/BF02312040.
28. Sengupta S., Velpandian T., Kabir S.R., Gupta S.K. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(7):541–547. doi: 10.1007/s002280050510.
29. Singh P., Roberts M.S. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(1):144–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301551/>
30. Tashiro Y., Shichibe S., Kato Y., Hayakawa E., Itoh K. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoretic delivery. I. NSAIDs. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(3):278–283. doi: 10.1248/bpb.24.278.
31. Asbill C.S., Michniak B.B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(1):36–41. doi: 10.1016/S1461-5347(99)00225-4.
32. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
33. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81s–110s. doi: 10.18433/j3t886.
34. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
35. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160.

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: vvtsturko@mail.ru

Самохина Елена Олеговна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Малышева Наталья Всеволодовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: Malyshevan@inbox.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Tsurko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for General Medical Practice, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vvtsturko@mail.ru

Elena O. Samokhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for General Medical Practice, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Natalia V. Malysheva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Malyshevan@inbox.ru