

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ БОЛИ В СПИНЕ: РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.И. Небожин, А.Ю. Никитина

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Олег Семенович Левин neurolev@mail.ru

Боль в спине – одна из основных медико-социальных проблем здравоохранения. Трудность оценки эффективности различных подходов к лечению боли в спине, особенно хронических форм, затрудняет разработку единого подхода к диагностике и лечению этой патологии. Тем не менее современные данные, свидетельствующие о важной роли нейровоспалительного процесса в патогенезе дегенеративных форм дископатии, позволяют предполагать, что помимо традиционного подхода к лечению, включающего лечебную физкультуру, применение нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов, целесообразно использовать в терапии препараты, оказывающие медленное структурно-модифицирующее действие на хрящевую ткань межпозвонковых дисков и суставов. При рациональном применении методов мануальной терапии, иглорефлексотерапии, кинезиотерапии, а также коррекции социально-психологических факторов, предопределяющих феномен «желтых флажков», использование симптоматических препаратов замедленного действия приводит к повышению эффективности терапии и предупреждению последующих болевых эпизодов. На сегодняшний день в одном из плацебоконтролируемых исследований доказано положительное действие препарата Алфлутоп, который можно вводить как внутримышечно, так и паравертебрально. Данный подход не только позволяет добиться улучшения состояния больных, но и снижает бремя, связанное с проблемами хронической боли в спине, ложащееся на общество.

Ключевые слова: боль в спине, грыжа диска, фасеточный синдром, хронизация боли, позвоночно-двигательный сегмент, хондропротекторы, хондроитин сульфат, радикулопатия, остеоартрит позвоночника, сакроилеит, симптоматические препараты замедленного действия, Алфлутоп

Для цитирования: Левин О.С., Васенина Е.Е., Небожин А.И., Никитина А.Ю. Алгоритм лечения хронической вертеброгенной боли в спине: роль хондропротекторов. Клиницист 2023;17(2):55–66. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K686

Treatment algorithm for chronic vertebrogenic back pain: the role of chondroprotectors

O.S. Levin, E.E. Vasenina, A.I. Nebozhin, A. Yu. Nikitina

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Oleg Semyonovich Levin neurolev@mail.ru

Back pain constitutes one of the major medico-social problems of healthcare. The development of a unified approach to the diagnosis and treatment of back pain is hindered since it is difficult to assess the various approaches to its treatment, especially its chronic forms. Yet recent data witnessing the important role of the neuroinflammatory process in the pathogenesis of the degenerative forms of discopathy suggest that the traditional treatment approach, which includes physical therapy exercises and non-steroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxants, could be enhanced by using drugs characterized by slow structure-modifying action on the structure of the cartilaginous tissue of intervertebral discs and joints. Given the intelligent use of manual therapy, needle reflex therapy, kinesiotherapy, as well as modification of psychosocial factors that pre-determine the yellow flag phenomenon, the application of sustained-release symptomatic drugs increases the efficacy of therapy and prevents subsequent pain episodes. As of today, a placebo-controlled study has proven the action of Alflutop, which can be administered both intramuscularly and paravertebrally. This approach not only improves the patients' condition but also reduces the burden associated with chronic back pain problems for the society.

Keywords: back pain, disc herniation, facet syndrome, pain chronification, spinal motion segment, chondroprotectors, chondroitin sulfate, radiculopathy, spinal osteoarthritis, sacroiliitis, sustained-release symptomatic drugs, Alflutop

For citation: Levin O.S., Vasenina E.E., Nebozhin A.I., Nikitina A.Yu. Treatment algorithm for chronic vertebrogenic back pain: the role of chondroprotectors. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(2):55–66. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K686

Введение

Алгоритмизация диагностических и лечебных мероприятий необходима для снижения неоправданных расходов времени и средств ввиду трудности выбора из широкого спектра клинических предложений. Особенно это касается проблем боли в спине, где роль доказательной медицины в силу специфики данного состояния ограничена.

Вокруг этой темы неизменно бушуют страсти, связанные с мнениями различных специалистов о необходимости тех или других подходов. Более того, как ни парадоксально, особую проблему в оценке эффективности лечения боли в спине составляет ее доброкачественность, в силу которой трудно проводить плацебоконтролируемые исследования: даже использование плацебо вызывает улучшение у значительной части больных, и выделить роль активного препарата в лечении той или иной формы боли в спине очень трудно. К тому же разброс мнений, касающихся механизмов развития боли, клинической структуры синдромов и их классификации, столь велик, что его не удастся уложить в прокрустово ложе консенсусов и клинических рекомендаций. Тем не менее анализ имеющихся исследований позволяет наметить некоторые единые аспекты, которые могут облегчить ведение больных в условиях рутинной клинической практики.

Важность проблемы боли в спине

Острота проблемы боли в спине определяется также высокой распространенностью и величиной экономических потерь [1, 2]. Ежегодно хотя бы один эпизод боли в спине возникает примерно у 1/3 населения, у 4–6 % он вызывает длительную утрату трудоспособности, а у 1 % трудоспособного населения – стойкую утрату трудоспособности. Это 2-я по частоте причина временной нетрудоспособности и 5-я по частоте причина госпитализации [3].

Особенно сложную медико-социальную проблему представляет хроническая боль в спине. К хроническим принято относить боли, сохраняющиеся более 3 мес, т.е. сверх обычного срока заживления тканей [4, 5], при этом боль может быть персистирующей или рецидивирующей [6]. Если ранее считалось, что в подавляющем большинстве случаев острая боль в спине регрессирует в течение нескольких недель, то современные эпидемиологические исследования показывают, что примерно у трети больных боль в спине сохраняется более года, а примерно у половины пациентов в течение года наблюдается рецидив боли [7]. Хроническая персистирующая боль или часто повторяющи-

еся кратковременные эпизоды боли в спине отмечают у 10 % населения, причем ее жертвами становятся люди наиболее трудоспособного возраста (30–50 лет), что предопределяет высокие прямые и не прямые затраты на лечение.

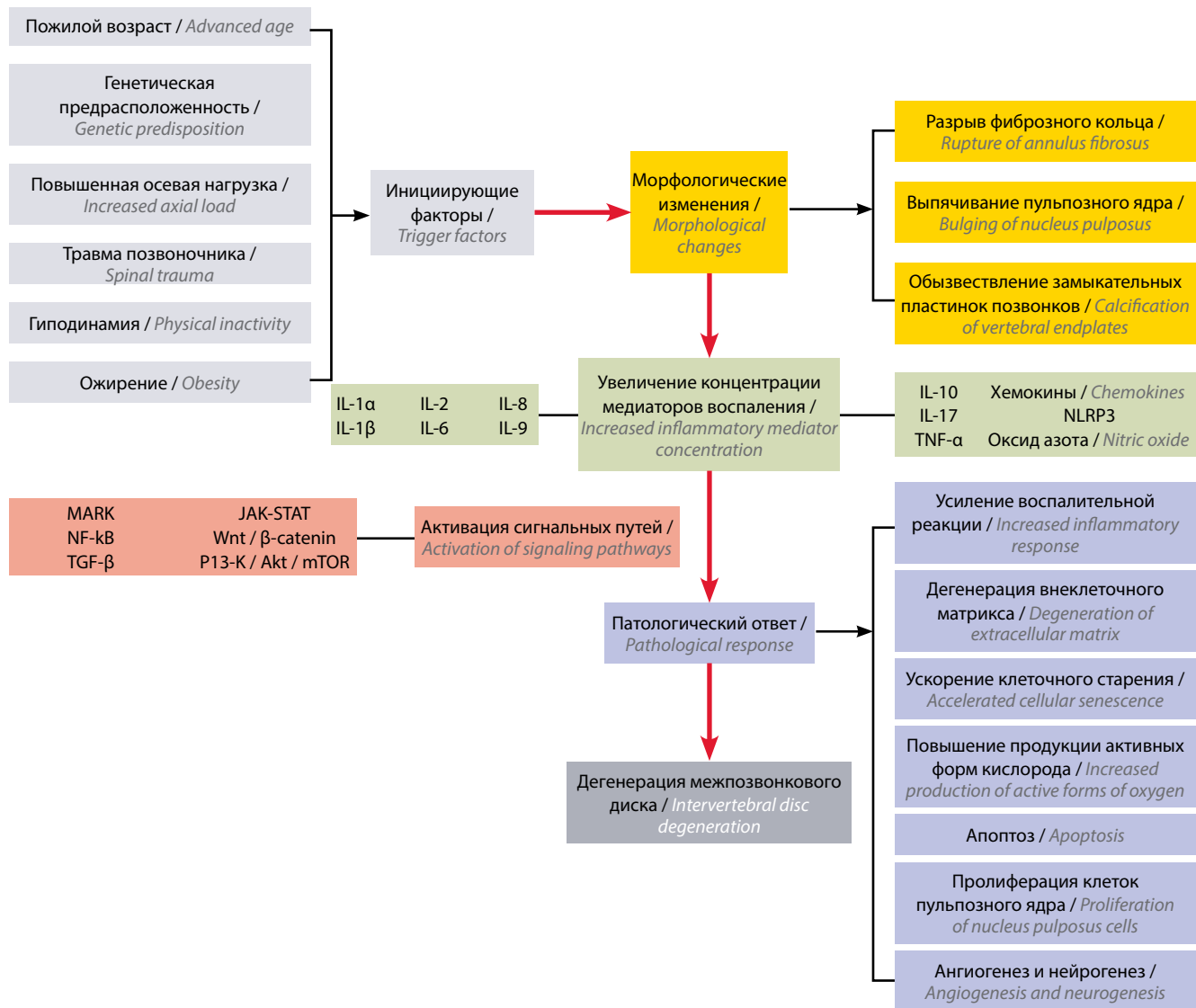
На протяжении десятилетий в отечественной клинической практике остеохондроз позвоночника рассматривался как универсальная причина острой и хронической боли. Между тем выявляемые с помощью спондилографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, включая грыжу диска, считавшиеся маркерами остеохондроза, плохо коррелируют с клинической картиной и нередко встречаются у лиц, не страдающих болью в спине [2, 8]. Таким образом, роль остеохондроза позвоночника в развитии боли в спине определяется тем, что это фоновый процесс, который может считаться лишь одной из предпосылок развития боли в спине, но не ее непосредственной причиной.

В соответствии с современными представлениями данное состояние рассматривается как сложный гетерогенный каскадный процесс, отправной точкой которого являются дегенеративные изменения в межпозвонковых дисках, возникающие вследствие повторных травм, избыточной статической или динамической нагрузки, наследственной предрасположенности и некоторых других факторов [2, 3, 6, 9]. В силу неоднозначного понимания термина «остеохондроз позвоночника» предлагается дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника обозначать термином «дегенеративная межпозвонковая дископатия или вертебропатия» [2]. В силу полиморфности причин и невозможности в большинстве случаев подтвердить их роль у данного конкретного больного предлагают добавлять к названию заболевания термин «идиопатическая» («идиопатическая дегенеративная межпозвонковая дископатия»).

На разных этапах дегенеративного процесса в позвоночнике ведущую роль в развитии болевого синдрома играют факторы, связанные с дископатией, – грыжа диска, нестабильность или блокада позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), артроз межпозвонковых (фасеточных) суставов, стеноз позвоночного канала. В каждом из этих случаев болевой синдром имеет клиническое своеобразие, различную временную динамику, прогноз и требует особого подхода к лечению (см. рисунок).

Грыжа межпозвонкового диска и боль в спине

С выпячиванием межпозвонкового диска связаны примерно 30 % случаев боли в спине. Это основная



Патогенез дегенеративных изменений позвоночника [10]
Pathogenesis of degenerative spine changes [10]

причина подострой и хронической боли в спине у лиц молодого возраста (30–50 лет). В большинстве случаев поражаются 2 последних диска: L5–S1 и L4–L5, реже L3–L4. Для характеристики степени выпячивания диска используют термины «грыжа», «протрузия», «пролапс», в которые разные авторы вкладывают неодинаковый смысл. Некоторые авторы применяют их практически как синонимы. Другие предлагают использовать термин «протрузия» для обозначения начальной стадии выпячивания диска, когда пульпозное ядро еще не прорвало наружные слои фиброзного кольца, термин «грыжа» — только в том случае, когда пульпозное ядро или его фрагменты прорвали наружные слои фиброзного кольца, а термин «пролапс» — для обозначения выпадения грыжевого материала, утратившего связь с диском, в позвоночный канал. Третьи авторы предлагают выделять интрузии, при которых наружные слои фиб-

розного кольца остаются интактными, и экструзии, при которых грыжевой материал прорывается через наружные слои фиброзного кольца и заднюю продольную связку в позвоночный канал [9].

Во избежание путаницы представляется целесообразным использовать термин «грыжа диска» для обозначения любого фокального выпячивания диска за линию, соединяющую края соседних позвонков, которое превышает физиологические пределы (в норме не более 3 мм).

Начальные фазы формирования грыжи диска сопровождаются локальной и рефлекторной болью, нередко иррадиирующей в крестцово-подвздошное сочленение, крестец, копчик, мошонку или промежность. Для более поздней фазы характерна корешковая боль. Следует особо отметить, что причиной острого и, что особенно важно, хронического дискогенного болевого

синдрома может служить не только грыжа диска, но и вклинение фрагмента ядра диска в радиальную трещину фиброзного кольца с перерастяжением наружных слоев кольца без существенного выпячивания всего диска кзади.

Если дискогенная боль не сопровождается поражением корешка, то для нее может быть характерен ряд признаков. Боль максимально выражена в пояснице, но обычно распространяется также в ягодицу и бедро. Она может быть постоянной или перемежающейся и обычно усиливается при сгибании и сидении, при разгибании она может как усиливаться, так и ослабляться. Во время выполнения упражнений на разгибание можно отметить феномен «централизации» боли, которая ослабляется в ноге, но усиливается в поясничной области. Многие больные отмечают, что медленно ходить им комфортнее, нежели стоять, а стоять легче, чем сидеть. Кроме того, боль нередко усиливается при натуживании, кашле и чихании, надавливании на яремные вены. В покое боль обычно ослабевает, особенно если больной лежит на здоровом боку, согнув больную ногу в коленном и тазобедренном суставах.

При осмотре спина часто бывает фиксирована в слегка согнутом положении, наклон кпереди и в больную сторону ограничен, отмечается выраженное напряжение паравертебральных мышц, уменьшающееся в положении лежа, часто выявляется сколиоз, усиливающийся при наклоне кпереди, но пропадающий в положении лежа; при боковой грыже сколиоз направлен в здоровую сторону, при парамедианной — в больную. Боль при грыже диска часто сопровождается формированием на периферии (в мышцах ягодицы, бедра, голени) болезненных и триггерных точек, которые могут играть самостоятельную роль в поддержании болевого синдрома.

Подтвердить наличие грыжи диска и уточнить ее степень можно с помощью нейровизуализационных методов (КТ, МРТ, миелография). Вместе с тем следует подчеркнуть, что диагностика грыжи диска как причины болевого или корешкового синдрома возможна лишь в том случае, когда клиническая картина соответствует уровню и степени выпячивания диска. Обычно выпячивание диска считается клинически значимым, если превышает 25 % переднезаднего диаметра позвоночного канала (примерно 10 мм). Наиболее точная диагностика дискогенного характера боли возможна при дискографии, проводимой под флуороскопическим или ультразвуковым контролем, — стимуляция пораженного диска должна индуцировать боль с характерной для данного пациента иррадиацией. Однако этот метод сложен, и его применение редко бывает оправданным в клинической практике.

Наиболее сложная задача — диагностировать внутренний разрыв диска с внедрением пульпозного ядра в трещину фиброзного кольца. Его не удастся выявить при миелографии, а также на аксиальных изображе-

ниях диска, получаемых с помощью КТ или МРТ, а удастся обнаружить лишь на сагиттальных Т2-взвешенных МР-изображениях. В этих случаях можно отметить зону высокой интенсивности сигнала в проекции фиброзного кольца или изменения концевых пластинок, однако окончательно подтвердить диагноз можно лишь с помощью КТ-дискографии [8].

Дискогенные болевые синдромы обычно вызываются задними грыжами, прорывающимися заднюю половину фиброзного кольца и заднюю продольную связку. Передние (переднебоковые) грыжи, располагающиеся за пределами передней полуокружности тел позвонков, отслаивающих или прорывающих переднюю продольную связку, редко бывают причинами болевого синдрома.

Для количественной характеристики грыжи диска может быть использована следующая схема:

- I степень — небольшое выпячивание фиброзного кольца без смещения задней продольной связки;
- II степень — средних размеров выпячивание фиброзного кольца, занимающее 2/3 переднего эпидурального и субдурального пространства;
- III степень — крупная грыжа диска, смещающая спинной мозг кзади;
- IV степень — массивная грыжа, сдавливающая спинной мозг.

Корреляции между выраженностью, характером болевого синдрома и степенью грыжи диска часто не выявляется, тем не менее по мере развития грыжи диска нередко наблюдается закономерная эволюция клинической картины, которая может отражать изменение состояния диска.

Болезненная дисфункция ПДС

Дегенерация диска может приводить не только к грыже, но и к равномерному диффузному выпячиванию диска, снижению его высоты и изменению взаиморасположения основных элементов ПДС. Это может быть причиной нестабильности или патологической фиксации сегмента, приводящей к хроническому болевому синдрому. Причиной нестабильности может быть также спондилолистез и другие заболевания позвоночника.

Нестабильность ПДС приводит к избыточной нагрузке на фасеточные суставы и мышцы. Боль, связанная с ней, обычно двусторонняя, усиливается при длительном пребывании в одном положении, при наклонах, поднятии тяжести, длительном сидении и облегчается в покое. Ее развитию способствуют усиленный поясничный лордоз, ожирение, слабость мышц живота. Движения в позвоночнике обычно не ограничены, но болезненны (особенно разгибание). Поясничная боль иногда иррадирует в крестцово-подвздошное сочленение и крыло подвздошной кости, но не в ягодицу или бедро. При положительном симптоме Ласега возникают двусторонние умеренные боли в пояснице.

Часто выявляются болезненные точки в мышцах. Диагноз может быть подтвержден с помощью функциональной рентгенографии позвоночника [7].

Артроз межпозвонковых (фасеточных) суставов

Артроз межпозвонковых (фасеточных) суставов (спондилоартроз) является причиной боли в спине примерно в 20 % случаев. У пожилых (в возрасте старше 65 лет) спондилоартроз — самая частая причина хронической боли в спине, на долю которой приходится до 40 % случаев. Спондилоартроз может возникать:

- в результате перегрузки задних отделов ПДС (например, в связи с нарушением статики позвоночника);
- при распространенном остеоартрозе, поражающем суставы позвоночника и конечностей;
- вследствие дегенерации и уменьшения высоты диска, что приводит к изменению взаимоотношений суставных отростков и может сопровождаться функциональной блокадой суставов, подвывихом суставов с ущемлением суставной капсулы, воспалением суставных тканей.

Клинически спондилоартроз проявляется двусторонней болью, которая, в отличие от дискогенной, обычно локализуется паравертебрально, а не по средней линии. Боль максимально выражена в пояснице, но нередко иррадирует в крестцово-подвздошное сочленение, ягодицу, бедро. Возможно и более дистальное распространение боли — вплоть до стопы (псевдорadicулопатия). Как правило, боль носит интермиттирующий характер и усиливается при длительном стоянии и разгибании, особенно при одновременной ротации (хотя это не абсолютный признак!), но уменьшается или, по крайней мере, не усиливается при наклоне вперед, сидении и ходьбе, а также в положении лежа на спине. По утрам больные могут испытывать преходящую скованность. Тем не менее патогномоничных симптомов поражения фасеточных суставов нет.

Рентгенография при спондилоартрозе выявляет сужение межсуставных щелей, субхондральный склероз, деформацию и гипертрофию суставных фасеток вследствие костно-хрящевых разрастаний, но нередко подобные изменения не сопровождаются какой-либо симптоматикой. Поэтому наиболее достоверный признак — уменьшение боли при двусторонней блокаде межпозвонковых суставов или иннервирующих их медиальных волокон дорсальных ветвей спинномозговых нервов местным анестетиком.

Синдром крестцово-подвздошного сочленения

Синдром крестцово-подвздошного сочленения проявляется болью в области сочленения, иррадирующей в пах, большой вертел. При осмотре можно выявить болезненность в области сочленения при паль-

пации, боковом давлении на таз, отведении бедра против сопротивления, переразгибании или наружной ротации бедра. Боль усиливается при ходьбе, наклонах, длительном пребывании в положении сидя или стоя. Ее развитию способствуют укорочение ноги, травмы, беременность. По некоторым данным, синдром крестцово-подвздошного сочленения выявляется примерно в 15 % случаев хронической боли в спине. Но в то же время следует учитывать, что нередко сочленение служит проекцией отраженных болей при грыже диска (особенно при компрессии корешка S1—псевдорadicулопатия). Наиболее значимый диагностический тест, позволяющий связать боль в спине с патологией сочленения, — исчезновение боли после блокады сочленения, проводимой под флуороскопическим контролем. Необходимо обязательно исключать у пациентов молодого и среднего возраста истинный сакроилеит, который сопровождается характерными рентгенологическими изменениями и является одним из основных признаков анкилозирующего спондилита и других спондилоартритов (реактивного, псориатического, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника и т.д.). Для уточнения активного сакроилеита необходимо выявить признаки воспалительной боли в спине по критериям ASAS 2009 г. и выполнить специфические клинические тесты, например Куше-левского.

Рadicулопатии

Хотя термин «радикулит» глубоко укоренился в бытовом сознании населения практически как синоним боли в спине, на практике корешковый синдром является лишь в 10 % случаев боли в спине [9]. Его самая частая причина — грыжа межпозвонкового диска, но он может быть также связан со стенозом межпозвонкового отверстия или позвоночного канала.

При radicулопатиях боль преимущественно ощущается в конечности и иррадирует в дистальную часть зоны иннервации соответствующего корешка. Боль, ограничивающаяся областью спины, исключает корешковое поражение. На практике нередко затруднения при дифференциальной диагностике корешкового синдрома, сопровождающегося невропатической болью и рефлекторной люмбаишиалгией (псевдорadicулопатией) с доминирующей ноцицептивной (ноципластической) болью. Их сравнительная характеристика дана в табл. 1.

Считается, что симптомы натяжения (прежде всего симптом Ласега) неспецифичны для корешкового поражения, но пригодны для оценки тяжести и динамики вертеброгенного болевого синдрома. Тем не менее воспроизведение при приеме Ласега типичного для пациента паттерна боли (включая дистальную иррадиацию при дорсифлексии стопы) с довольно высокой вероятностью свидетельствует в пользу radicулопатии.

Таблица 1. Сравнительная характеристика корешкового синдрома и рефлекторной люмбоишалгии

Table 1. Comparative profiles of radicular syndrome and reflexive lumboischialgia

Признаки Signs	Корешковый синдром Radicular syndrome	Рефлекторная люмбоишалгия (псевдорadicулопатия) Reflexive lumboischialgia (pseudoradiculopathy)
Характер боли Character of pain	Интенсивная пароксизмальная (стреляющая или пронизывающая) Intense paroxysmal pain (shooting or piercing)	Постоянная ноющая, часто глубинная Constant nagging, often deep pain
Локализация боли localization of pain	Часто односторонняя, имеет четкие границы, иррадирует по дерматому, обычно в его дистальную часть; может «метаться» по конечности Pain often unilateral, with sharp edges, irradiating in the dermatome, usually in its distal part, may leap about in the limb	Часто двусторонняя, диффузная, не имеет четких границ, иррадирует по миотому или склеротому, максимально выражена в области ягодиц и бедер, но иногда опускается и ниже колена; установившаяся боль редко меняет локализацию, но может варьировать по интенсивности Pain often bilateral, diffuse, without sharp edges, irradiating in the myotome or sclerotome, most pronounced in the buttocks and hips but sometimes also reaching below knees. Once pain has set in, its localization seldom changes but it may vary in intensity
Симптомы натяжения Symptoms of tension	Выражены Pronounced	Могут присутствовать May be present
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Снижены или выпадают в зоне иннервации корешка* Reduced or lost in the root innervation area*	Обычно сохранены Usually preserved
Снижение чувствительности, парестезии Reduced sensitivity, paresthesias	В зоне иннервации корешка* In the root innervation area*	Отсутствуют None
Слабость и атрофия мышц Muscle weakness and atrophy	В зоне иннервации корешка* In the root innervation area*	Отсутствуют None
Возможные причины Possible causes	Грыжа диска Disc herniation Артроз фасеточных суставов Facet joint arthrosis Гипертрофия желтой связки Yellow ligament hypertrophy Остеофиты Osteophytes	Функциональная блокада или нестабильность ПДС Functional blockage or instability of SMS Артроз фасеточных суставов Facet joint arthrosis Миофасциальный синдром Myofascial syndrome Грыжа диска Disc herniation

*Признаки не являются облигатными.

*These signs are not obligate.

Примечание. ПДС — позвоночно-двигательный сегмент.

Note. SMS — spinal motion segment.

При грыже диска поражение корешка может быть следствием механического сдавления, ишемии, отека, воспаления, демиелинизации и аксональной дегенерации.

У пожилых радикулопатия часто бывает результатом сдавления корешка не грыжей диска, а суставной фасеткой (при артропатии межпозвонковых суставов), остеофитом или гипертрофированной желтой связкой. В этом случае боль нарастает медленно, постепенно приобретая корешковую иррадиацию (ягодица — бедро — голень — стопа), усиливается при стоянии и ходьбе, но в отличие от грыжи диска облегчается при сидении; при наклоне туловища вперед боль в ноге постепенно

проходит; симптом Ласега чаще отрицательный. Часто наблюдаются парестезии, реже — снижение чувствительности или мышечная слабость. Кроме того, у пожилых в силу возрастного изменения биомеханики позвоночника выпячивание диска чаще происходит на уровне L3—L4, что вызывает радикулопатию L4 с проекцией боли в область коленного сустава (еще один вариант псевдорadicулопатии).

Стеноз позвоночного канала

Стеноз позвоночного канала может быть врожденным, приобретенным или комбинированным. Приобретенный стеноз бывает следствием спондилолистеза,

грыжи межпозвонковых дисков, образования задних остеофитов, гипертрофии связок, спондилоартроза с гипертрофией суставных фасеток, травмы позвоночника, гипертрофии и оссификации задней продольной связки.

Стеноз позвоночного канала на грудном и поясничном уровнях диагностируют, если переднезадний диаметр позвоночного канала менее 12 мм либо площадь канала менее 100 мм². Стеноз поясничного отдела позвоночного канала приводит к компрессии корешков конского хвоста и питающих его сосудов. Его основное клиническое проявление — нейрогенная (каудогенная) перемежающаяся хромота.

Спондилолиз и спондилолистез

Спондилолиз — щель в задней части дужки позвонка (чаще всего L5), приводящая к расхождению верхних и нижних суставных отростков. Как правило, это результат врожденной слабости дужки, но раскалывается она обычно лишь к 6 годам. Данный дефект встречается у 5–7 % людей и очень редко проявляется клинически, чаще у молодых спортсменов, которым приходится переразгибать спину (например, у гимнастов или борцов).

Спондилолистез — смещение позвонка кпереди по отношению к смежному позвонку — выявляется у 2–3 % людей. Спондилолистез может иметь врожденный характер, возникать в связи с травмой или заболеваниями костной ткани. В молодом возрасте спондилолистез чаще обусловлен спондилолизом и наблюдается на уровне L5–S1. В пожилом возрасте спондилолистез чаще возникает на фоне дегенерации фасеточных суставов (как правило, на уровне L4–L5) и обычно приводит к стенозу позвоночного канала [8].

Функциональные болевые синдромы

Хроническая боль в спине редко имеет чисто психогенный характер. Чаще она возникает на фоне иного психогенного расстройства (тревно-фобического, ипохондрического синдромов, депрессии, истерии и т.д.), является выражением патологического болевого поведения (например, кинезиофобии) и потенцирует проявления вертеброгенной патологии, способствуя хронизации болевого синдрома. Опорными диагностическими признаками психогенной боли в спине могут служить:

- несоответствие зоны боли традиционной топографии вертеброневрологических синдромов;
- течение болевого синдрома, определяемое колебаниями психологического состояния больного;
- необычная локализация неврологических симптомов (например, слабость или онемение ощущается не в характерных зонах иннервации, а во всей конечности);
- болезненность, носящая поверхностный характер (болезненны кожные покровы);

— несоответствие между выраженностью болевого синдрома и отсутствием ограничения подвижности (пациент не способен поднять ногу выше нескольких градусов, однако может в этом положении полностью выпрямить больную ногу).

В одних случаях психогенная боль возникает в отсутствие каких бы то ни было объективных симптомов (психалгия), в других она связана с мышечным напряжением. Такие больные обычно напряжены, беспокойны, их боль имеет немеханический характер и часто усиливается в покое после напряженной деятельности. Поначалу они хорошо реагируют на мануальную терапию, физиотерапевтические процедуры или любое новое лечение, но этот эффект часто бывает временным. При осмотре можно выявить диффузное напряжение и болезненность мышц. Наличие признаков психогенной боли не всегда исключает реальное физическое заболевание (например, грыжу диска), так как органические и психогенные факторы могут сочетаться.

Диагноз

Можно выделить 2 основных этапа диагностики боли в спине. На первом этапе следует исключить заболевания, требующие специфической терапии, в частности опухоли, инфекционные и иммуновоспалительные поражения позвоночника (спондилоартриты), остеопороз и др.

Признаки, указывающие на необходимость особенно тщательного обследования пациента с целью выявления заболевания, требующего специфической терапии («красные флажки»):

- начало стойкой боли в спине — в возрасте до 15 и после 50 лет;
- немеханический характер боли (не уменьшается в покое, в положении лежа или в определенных позах, в ночное время);
- постепенное нарастание боли;
- указание в анамнезе на злокачественное новообразование;
- указание на возможность снижения иммунитета и склонность к повторным инфекциям;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела или других системных проявлений;
- длительная скованность по утрам;
- признаки поражения спинного мозга или конского хвоста (параличи, обширные зоны нарушения чувствительности, тазовые нарушения);
- изменения в анализах крови, мочи или других лабораторных тестах.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на возраст начала и продолжительность заболевания, характер боли и факторы, ее спровоцировавшие, локализацию и иррадиацию боли, признаки соматических заболеваний. Начало боли в спине в пожилом возрасте требует исключения онкологических заболеваний

и остеопороза. Острые или подострые боли, возникшие после подъема тяжести или непривычной нагрузки, могут быть вызваны грыжей диска, растяжением мягких тканей, переломом позвонка. Рецидивирующие эпизоды острой боли характерны для грыжи диска. Постепенно нарастающий болевой синдром — возможный признак опухоли или спондилита. Усиление боли и корешковой иррадиации при наклонах, кашле, натуживании указывает на компрессию корешка. Боль, усиливающаяся при разгибании и уменьшающаяся при сгибании, — возможный признак спондилолистеза, артроза фасеточных суставов или стеноза позвоночного канала. Особо пристальное внимание должны привлекать случаи немеханической боли, которая может быть проявлением заболеваний брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, спондилита, эпидурита, опухоли или спондилоартрита. Важно обратить внимание на признаки инфекции и состояние тех органов, опухоли которых часто дают метастазы в позвоночник (молочная железа, легкие, предстательная железа, почки, толстый кишечник, мочевой пузырь).

Вертебрологический осмотр начинают с оценки походки, затем его проводят в положении стоя и лежа. Важно выявить аномалии развития, асимметрию скелета (например, укорочение одной ноги), особенности осанки, выраженность физиологических изгибов позвоночника (шейного и поясничного лордозов, грудного кифоза), сколиоз, оценить объем движений в позвоночнике (сгибание, разгибание, наклоны в стороны, ротация) и крупных суставах (крестцово-подвздошном, тазобедренном, коленном). Ограничение сгибания характерно для грыжи диска, боль при разгибании указывает на вовлечение фасеточных суставов. При осмотре позвоночника нужно обращать внимание на параспинальные образования, локальное повышение кожной температуры, локальную болезненность, напряжение паравертебральных мышц. Следует пальпаторно исследовать линию остистых отростков, места проекции межпозвонковых и реберно-позвоночных суставов, крестцово-подвздошные сочленения. Выраженная локальная болезненность остистых отростков при перкуссии может указывать на опухоль, остеомиелит, эпидуральный абсцесс или грыжу диска. Важно выявить локализацию болезненных и триггерных точек, болезненных мышечных уплотнений, локальных изменений подкожных или сухожильно-периостальных тканей.

В табл. 2 суммированы клинические особенности основных вариантов боли в спине, но следует помнить, что указанные отличия не носят абсолютного характера.

При интерпретации данных КТ и МРТ важно учитывать, что по меньшей мере у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли в спине, эти методы исследования выявляют дегенеративные изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, нередко на несколь-

ких уровнях. Таким образом, обнаружение грыжи диска, проявлений спондилеза и стеноза позвоночного канала еще не означает, что именно они ответственны за имеющиеся у больного неврологические расстройства. Обязательное условие диагностики того или иного варианта вертеброневрологической патологии — соответствие клинических и параклинических данных. В частности, с радикулопатией четко коррелирует лишь экструзия диска, под которой понимают крайнюю степень его выпячивания, когда длина выпячивания превышает ширину его основания, либо отсутствует связь между выпячиванием и основным веществом диска [8].

По показаниям проводят визуализацию грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, экскреторную урографию, ректороманоскопию. Комплекс обследования может включать также клинический анализ крови и общий анализ мочи, определение содержания глюкозы, электролитов, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, мочевой кислоты, иммуноэлектрофорез белков сыворотки (для исключения миеломной болезни). У мужчин проводят тест на простатспецифический антиген.

Лечение острой боли в спине

При неосложненной острой люмбагии и неко-решковой люмбоишиалгии следует ожидать значительного уменьшения боли в течение 2–4 нед. В ряде контролируемых исследований показано, что постельный режим не только не ускоряет восстановление, но, наоборот, может способствовать хронизации болевого синдрома. Поэтому при умеренной боли необходимости в постельном режиме нет, а при интенсивной боли его следует максимально ограничить (до 1–3 дней). По мере того как боль становится переносимой, режим расширяют, но рекомендуют на определенное время несколько ограничить физическую активность (в частности, избегать поднятия тяжестей и длительного сидения). Больного следует научить, как правильно двигаться, не увеличивая нагрузку на позвоночник. Раннее возвращение к привычному для больного уровню двигательной активности способствует более быстрому купированию боли и предупреждает ее хронизацию [1–3].

Адекватное медикаментозное купирование боли не только облегчает состояние в данный момент, но также позволяет быстрее вернуться к привычному для пациента уровню повседневной активности, что в большинстве случаев имеет критическое значение для разрешения обострения [9]. Для облегчения боли применяют анальгетики (от парацетамола до трамадола и других наркотических средств) и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) внутрь, ректально или внутримышечно. Анальгезирующие средства обычно достаточно назначить коротким курсом. В первые дни лечения предпочтительнее принимать анальгетики по часам, не дожидаясь усиления боли.

Таблица 2. Клиническая характеристика основных вертеброневрологических синдромов

Table 2. Clinical profile of the main vertebral neurological syndromes

Вертеброневрологический синдром Vertebral neurological syndrome	Основные клинические признаки Main clinical signs
Грыжа межпозвонкового диска без компрессии корешка Herniated intervertebral disc without root compression	Боль в спине сильнее боли в ноге Back pain stronger than leg pain Постоянная или перемежающаяся боль Constant or intermittent pain Усиление боли при сгибании спины Pain intensifies upon flexion of the back Улучшение/ухудшение боли при разгибании Pain improves/worsens upon extension
Артроз фасеточных суставов (фасеточный синдром) Facet joint arthrosis (facet syndrome)	Боль в спине сильнее боли в ноге Back pain stronger than leg pain Перемежающаяся боль Intermittent pain Усиление боли при разгибании Pain intensifies upon extension При сгибании боль не изменяется или ослабляется Pain does not change or weakens upon flexion
Радиклопатия вследствие грыжи диска или стеноза межпозвонкового отверстия Radiculopathy due to disc herniation or intervertebral foraminal stenosis	Боль в ноге более выражена, чем боль в спине Leg pain more pronounced than back pain Боль усиливается при движении в спине или в определенной позе Pain intensifies when moving the back or in a certain posture Боль не проходит при движении или изменении положения тела Pain does not recede when moving or changing body position Симптомы сдавления/ирритации корешка Symptoms of root compression/irritation
Стеноз позвоночного канала Spinal canal stenosis	Боль и онемение в ногах Symptoms of leg pain and numbness Перемежающаяся кратковременная боль Brief intermittent pain Усиление боли при ходьбе Pain intensifies when walking Улучшение боли при наклоне Pain improves when bending Симптомы поражения нескольких корешков Symptoms of multiple roots affected

Лечение хронической боли в спине

Универсально эффективных методов лечения хронической боли в спине не существует. НПВП, миорелаксанты, лечебные блокады, способствующие купированию острой боли в спине, при хронической боли оказываются малоэффективными и показаны лишь при обострениях (табл. 3).

При лечении хронической боли подход должен быть максимально индивидуализирован. Важно исключить серьезные причины болей (опухоли, инфекции, остеопороз), при их отсутствии — выявить максимальное количество факторов, способствующих хронизации боли: вертеброгенных, периферических (нейродистрофические изменения мышц и соединительнотканых структур), ноципластических, психологических, соматических [7].

Основная цель лечения при хронической боли — постепенное увеличение двигательной активности. Лечение должно в первую очередь включать преимущественно немедикаментозные методы: мероприятия

по снижению массы тела, лечебную гимнастику, массаж. Следует не только укрепить мышцы спины и брюшного пресса, что обеспечивает правильное распределение нагрузки на позвоночник, но и научить больного избегать провоцирующих движений, изменить его двигательный стереотип, провести коррекцию осанки.

На практике широко применяют мануальную терапию, физиотерапевтические и рефлексотерапевтические методы. Хотя эти методы способны привести к краткосрочному улучшению, их долгосрочная эффективность остается под вопросом, поскольку ее не удастся доказать в контролируемых испытаниях. Решающее значение часто имеет коррекция сопутствующих аффективных нарушений. При неэффективности консервативного лечения и выраженном нарушении ходьбы показано оперативное вмешательство, которое приводит к полному регрессу симптомов у большинства больных.

Низкая эффективность терапии хронической боли во многом объясняется недифференцированным

Таблица 3. Оценка эффективности терапии острой и хронической боли в спине с позиций доказательной медицины [4]

Table 3. Therapy efficacy assessment for acute and chronic back pain in terms of evidence-based medicine [4]

Методы лечения Methods of treatment	Оценка Assessment	
	Острая боль Acute pain	Хроническая боль Chronic pain
Нестероидные противовоспалительные средства Non-steroidal anti-inflammatory drugs	+	±
Миорелаксанты Myorelaxants	+	±
Антидепрессанты Antidepressants	—	?
Постельный режим Bed rest	—	—
Физические упражнения Physical exercises	+	+
Массаж Massage	?	+
Мануальная терапия Manual therapy	±	±
Физиотерапия Physiotherapy	?	?
Вытяжение Traction	±	—
Блокады Blocks	+	±
Акупунктура Acupuncture	±	?

Примечание: (+) — положительное влияние, (±) — возможен кратковременный положительный эффект или данные противоречивы, (?) — отсутствуют надежные данные, (—) — положительный эффект отсутствует

Note: (+) — positive effect; (±) — short-term positive effect possible or contradictory data, (?) — no reliable data, (—) — no positive effect

подходом, не учитывающим ее непосредственные причины. Между тем при наличии стойкой дискогенной боли, нарушающей адаптацию, могут быть показаны манипуляции на диске (например, электротермоанулопластика) или оперативное лечение (передний спондилодез), при патологии фасеточных суставов — интраартикулярное введение стероидов или радиочастотная невротомиа. Однако инвазивность этих методов и возможность серьезных побочных действий заставляют искать новые возможности консервативной терапии хронической боли в спине.

Меры по предупреждению хронизации боли в спине:

- быстрое купирование острой боли;
- раннее возвращение к повседневной двигательной активности;

- проведение лечебной гимнастики, массажа, мануальной терапии, бальнеотерапии в подострый период;
- психотерапевтическая коррекция;
- оптимизация двигательного стереотипа (в том числе производственного), осанки, правильная организация рабочего места с учетом эргономических принципов;
- предотвращение длительной и/или чрезмерной физической нагрузки;
- применение симптоматических препаратов замедленного действия (хондропротекторов).

Один из важнейших факторов, предопределяющих тенденцию к хронизации боли в спине, — разрушение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы. Именно патология хряща вызывает стойкие биомеханические нарушения, которые способствуют низкоиммунному воспалению в ткани диска и постоянному возобновлению боли, а также провоцируют дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника, замыкая порочный круг [11]. В связи с этим оправданно применение препаратов, способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры (препаратов группы Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA), ранее в клинической практике часто называемых хондропротекторами). Препараты этой группы могут замедлить текущий дегенеративный процесс в позвоночнике, снизив активность внутридискового иммунного воспаления и катаболизма, и преодолеть тенденцию к хронизации боли в спине.

Опыт применения различных SYSADOA, например глюкозамина или Алфлутопа, при дегенеративных поражениях суставов конечностей (остеоартрите) показал, что они способствуют более быстрому купированию боли, предупреждению повторных обострений, восстановлению подвижности пораженных суставов и даже увеличению толщины суставного хряща [12, 13]. К сожалению, несмотря на большое число позитивных открытых исследований, проведено удивительно мало двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, которые бы подтверждали эффективность хондропротекторов при дегенеративных процессах в позвоночнике у больных с хронической вертеброгенной люмбагоишиалгией. Исключением является исследование, представленное ниже.

Алфлутоп представляет собой биоактивный концентрат из 4 видов мелких морских рыб, содержащий мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка [14].

Экспериментальные данные демонстрируют, что Алфлутоп способен угнетать активность гиалуронидазы и стимулировать биосинтез гиалуроновой кислоты — одного из основных компонентов хрящевой ткани

[10, 15]. В силу этого он может предотвращать разрушение макромолекулярной структуры основного вещества соединительной ткани, стимулировать процесс восстановления в хрящевой и околоуставных мягких тканях, вероятно, за счет усиления продукции соответствующих сигнальных биомолекул [16, 17]. Однако основным его действием (как и в случае других препаратов из данной группы) в настоящий момент считают медленное противовоспалительное действие за счет выравнивания баланса про- и противовоспалительных цитокинов [18]. Существенным компонентом лечебного действия препарата может быть также непосредственный анальгезирующий эффект [19, 20].

Преимущество лечебного действия препарата Алфлутоп перед плацебо достигло статистически значимого уровня в течение 3 мес после завершения курса лечения. С другой стороны, более высокая эффективность паравертебрального введения препарата отмечена лишь спустя 2 нед после завершения курса лечения, тогда как через 3 мес его эффективность при внутримышечном и паравертебральном введении значимо не различалась. У пациентов с клиническими признаками фасеточного синдрома лечебный эффект был наиболее быстрым и значительным, пациенты с радикулопатиями и стенозом позвоночного канала на уровне поясничного отдела позвоночника оказались более резистентными к действию препарата, что объясняется решающей невропатической природой боли при этих состояниях.

Алфлутоп оказался наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения. Таким образом, исследование показало, что, чем раньше начинается лечение данным препаратом у пациента с вертеброгенной люмбоишиалгией, тем на более значительный результат можно рассчитывать. По-видимому, это может объясняться большей струк-

турной сохранностью хрящевой ткани и, соответственно, большей сохранностью хондроцитов, являющихся основной мишенью для действия SYSADOA. Из 35 пациентов у 11 в течение 2 лет регулярно (не менее 2 раз в год) проводились курсы внутримышечного введения препарата Алфлутоп (1-я группа), у 14 препарат применялся нерегулярно (2-я группа), а у 10 Алфлутоп и другие хондропротекторы не применялись совсем (3-я группа). В первой группе к концу 2-летнего периода наблюдения среднее число обострений было статистически значимо ниже, чем во второй и третьей группах [5]. В данном исследовании было показано, что препарат может вводиться как внутримышечно (по 1 мл в течение 20 дней), так и паравертебрально (по 1 мл в 2–4 точки на уровне 2 смежных сегментов 2 раза в неделю, всего 4–6 раз), при этом паравертебральное введение целесообразно при необходимости получения более быстрого эффекта и может быть в последующем дополнено внутримышечным введением препарата.

Побочные эффекты при применении лекарственного препарата Алфлутоп (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще, чем при введении плацебо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Закключение

Таким образом, хроническую боль в спине можно представить как гетерогенное состояние, которое может быть связано с различными аспектами патологии ПДС, участвующими в формировании дегенеративного каскада как механического, так и воспалительного характера. Главным фактором, способствующим стойкому регрессу, может быть восстановление подвижности ПДС. Именно в этом процессе может участвовать Алфлутоп, относящийся к препаратам с медленным противовоспалительным (антицитокиновым) действием.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Богачева Л.А. Дорсалгия — неспецифическая боль в спине: учебное пособие. М.: КНОРУС, 2016. Bogacheva L.A. Dorsalgia — nonspecific back pain: a textbook. Moscow: KNORUS, 2016. (In Russ.).
2. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Медицинская литература, 2010. Veselovskiy V.P. Practical vertebroneurology and manual therapy. Medical literature, 2010. (In Russ.).
3. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медпресс, 1999. С. 217–83. Voznesenskaya T.G. Back and limb pain. In: Pain syndromes in neurological practice. Edited by A.M. Vein. Moscow: Medpress, 1999. P. 217–83. (In Russ.).
4. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: Медпресс инфо, 2020. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. Moscow: Medpress info, 2020. (In Russ.).
5. Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum 2015;17(2):75–8. Levin O.S. How to prevent chronological pain in the spine: the role of chondroprotectors. Consilium medicum 2015;17(2):75–8. (In Russ.).
6. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2003. Popelyansky Ya.Yu., Shtulman D.R. Pain in the neck, back and extremities. Diseases of the nervous system. Moscow: Meditsina, 2003. (In Russ.).
7. Hall H., Richmond H., Copsey B. et al. Physiotherapist-delivered cognitive-behavioral interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. Disabil Rehabil 2018;40(1):1–9. DOI: 10.1080/09638288.2016.1236155
8. Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. Ann Intern Med 2002;137(7):586–97. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010

9. Fritz J.M., Piva S.R. Physical impairment index: reability, validity and responsiveness patients with acute low back pain. *Spine* 2003; 28(11):1189–94. DOI: 10.1097/01.BRS.0000067270.50897.DB
10. Li Z., Yang H., Hai Y., Cheng Y. Regulatory Effect of Inflammatory Mediators in Intervertebral Disc Degeneration. *Mediators Inflamm* 2023;2023:6210885. DOI: 10.1155/2023/6210885
11. Krismer M., van Tulder M. Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Low back pain (chronic). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):77–91. DOI: 10.1016/j.berh.2006.08.004
12. Maigne R., Nieves W.L. Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin. CRC Press, 2005.
13. McCulloch J.A., Transfeldt E.E. Macnab's Backache. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
14. Гроппа Л.Г., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. *Клиническая ревматология* 1995;(3):20–2. Groppa L.G., Mynzatu I., Karasava M. et al. The effectiveness of alflutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya = Clinical Rheumatology* 1995;(3):20–2. (In Russ.).
15. Henrotin Y., Malaise M., Wittoek R. et al. Bio-optimized curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: A double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):179. DOI: 10.1186/s13075-019-1960-5
16. Sukhikh S., Babich O., Prosekov A. et al. Future of chondroprotectors in the treatment of degenerative processes of connective tissue. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(9):220. DOI: 10.3390/ph13090220
17. Shnayder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. et al. Molecular basic of pharmacotherapy of cytokine imbalance as a component of intervertebral disc degeneration treatment. *Int J Mol Sci* 2023;24(9):7692. DOI: 10.3390/ijms24097692
18. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. *Фарматека* 2006;122(4):80–4. Levin O.S., Olyunin D.Yu., Golubeva L.V. The effectiveness of alflutop in chronic vertebrogenic lumboishialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Farmateka = Farmateka* 2006;122(4):80–4. (In Russ.).
19. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. *Consilium medicum* 2004;6(8):547–54. Levin O.S. Diagnosis and treatment of neurological manifestations of osteochondrosis of the spine. *Consilium medicum* 2004;6(8):547–54. (In Russ.).
20. Левин О.С., Бадюкин В.В., Е.Е. Васенина. Препараты с медленным структурно-модифицирующим действием при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии: возможности паравертебрального введения. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2018. Levin O.S., Badokin V.V., Vasenina E.E. Drugs with a slow structural-modifying effect in chronic vertebrogenic lumboishialgia: the possibilities of paravertebral administration. Moscow: Publication of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2018. (In Russ.).

Вклад авторов

Равнозначный.

Authors' contribution

Equal.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Левин / O.S. Levin: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

Е.Е. Васенина / E.E. Vasenina: <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>

А.И. Небожин / A.I. Nebozhin: <https://orcid.org/0009-0007-0974-4777>

А.Ю. Никитина / A.Yu. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-5317-1052>

Конфликт интересов. Публикация статьи получила поддержку компании «БИОТЕХНОС», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Conflict of interest. The article was published with the support of the BIOTEKHNOS company, which did not influence the authors' own opinion in any way.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.08.2023. Принята в печать: 21.09.2023.

Article received: 23.08.2023. Accepted for publication: 21.09.2023