

Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли

Ахмеджанова Л.Т.¹, Баринов А.Н.², Леонтьева М.С.¹, Мандра Е.В.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра неврологии
и психотерапии Медицинской академии АО «Группа компаний «Медси», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А

Ведение пациентов с хронической тазовой болью (ХТБ) представляет собой серьезную проблему, решение которой заключается в комплексном междисциплинарном подходе. В статье изложены неврологические аспекты заболевания, включающие в себя скелетно-мышечные и неврогенные причины боли. Лечение пациентов должно быть направлено как на анатомическую причину боли, так и на коррекцию эмоциональных нарушений. Важными факторами являются разъяснительная работа и вовлечение пациента в программу лечения. При наличии ноцицептивного источника боли в виде миофасциальных или суставных болей лечение проводится в соответствии с общими рекомендациями по терапии скелетно-мышечных болей и включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов. Представлено собственное клиническое наблюдение, отражающее комплексный подход к лечению пациентки с ХТБ.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли; тазовая боль; миофасциальный болевой синдром; туннельные невропатии тазовой области; ацеклофенак; толперизон; габапентин.

Контакты: Луиза Талгатовна Ахмеджанова; luiziana78@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Леонтьева МС, Мандра ЕВ. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61

Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome

Akhmedzhanova L.T.¹, Barinov A.N.², Leontyeva M.S.¹, Mandra E.V.¹

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Department of Neurology and Psychotherapy, Medical Academy JSC Group of Companies "Medsi", Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia

The management of patients with chronic pelvic pain (CPP) is a serious problem, the solution of which is in the complex interdisciplinary approach. The article describes the neurological aspects of the disease, including musculoskeletal and neurogenic causes of pain. Treatment of patients should be aimed at both the anatomical cause of pain and the correction of emotional disorders. Education and patient involvement in the treatment program are important. In the presence of a nociceptive source of pain in the form of myofascial or joint pain, treatment is carried out in accordance with general recommendations for the treatment of musculoskeletal pain and includes non-steroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxants administration. We present our own clinical observation, which reflects a comprehensive approach to the treatment of a patient with CPP.

Keywords: chronic pelvic pain syndrome; pelvic pain; myofascial pain syndrome; tunnel neuropathies of the pelvic region; aceclofenac; tolperisone; gabapentin.

Contact: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; luiziana78@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Leontyeva MS, Mandra EV. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61

Хроническая тазовая боль (ХТБ) в настоящее время определяется как боль в области таза, которая длится свыше 6 мес и часто связана с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями, а также с симптомами, свидетельствующими о дисфункции нижних мочевыводящих путей, половых органов, кишечника, мышц тазового дна [1]. Каждый пациент с ХТБ — это своеобразная личная трагедия, грустная история страданий, снижения качества жизни, большие расходы

на обследование и лечение, нередко необоснованное и неэффективное.

Распространенность ХТБ среди женщин составляет около 26% [2, 3]. Показана связь ХТБ с синдромом хронической усталости, посттравматическим стрессовым расстройством, депрессией, нарушением сна [3]. Медико-социальная значимость синдрома ХТБ (СХТБ) крайне велика. Так, женщины с СХТБ, в сравнении с женщинами без этого синдрома, принимают в три раза больше ле-

карств, в четыре раза чаще подвергаются гинекологическим операциям и в пять раз чаще — гистерэктомии. Также у женщин с СХТБ в 50% случаев отмечалась умеренная и высокая тревога и в 25% случаев — умеренная и тяжелая депрессия [3]. Пациенты с СХТБ и депрессией испытывают более интенсивную боль и сообщают о значительно более низком качестве жизни в сравнении с пациентами с СХТБ без депрессии. Наличие эмоциональных нарушений сопровождается более значительным снижением трудоспособности, социальной активности и качества жизни пациентов. В метаанализе, направленном на изучение психосоциальных факторов у мужчин с хроническим простатитом и ХТБ, также показаны высокая распространенность психологических расстройств и высокий уровень катастрофизации [4]. Значительные эмоциональные нарушения в период обострения болевого синдрома регистрируются у 18% пациентов с СХТБ; почти 35% пациентов имеют в анамнезе суицидальные попытки или намерения [5].

СХТБ включает в себя широкий спектр заболеваний и состояний и представляет собой своеобразный «вызов» врачам многих специальностей. В настоящее время широко распространение получила классификация тазовой боли, разработанная первоначально для простатита/СХТБ (UPOINTS) [6]. Согласно данной классификации, тазовая боль может быть обусловлена урологическими (Urinary), психосоциальными (Psychosocial), органоспецифическими (Organ specific), инфекционными (Infection), неврологическими нарушениями (Neurologic), болезненностью скелетных мышц тазового дна (Tenderness of skeletal muscles) и сексуальными расстройствами (Sexual). Следуя данной классификации ХТБ, можно построить диагностический алгоритм, направленный на исключение всех возможных причин. Комплексное обследование должно включать: 1) урологическое (дневник мочеиспусканий, цистоскопия, ультразвуковое исследование, урофлоуметрия); 2) психологическое (на предмет наличия депрессии, негативных жизненных событий, значимых потерь); 3) гастроэнтерологическое; 4) колопроктологическое; 5) гинекологическое обследование; 6) исключение инфекционных заболеваний (бактериологическое исследование мочи, эякулята, влагалищных соскобов, кала); 7) неврологическое и нейроортопедическое (исследование состояния чувствительности сакральных рефлексов, мышечного тонуса и пальпация мышц тазового дна, передней брюшной стенки и ягодичных мышц); 8) сексологическое обследование.

Исходя из современной классификации боли, можно выделить три основные группы СХТБ.

1. *Ноцицептивная тазовая боль* — адекватная физиологическая реакция на болевые раздражители. Ноцицептивная тазовая боль включает в себя висцеральную боль при онкологических, инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевого пузыря, предстательной железы, мочеоточников и уретры, женских половых органов, кишечника и прямой кишки, эндометриозе, спаечном процессе и венозном застое в малом тазу, болезни Крона, геморрое и анальной трещине. Но на практике нередко тазовая боль обусловлена скелетно-мышечными причинами, такими как миофасциальный болевой синдром, тендиниты, энтезиты, бурситы, артриты (коксартрит, симфизит, сакроилиит, артрит крест-

цово-копчиковых сочленений), асептический некроз головки бедренной кости.

2. *Невропатическая тазовая боль* — боль, возникающая из-за прямого повреждения или болезни соматосенсорной системы. Причинами невропатической боли являются невропатии полового (ПН), бедренно-полового, подвздошно-пахового, пояснично-подвздошного, запирающего нервов, реже — радикулопатии нервных корешков T_{XII}, L_I, L_{II}, пояснично-крестцовая плексопатия.

3. *Ноципластическая боль* — боль, которая проявляется выраженным ноцицептивным ответом в отсутствие явного повреждающего фактора. Ноципластическая боль может сочетаться с ноцицептивной и/или невропатической болью (т. е. формально не является диагнозом исключения, однако для исключения причин висцеральной и невропатической боли требуется комплексное обследование). Диагноз «ноципластическая боль» позволяет в определенном смысле взять паузу перед установлением истинной причины болевого синдрома и продолжать диагностический поиск с привлечением психотерапевтов, онкологов и врачей других специальностей, команда которых будет пытаться выяснить первопричину и механизмы возникновения болевого синдрома у конкретного пациента.

В клинической практике несколько видов тазовой боли нередко сочетаются, что отражает представленное клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 30 лет, обратилась с жалобами на постоянную боль ноющего, стреляющего, жгучего характера интенсивностью 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в области ануса, влагалища, больше слева, ощущение «инородного тела» в прямой кишке, периодическую ноющую боль в копчике и в левой ягодице, имеющую четкую локализацию, возникающую при длительном положении сидя, при давлении на копчик и левую ягодицу. Иногда болевой синдром принимал пульсирующий характер в области копчика в сидячем положении. В ночное время боли не наблюдалось. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоят пациентку в течение 3 лет. Начало заболевания пациентка связывает с длительным пребыванием в положении сидя. Пациентка была многократно обследована неврологом, гинекологом, колопроктологом, проводились компьютерная томография (КТ) крестца и копчика, магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-копчиковых сочленений, пояснично-крестцового отдела позвоночника, органов малого таза с контрастным усилением. По результатам обследований выявлены дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, крестцово-копчикового сочленения. Патологических изменений не обнаружено. Также была проведена лечебно-диагностическая лапароскопия, направленная на исключение эндометриоза, при которой также не выявлено патологических изменений.

Пациентка гиперстенического телосложения (индекс массы тела — 28). Нейроортопедический статус: сглаженный поясничный лордоз, болезненность при пальпации грушевидной мышцы слева, крестцово-подвздошного сочленения (КПС) слева. Пробы Бонне–Бобровниковой, Пьедаля, Генслена, Жилета слева — положительные. Неврологический осмотр: зоны снижения болевой и температурной чувствительности в зоне иннервации левого ПН.

По Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS): тревога — 12 баллов, депрессия — 8 баллов.

Учитывая характер и локализацию болевого синдрома, а также данные осмотра, был предположен диагноз: «Синдром грушевидной мышцы слева. Дисфункция левого КПС. Компрессионная невропатия левого ПН». Для уточнения диагноза проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) левого ПН и грушевидной мышцы с двух сторон, при котором выявлено нарушение кабельного строения ПН в подгрушевидном пространстве с паттерном ущемления (см. рисунок). Для подтверждения неврогенного характера болевого синдрома, связанного с компрессией ПН, под ультразвуковым контролем проведено двукратное диагностическое введение анестетиков с разной продолжительностью действия в область левого ПН в подгрушевидном пространстве: 1 мл 0,5% раствора новокаина, — на фоне которого наблюдался значительный регресс невропатического болевого синдрома (стреляющей боли, жжения и ощущения инородного тела в прямой кишке) в течение 1 ч. После повторного лечебно-диагностического введения через день 1 мл 2% раствора артикаина невропатический болевой синдром полностью регрессировал на 3 ч. Применение рандомизированного перинеурального введения малого количества анестетиков с разной продолжительностью действия позволяет исключить плацебо-эффект ритуала блокады и уточнить источник невропатической боли.

Проведено лечение: ацеклофенак (Аэртал®) 100 мг 2 раза в день — 10 дней, толперизона гидрохлорид (Мидокалм® Лонг) 450 мг 1 раз в день — 10 дней, лечебно-диагностическое введение 1 мл раствора Мидокалм® под электромиографическим контролем в область левой грушевидной мышцы с последующей постизометрической релаксацией грушевидной мышцы, габапентин (Тебантин®) 300 мг 3 раза в день в течение 1 мес, дулоксетин в дозе 60 мг/сут продолжительностью 3 мес и нейротропный комплекс витаминов группы В. Также с пациенткой была проведена образовательная школа тазовой боли: разъяснительная беседа о природе заболевания и необходимости снижения массы тела и физических упражнений (кинезиотерапии), когнитивная реконструкция с выявлением и коррекцией дезадаптивных установок.

После лечебно-диагностического введения толперизона гидрохлорида в грушевидную мышцу и начала фармакотерапии ноцицептивная ноющая боль в коччике и левой ягодиче уменьшилась до 2 баллов по ВАШ, а через 10 дней терапии интенсивность болевого синдрома снизились до 1 балла по ВАШ, в течение месяца болевой синдром в области таза полностью регрессировал. Пациентке даны рекомендации по дальнейшему лечению с продолжением кинезиотерапии, снижением массы тела и возобновлением регулярной половой жизни.

В данном клиническом случае у пациентки наблюдалось сочетание ноцицептивной и невропатической боли в области таза. Рассмотрим основные патофизиологические варианты и основные направления лечения тазовой боли.

Клинические варианты ноцицептивной хронической тазовой боли, связанной с патологией мышц, связок и суставов

Одной из распространенных и часто плохо диагностируемых причин СХТБ является патология скелетно-мышечного аппарата таза [7]. К ней относятся миофасциальный болевой синдром (МФБС), а также патология связок и суставов тазовой области.

МФБС — это распространенное скелетно-мышечное заболевание, характеризующееся наличием миофасциальных триггерных точек (МФТТ), которые представляют собой плотные локализованные узелки, болезненные при пальпации. Вариантом МФБС является миофасциальный тазовый болевой синдром (МФТБС), для которого характерна боль в мышцах тазового дна и передней брюшной стенки. Распространенность МФТБС варьирует в широких пределах — от 22 до 94% случаев ХТБ [8, 9].

Механизм развития МФБС до конца не изучен. Предполагается, что мышечная перегрузка и/или острая или повторяющаяся микротравма приводят к хроническому напряжению и контрактуре мышечной ткани, что, в свою очередь, ведет к локальной гипоксии, ацидозу и образованию МФТТ [7]. Также МФТТ возникают в мышцах в ответ на острый или хронический стресс, вызванный хроническими микротравмами, нарушениями сна, усталостью, макротравмами, психосоциальным стрессом. Они также могут быть связаны с защемлением нерва после хирургических вмешательств [10].

Мышцы тазового дна наиболее подвержены формированию гипертонуса и риску образования МФТТ, что объясняется разнообразием их функций и тем фактом, что их сокращение и расслабление происходят несимметрично [11]. Наиболее часто активные триггеры регистрируются в грушевидной мышце и мышце, поднимающей анус, реже — в прямых и косых мышцах живота, сгибателях бедра [12]. Также мышцы тазового дна уязвимы в отношении психологического и физиологического стресса [11]. Наличие корреляции между МФТБС и психосоматическими факторами подтверждено последними исследованиями [13]. В то же время зависимости между наличием воспалительного простатита и образованием МФТБС среди мужчин не обнаружено [14].

Синдром грушевидной мышцы (СГМ).

Грушевидная мышца берет начало на передней поверхности крестца, а ее сухожилие прикрепляется к медиальной поверхности большого вертела. При СГМ происходит сдавление седалищного нерва крестцово-остистой связкой и измененной грушевидной мышцей. СГМ характеризуется следующими основными симптомами: 1) боль в ягодичной мышце, усиливающаяся в положении сидя; 2) болезненность при пальпации в области большой седалищной вырезки; 3) боль при любом маневре с участием грушевидной мышцы; 4) ограничение сгибания прямой ноги в тазобедренном суставе [15]. Также при СГМ у женщин



Ультразвуковая картина сдавления ПН в подгрушевидном пространстве
Ultrasound picture of compression of the pudendal nerve in the sub-piriform space

возможна диспареуния [16]. При нейрогенном варианте СГМ, при котором наблюдается сдавление седалищного нерва, боль в ягодичной области характеризуется пациентами как стреляющая, жгучая, иррадирующая по задней поверхности бедра; могут наблюдаться онемение в ягодиче и ощущение покалывания по ходу седалищного нерва [15].

МФБС мышц промежности. Мышцы тазового дна принято делить на два слоя: поверхностные, являющиеся частью мочеполовой диафрагмы, и глубокие, также называемые диафрагмой таза. К мышцам мочеполовой диафрагмы относятся: поверхностная поперечная мышца промежности, седалищно-пещеристая мышца, луковично-губчатая мышца, глубокая поперечная мышца промежности и сфинктер мочеиспускательного канала. Диафрагма таза представлена наружным сфинктером заднего прохода, мышцей, поднимающей задний проход, и копчиковой мышцей. Каждая из этих мышц может способствовать возникновению тазовой боли в качестве первичного источника, вторичного источника или как компонент более распространенного расстройства. МФТТ при этом могут иметь различную локализацию: надлобковая область, нижняя часть живота, задняя и внутренняя поверхность бедер, ягодичи и поясница [17].

Пациенты с МФБС мышц промежности обычно описывают нециклическую схваткообразную или колющую боль в нижней части живота. Также пациенты могут сообщать о диспареунии, нарушениях мочеиспускания, запорах, боли в вульве, влагалище, прямой кишке, ягодичах или бедрах. При этом данные симптомы не зависят от локализации триггерной точки [18]. Большинство пациентов с МФБС мышц промежности описывают боль как самопроизвольно исчезающую, длящуюся от 30 с до нескольких часов. Некоторые обнаруживают, что избегание или смена некоторых видов деятельности помогает предотвратить или снизить продолжительность болевого приступа [11].

Копчиковый болевой синдром (кокцигодиния). По данным американских ученых, почти 50% женщин, обратившихся с жалобами на СХТБ, имели кокцигодинию в качестве основного или сопутствующего заболевания [19]. Топографическая анатомия копчиковой кости имеет свои особенности в зависимости от пола. Так, у женщин крестец и копчик расположены более кзади, при этом копчик имеет большую длину в сравнении с мужчинами. Именно данными различиями объясняется преобладание кокцигодинии среди женщин в сравнении с мужчинами в соотношении 5:1 [20]. Кокцигодиния проявляется болью в области копчика и перианальной зоне. Боль провоцируется сидением на жестком стуле, длительной ездой на велосипеде, дефекацией, половым актом и обычно носит ноющий характер, ослабляется при ходьбе и в положении лежа. При физикальном обследовании диагностируется локальная болезненность при пальпации копчика [20]. Также необходимо проведение пальцевого ректального исследования для исключения геморроя, гипертрофии предстательной железы или карциномы. Патофизиология кокцигодинии остается неизвестной, но в большинстве случаев имеется связь с травмой, родами, недавней операцией на поясничном отделе позвоночника, эпидуральными инъекциями и ректальными хирургическими вмешательствами [21].

Дисфункция (артрит или воспаление околосуставных мягких тканей — связочного аппарата) КПС клинически характеризуется болью и болезненностью при пальпации

в проекции КПС (зона Фортина) с иррадиацией в ногу в отсутствие объективных неврологических симптомов. Боль может также иррадиировать в паховую область, ягодицу, бедро, по задненаружной поверхности ноги до пятки. Боль возникает или усиливается при вставании из положения сидя, при наклонах кпереди, длительном нахождении в положении сидя или стоя и уменьшается после ходьбы. Она обычно интенсивнее в первой половине дня и уменьшается к вечеру. Для диагностики дисфункции КПС применяют провокационные тесты: Генслена, Патрика, дистракционный, компрессионный. О блоке КПС на стороне поражения свидетельствуют положительные пробы Пьедаля и Жиллета. Частота выявляемости дисфункции КПС повышается при сочетанном использовании нескольких диагностических тестов (минимум трех) [22]. В исследованиях также было показано значительное преобладание патобиомеханических нарушений, в частности дисфункции КПС, в группе с ХТБ в сравнении с обследуемыми без ХТБ [23].

Диагностика всех вариантов скелетно-мышечной боли основана на анамнезе заболевания и клиническом обследовании. При сборе анамнеза особое внимание следует уделить предшествующим хирургическим вмешательствам в вовлеченных в патологический процесс областях, а также наличию в прошлом физического, сексуального и/или эмоционального насилия, подавленных эмоций и сексуальных влечений, учитывая высокий уровень МФТС в данной популяции. Когнитивная реконструкция (сбор анамнеза в состоянии измененного сознания с использованием регрессивного гипноанализа) позволяет вывести в зону осознанности указанные психологические факторы, способствующие возникновению и поддержанию МФТС как автоматизированной мышечной реакции [17].

Рентгенологическое исследование показано при кокцигодинии для уточнения положения (смещения) копчика, наличия остеофитов (копчиковых «шпор»), патологической гипермобильности [24]. МРТ и КТ применяются для исключения кист Тарлова и вторичных причин ХТБ (инфекционного и метастатического поражения костей таза, асептического некроза головки бедренной кости, переломов и новообразований).

В большинстве случаев при отсутствии «красных флажков» дополнительные инструментальные методы обследования не позволяют провести дифференциальную диагностику СХТБ. Однако большинство пациентов, страдающих СХТБ, настаивают на проведении рентгенографии или МРТ позвоночника. Заключение инструментальных методов обследования нередко усиливают катастрофизацию и кинезиофобию у пациентов, имеющих исходно высокий уровень тревожных расстройств, и являются ятрогенной причиной ухудшения симптоматики, требующей психотерапевтической коррекции. Эти ятрогенные триггеры активируют дезадаптивные стратегии преодоления боли, вызывают усиление боли, активируя бессознательные психические процессы, ведущие к формированию СХТБ, диспареунии, аддикций и усилению аффективных расстройств. Поэтому рекомендуется назначать дополнительные методы исследования только по показаниям, а результаты их трактовать в позитивном ключе, избегая устрашающих формулировок и двусмысленностей.

Клинические варианты невропатической ХТБ

Невропатическая боль в тазовой области чаще всего связана с поражением периферических нервов, иннервирующих данную область. Общие причины поражения нервов тазовой области: перенесенные хирургические вмешательства, травмы, злокачественные новообразования, высокие внутримышечные инъекции.

Невропатия ПН характеризуется болью и чувствительными нарушениями в одной или более областях, которые иннервируются ПН или его ветвями (прямая кишка, задний проход, уретра, промежность и гениталии). Существуют Нантские критерии невропатии ПН, которые включают также боль, которая усиливается в положении сидя, не вызывает нарушений сна, регресс боли после диагностической блокады [25]. Помимо боли в вышеуказанных областях могут наблюдаться и неболевые феномены — парестезии, дизестезии, ощущение инородного тела в прямой кишке, неполного опорожнения мочевого пузыря. Это может быть объяснено периферической сенситизацией, возникновением нейрогенного воспаления, а также перекрестной сенситизацией в органах малого таза, получающих иннервацию от ПН на сегментарном и супрасегментарных уровнях. Также больные могут отмечать легкие сфинктерные расстройства в виде частичного стрессового недержания мочи и кала при кашле и чиханье.

Компрессия ПН может развиваться на четырех уровнях: 1) в подгрушевидном пространстве; 2) между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками; 3) в канале Олкока, который формируется расщепленной фасцией внутренней запирающей мышцы; 4) при сдавлении терминальных ветвей нерва.

Невропатия подвздошно-подчревного нерва может наблюдаться как в виде осложнения оперативного вмешательства, так и вследствие ношения тугого ремня или узких джинсов («джинсовая болезнь»). В клинической картине пациенты отмечают боль в области паха, снижение чувствительности в зоне иннервации нерва, а при сочетанном поражении с подвздошно-паховым нервом — одностороннюю слабость косых мышц живота.

Невропатия подвздошно-пахового нерва (синдром Гольдберга—Амеляра) характеризуется следующей триадой симптомов: 1) жгучая боль по ходу иннервации нерва; 2) объективные чувствительные нарушения в зоне иннервации нерва; 3) положительный эффект от диагностической блокады. Болевой синдром обычно наблюдается в паховой области и усиливается при разгибании ноги, поэтому пациенты предпочитают позу «начинающего лыжника» с согнутым вперед туловищем [26].

Невропатия бедренно-полового нерва (синдром Мейджи—Лайона) проявляется болью в аногенитальной и ягодичной области и на переднебугорной поверхности верхней трети бедра, усиливающейся при ходьбе, в положении сидя, при дефекации, выпадением кремастерного рефлекса. Проба на растяжение крестцово-остистой связки (приведение согнутого бедра к противоположному плечу) провоцирует боль [27].

Невропатия запирающего нерва, или «синдром запирающего канала», включает такие симптомы, как боль в паху и медиальной части бедра, слабость приводящих мышц бедра. При осмотре у пациентов могут наблюдаться глубинная боль и/или снижение чувствительности по вну-

тренней поверхности бедра от лобковой области до медиальной части колена, снижение рефлекса с приводящих мышц.

При обследовании пациентов следует помнить, что зоны иннервации тазовых нервов могут значительно перекрываться. Поэтому для верификации диагноза следует провести УЗИ нервов тазовой области и двухэтапное диагностическое введение в область повреждения нерва местных анестетиков с различной продолжительностью действия [28]. В случае снижения болевого синдрома более чем на 50% можно утверждать, что данный нерв принимает участие в генезе болевого синдрома.

Для диагностики тазовых туннельных невропатий информативной также является магнитно-резонансная нейрография на высокопольном томографе 3 Тл, которая, помимо прочего, позволяет определить причину поражения нервов. Так, по результатам одного из исследований, в 43,4% случаев поражение нервов было связано с периневральными рубцами и послеоперационными изменениями по ходу нервов, гораздо реже в качестве причины встречались невромы, киста Нука, паховая грыжа [29].

Лечение СХТБ

Лечение СХТБ является сложным, в его основе лежит междисциплинарный, персонализированный подход, а также непосредственное участие пациента в терапевтическом процессе. При обнаружении текущего заболевания органов малого таза необходимо его немедленное лечение. Однако часто устранение периферических источников боли является важной, но недостаточной стратегией. Лечение боли без коррекции сопутствующих эмоциональных расстройств, как правило, недостаточно эффективно [2].

На данный момент наиболее вероятной считается биопсихосоциальная модель хронической боли, которая предполагает, что индивидуальные различия в ощущениях боли, скорее всего, обусловлены взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов [2, 30, 31]. В связи с этим на первом месте в лечении ХТБ стоит обучение пациента. Врачу необходимо донести до пациента доброкачественную природу его заболевания, при этом дав понять, что биологические аспекты не игнорируются, что ощущаемая им боль является реальной и воспринимается врачом всерьез [32]. Следует поговорить об эмоциях и мыслях пациента, связанных с болью, и о возможном их влиянии на процессы восприятия боли [33]. Наличие у пациента алекситимии (невозможности или сложности переживания определенных эмоций, чувств, избегания их) является основным предиктором развития психосоматических реакций. Вытеснение эмоций (например, стыда, страха и т. п.) сопровождается автоматизированными мышечными (спазмом мышц тазового дна и промежности, запирающих, грушевидных, подвздошно-поясничных и других мышц) и вегетативными (эндокринными и экзокринными) реакциями. Поэтому обучение пациента (школа тазовой боли), включающее когнитивную реконструкцию, является важной частью лечебного процесса. Именно ознакомление пациента с природой болевого синдрома в совокупности с другими формами лечения приводит к значимому снижению интенсивности и катастрофизации боли [2, 7, 10, 33, 34]. Когнитивно-поведенческая терапия также включает в себя дыхательные уп-

ражнения, обучение методам контроля (сокращения и расслабления) тазовых мышц и тренировку мочевого пузыря [35, 36].

Физические упражнения имеют высокий уровень доказательности в лечении многих хронических болевых состояний, в том числе в лечении ХТБ. Так, по результатам двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние йоги на течение ХТБ, отмечалось значимое снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов [37, 38]. Физические упражнения могут быть использованы в комбинации с другими методами, включая мануальную терапию, упражнения по типу мобилизации мышечного контроля, точечный массаж и биологическую обратную связь [39].

Фармакотерапия в лечении ХТБ основана на характере болевого синдрома. В качестве первой линии терапии в лечении ноцицептивной скелетно-мышечной боли, особенно во время обострений, сопровождающихся увеличением интенсивности боли, показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это обусловлено также доступностью, хорошей переносимостью, низкой стоимостью и привычностью данной группы препаратов для пациентов [1].

Одним из наиболее эффективных препаратов группы НПВП с благоприятным профилем безопасности является ацеклофенак, производное фенилуксусной кислоты с выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Это мощный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов с селективностью в отношении ЦОГ-2 [40]. По результатам исследований, среди всех НПВП у ацеклофенака был отмечен наименьший относительный риск поражения желудочно-кишечного тракта, риск развития желудочно-кишечных кровотечений и инфаркта миокарда [41, 42]. Ацеклофенак подходит и для длительного применения; он быстро всасывается, а его биодоступность достигает почти 100%. С 2002 г. ацеклофенак под торговым названием Аэртал® с успехом применяется в России для купирования как острой, так и хронической боли.

В России Аэртал® представлен на рынке в виде трех лекарственных форм: таблеток, порошка для приготовления суспензии и крема; он зарекомендовал себя как надежный и безопасный анальгетик. В комплексе с мануальной терапией препарат купировал острую и хроническую боль в спине в 89,2% случаев. При этом стоит отметить, что симптомы диспепсии появились лишь у 8,3% пациентов; это подтверждает низкий риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема Аэртала® [43].

Ацеклофенак доказал свою эффективность и в лечении других видов тазовой боли. Так, крупное рандомизированное исследование показало значимое снижение интенсивности боли у пациенток с дисменореей, принимавших ацеклофенак (100 мг), в сравнении с плацебо. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата [44].

При лечении МФБС клинически доказана эффективность комбинации НПВП и миорелаксантов в сочетании с кинезио- и эрготерапией. Толперизон — миорелаксант центрального действия, отлично зарекомендовавший себя в клинической практике. Толперизон обладает высокой аффинностью к нервной ткани, эффективно снижает мышеч-

ный тонус и обладает умеренным анальгезирующим эффектом. Мидокалм® Лонг — новая форма толперизона с пролонгированным высвобождением. Препарат выпускается в форме таблеток, каждая из которых содержит 450 мг толперизона гидрохлорида, что составляет суточную дозу. Прием одной таблетки Мидокалм® Лонг обеспечивает постоянную концентрацию препарата в плазме крови в течение 24 ч. Статистически значимое снижение оценки боли по ВАШ, отсутствие таких побочных эффектов, как нарушение координации, седация и сонливость, а также однократность приема позволяют значительно повысить комплаенс пациентов [45]. Прием препарата не только уменьшает выраженность боли при МФБС тазового дна, но и предотвращает возникновение миокомпрессионных невропатий.

При невропатическом характере боли, согласно российским и международным рекомендациям, следует назначать антиконвульсанты и антидепрессанты. На настоящий момент препаратом выбора среди антидепрессантов при лечении невропатической боли является дулоксетин. Дулоксетин входит в клинические рекомендации лечения ХТБ [7]. Также антидепрессанты, в том числе и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, эффективны при лечении сопутствующей депрессии и тревоги [3]. Информация о применении трициклических антидепрессантов для лечения ХТБ крайне ограничена, однако существует исследование, продемонстрировавшее слабую эффективность амитриптилина в лечении данного заболевания. В этом исследовании показана также относительная целесообразность применения габапентина при тазовой боли, обусловленная лучшим противоболевым действием и переносимостью в сравнении с амитриптилином [46]. В последующих рандомизированных исследованиях также были продемонстрированы эффективность габапентина в отношении ХТБ и положительное влияние препарата на эмоциональную сферу [47, 48].

При неэффективности неинвазивных методик и наличии признаков компрессии нерва с отеком при УЗИ применяется лечебно-диагностическое перинеуральное введение местных анестетиков и глюкокортикоидов в область повреждения нерва [28]. При отсутствии отека нерва введение глюкокортикоидов нецелесообразно и может применяться ботулинотерапия с внутривнутренним введением ботулотоксина А в дерматом пораженного нерва. Хирургическое лечение проводится только при доказанной компрессии нерва новообразованием.

Тщательное обследование позволяет чаще обнаруживать у больных, помимо психосоматической, органическую, неврогенную или скелетно-мышечную природу хронического болевого синдрома. Участие невролога в обследовании пациентов с СХТБ значительно ускоряет и уточняет диагностику, а также оптимизирует терапию. Дифференцированный подход в определении источника тазовой боли помогает уменьшить интенсивность болевого синдрома, повысить приверженность пациента рекомендациям врача по расширению двигательного режима и изменению образа жизни, значительно увеличить физическую активность пациентов. Понимание типа болевого синдрома и ведущих механизмов развития тазовой боли у конкретного пациента позволяет рекомендовать персонализированную терапию, направленную на устранение не только симптомов, но и первопричины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siqueira-Campos VM, de Deus MSC, Poli-Neto OB, et al. Current Challenges in the Management of Chronic Pelvic Pain in Women: From Bench to Bedside. *Int J Womens Health*. 2022 Feb;14:225-44. doi: 10.2147/IJWH.S224891
2. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic Pelvic Pain in Women: A Review. *JAMA*. 2021 Jun;325(23):2381-91. doi: 10.1001/jama.2021.2631
3. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Mar;62(1):22-36. doi: 10.1097/GRE.0000000000000412
4. Huang X, Qin Z, Cui H, et al. Psychological factors and pain catastrophizing in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2020 Apr;9(2):485-93. doi: 10.21037/tau.2020.01.25
5. Крючкова МН, Солдаткин ВА. Синдром хронической тазовой боли: психопатологические аспекты. *Вестник урологии*. 2017;5(1):52-63. doi: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-52-63 [Kryuchkova MN, Soldatkin VA. Chronic pelvic pain syndrome: a psychopathological aspects. *Vestnik urologii = Urology Herald*. 2017;5(1):52-63. doi: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-52-63 (In Russ.)].
6. Magri V, Marras E, Restelli A, et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTs phenotyped patients. *Exp Ther Med*. 2015 Mar;9(3):658-66. doi: 10.3892/etm.2014.2152
7. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020 Mar;135(3):e98-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716
8. Ross V, Determan C, Hallisey A. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health*. 2021 Mar;66(2):148-60. doi: 10.1111/jmwh.13224
9. Cameron B, Sabourin J, Sanaee MS, et al. Pelvic floor hypertonicity in women with pelvic floor disorders: A case control and risk prediction study. *Neurol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):696-702. doi: 10.1002/nau.23896
10. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. No. 164-Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Nov;40(11):e747-e787. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.015
11. Elkadry E, Moynihan L. Clinical manifestations and diagnosis of myofascial pelvic pain syndrome in women. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2019. Accessed May 2022. Available from: <https://www.uptodate.com>
12. Дубоссарская ЮА, Дубоссарская ЗМ. Синдром хронической тазовой боли на уровне междисциплинарного общения. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013;3(67):5-16. [Dubossarskaja JuA, Dubossarskaja ZM. Chronic pelvic pain syndrome at the level of interdisciplinary communication. *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny = Medical Aspects of a Woman's Health*. 2013;3(67):5-16 (In Russ.)].
13. Klotz SGR, Ketels G, Löwe B, Brünahl CA. Myofascial Findings and Psychopathological Factors in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Pain Med*. 2020 Feb;21(2):e34-e44. doi: 10.1093/pm/pny097
14. Круглов ВА, Асфандияров ФР, Выборнов СВ, Сеидов КС. Лечение больных с синдромом хронической тазовой боли в одиночном центре. *Вестник урологии*. 2018;6(4):27-35. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-27-35 [Kruglov VA, Asfandiyarov FR, Vybornov SN, Seyidov KS. Treatment of patients with chronic pelvic pain syndrome: result of single-center follow up study. *Vestnik urologii = Urology Herald*. 2018;6(4):27-35. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-27-35 (In Russ.)].
15. Hopyan K, Danielyan A. Four symptoms define the piriformis syndrome: an updated systematic review of its clinical features. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 Feb;28(2):155-64. doi: 10.1007/s00590-017-2031-8
16. Probst D, Stout A, Hunt D. Piriformis Syndrome: A Narrative Review of the Anatomy, Diagnosis, and Treatment. *PM R*. 2019 Aug;11(1):S54-S63. doi: 10.1002/pmrj.12189
17. Bonder JH, Chi M, Rispoli L. Myofascial Pelvic Pain and Related Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Aug;28(3):501-15. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.005
18. Wolff BJ, Joyce CJ, Brincat CA, et al. Pelvic floor myofascial pain in patients with symptoms of urinary tract infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145(2):205-11. doi: 10.1002/ijgo.12784
19. Neville CE, Carrubba AR, Li Z, et al. Association of coccygodynia with pelvic floor symptoms in women with pelvic pain. *PM R*. 2021 Sep. doi: 10.1002/pmrj.12706. Online ahead of print.
20. Elkhatab Y, Ng A. A Review of Current Treatment Options for Coccygodynia. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Mar;22(4):28. doi: 10.1007/s11916-018-0683-7
21. Kwon HD, Schrot RJ, Kerr EE, Kim KD. Coccygodynia and coccygectomy. *Korean J Spine*. 2012 Dec;9(4):326-33. doi: 10.14245/kjs.2012.9.4.326
22. Солоха ОА, Ахмеджанова ЛТ, Кузьминова ТИ, Лавренко ДС. Боль в спине: от диагностики к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):34-42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42 [Solokha OA, Akhmedzhanova LT, Kuzminova TI, Lavrenko DS. Back pain: from diagnosis to treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):34-42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42 (In Russ.)].
23. Извозчиков СБ, Камчатнов ПР, Селицкий ГВ, Каприн АД. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему. *Клиницист*. 2011;5(2):62-7. doi: 10.17650/1818-8338-2011-2-62-67 [Izvozchikov SB, Kamchatnov PR, Selitskiy GV. Chronic pelvic pain syndrome – modern look to the problem. *Klinitsist = The Clinician*. 2011;5(2):62-7. doi: 10.17650/1818-8338-2011-2-62-67 (In Russ.)]
24. Maigne JY, Lagauche D, Doursounian L. Instability of the coccyx in coccydynia. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Sep;82(7):1038-41. doi: 10.1302/0301-620x.82b7.10596
25. Labat JJ, Riant T, Robert R, et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurol Urodyn*. 2008;27(4):306-10. doi: 10.1002/nau.20505
26. Kohan L, McKenna C, Irwin A. Ilioinguinal Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Jan;24(1):2. doi: 10.1007/s11916-020-0833-6.
27. Баринов АН. Диагностика и лечение тазовой боли. *Медицинский совет*. 2015;(10):66-76. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-66-76 [Barinov AN. Diagnosis and treatment of pelvic pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(10):66-76. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-66-76 (In Russ.)].
28. Drakonaki EE, Adriaensen MEAPM, Al-Bulushi HIJ, et al. Sonoanatomy of the ilioinguinal, iliohypogastric, genitofemoral, obturator, and pudendal nerves: a practical guide for US-guided injections. *J Ultrason*. 2022 Feb;22(88):e44-e50. doi: 10.15557/JoU.2022.0008
29. Poh F, Xi Y, Rozen SM, et al. Neurography in Groin and Genital Pain: Ilioinguinal, Iliohypogastric, and Genitofemoral Neuralgia. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Mar;212(3):632-43. doi: 10.2214/AJR.18.20316
30. Miller-Matero LR, Saulino C, Clark S, et al. When treating the pain is not enough: a multidisciplinary approach for chronic pelvic pain. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Apr;19(2):349-54. doi: 10.1007/s00737-015-0537-9
31. Twiddy H, Lane N, Chawla R, et al. The development and delivery of a female chronic pelvic pain management programme: a specialised interdisciplinary approach. *Br J Pain*. 2015 Nov;9(4):233-40. doi: 10.1177/2049463715584408
32. Lumley MA, Schubiner H. Psychological Therapy for Centralized Pain: An Integrative Assessment and Treatment Model. *Psychosom Med*. 2019 Mar;81(2):114-24. doi: 10.1097/PSY.0000000000000654

33. Wijma AJ, van Wilgen CP, Meeus M, Nijs J. Clinical biopsychosocial physiotherapy assessment of patients with chronic pain: The first step in pain neuroscience education. *Physiother Theory Pract.* 2016 Jul;32(5):368-84. doi: 10.1080/09593985.2016.1194651
34. Brünahl CA, Klotz SGR, Dybowski C, et al. Combined Cognitive-Behavioural and Physiotherapeutic Therapy for Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. *Trials.* 2018 Jan;19(1):20. doi: 10.1186/s13063-017-2387-4
35. Grinberg K, Sela Y, Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr;17(9):3005. doi: 10.3390/ijerph17093005
36. Рачин СА, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):12-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16
[Rachin SA, Sharov MN, Zaitsev AV, et al. Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):12-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16 (In Russ.)].
37. Goncalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J Altern Complement Med.* 2017 Jan;23(1):45-52. doi: 10.1089/acm.2015.0343
38. Saxena R, Gupta M, Shankar N, et al. Effects of yogic intervention on pain scores and quality of life in females with chronic pelvic pain. *Int J Yoga.* 2017 Apr;10(1):9-15. doi: 10.4103/0973-6131.186155
39. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan;1(1):CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub2
40. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
41. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080
42. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
43. Череватенко РФ. Роль ацеклофенака (Аэртала) в комплексном лечении неспецифической люмбагии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;(12):96-9. doi: 10.17116/hirurgia201812196
[Cherevatenko RF. The role of aceclofenac (Aertal) in the complex treatment of nonspecific lumbalgia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2018;(12):96-9. doi: 10.17116/hirurgia201812196 (In Russ.)].
44. Letzel H, Megard Y, Lamarca R, et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Dec;129(2):162-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.01.004
45. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22
[Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].
46. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005 Nov;117(21-22):761-8. doi: 10.1007/s00508-005-0464-2
47. Lewis SC, Bhattacharya S, Wu O, et al. Gabapentin for the Management of Chronic Pelvic Pain in Women (GaPPI): A Pilot Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2016 Apr;11(4):e0153037. doi: 10.1371/journal.pone.0153037
48. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020 Sep;396(10255):909-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31693-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.04.2022/07.07.2022/12.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Геден Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Баринов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Леонтьева М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5275-3571>

Мандра Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>