

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

МАМИНА Регина Муратовна

ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ  
В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Специальность 3.1.24 – Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Белопасов Владимир Викторович  
Научный консультант:  
доктор медицинских наук, доцент  
Кантемирова Бэла Исмаиловна

Астрахань, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Определение, актуальность, этиология, семиотика хронической тазовой боли	13
1.2. Механизмы развития синдрома хронической тазовой боли	16
1.3. Клиника, диагностика синдрома хронической тазовой боли	21
1.4. Лечение синдрома хронической тазовой боли, возможности персонализированного назначения лекарственных препаратов с учетом фармакогенетического тестирования	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Клинические методы обследования пациентов с синдромом хронической тазовой боли	38
2.2. Определение качества жизни у пациентов с синдромом хронической тазовой боли	46
2.3. Фармакогенетические исследования	48
2.4. Изучение концентрации провоспалительных цитокинов	50
2.5. Методы контроля эффективности и безопасности проводимого лечения	51
2.6. Статистические методы исследования	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
3.1. Оценка качества жизни у больных с хронической тазовой болью до лечения с использованием краткого опросника WHOQOL-BREF	54
3.2. Изучение концентрации провоспалительных цитокинов у больных с синдромом хронической тазовой боли	58
3.3. Нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для лечения больных с синдромом хронической тазовой боли и результаты фармакогенетического исследования CYP2C9	63

3.4. Клинико-фармакогенетические особенности пациентов с синдромом хронической тазовой боли	68
3.5. Мониторинг эффективности и безопасности персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с синдромом хронической тазовой боли	72
3.6. Разработка комплексных алгоритмов персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с синдромом хронической тазовой боли	100
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>109</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>122</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>123</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>124</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>126</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – заболевание, характеризующееся наличием постоянной боли (более 3-х месяцев) в пояснично-крестцовой области, нижней части живота, ниже пупка, в паховой области, промежности, интенсивность которой не соответствует степени повреждения структур и органов большого и малого таза [8; 9].

СХТБ распространен во всем мире. Более 60% женщин и 70% мужчин обращаются к узким специалистам в связи с СХТБ [18; 22; 37; 38; 39; 84].

Синдром ХТБ может быть проявлением гинекологического, урологического, проктологического, ортопедического, неврологического, сосудистого или психического заболевания, при их отсутствии – отдельной нозологической формой [42; 59]. По определению экспертов International Association of Study of Pain (IASP, в редакции 2020 г.), возникшая и длительно сохраняющаяся боль – это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей, или схожее с таковым» [1; 8; 27].

В последние годы органы малого таза рассматриваются специалистами как единый комплекс, имеющий общую афферентную и эфферентную иннервацию, кровообращение, мышечно-связочный аппарат, в связи с чем при заболеваниях одного органа в патологический процесс постепенно вовлекаются и другие рядом расположенные структурные образования [13; 26; 27; 42; 44; 45].

Однажды возникшая боль может трансформироваться в хроническую, вследствие недостаточной активности нисходящих путей, проецирующихся на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга, способных моделировать прохождение болевых сигналов к таламусу. Ряд авторов считают, что СХТБ есть отражение дисфункции антиноцицептивной системы, а не снижения болевого порога и стимуляции ноцицептивной системы [9; 10; 11; 12; 14]. Трудно купируемая тазовая боль дезорганизует центральные механизмы регуляции важнейших функ-

ций организма, изменяет психику и поведение больного, нарушает его социальную адаптацию [19; 20; 21; 23].

Наличие постоянной или периодически повторяющейся боли в области таза, мультифакториальность, резистентность к лечению делают хроническую тазовую боль крайне актуальной проблемой современного здравоохранения [16; 26; 27; 37; 65].

Хроническая тазовая боль относится к разделу междисциплинарных проблем. Пациента с СХТБ, как правило, консультируют специалисты разного профиля: гинекологи, урологи, неврологи, психиатры, терапевты, ортопеды, вертебрологи и др. [3; 18; 37; 43; 44; 45; 52]. Несмотря на это, пациент нередко остается один на один со своей проблемой, поскольку зачастую установить причину болевого синдрома не удается [40; 65; 67].

Лечение болевого синдрома при СХТБ осуществляется с учетом вклада ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов [3; 7; 17; 20; 23; 74; 78]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при СХТБ назначаются с анальгетической и противовоспалительной целью [5; 55].

Руководство консорциума для CYP2C9 и НПВП (Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, США) рекомендует алгоритмы назначения НПВП с учетом носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. В руководстве консорциума разработаны рекомендации для каждого типа метаболизма гена CYP2C9 по выбору препарата, его дозы или возможности замены на альтернативный НПВП, не метаболизирующийся изоферментом CYP2C9, но не учитывают наличие у пациентов коморбидной, сопутствующей патологии [180].

В Российской Федерации назначение НПВП осуществляется в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [32]. Данные рекомендации акцентированы на наличие коморбидной патологии и факторов риска развития нежелательных побочных реакций (НПР) при примене-

нии НПВП, но не учитывают имеющиеся у больных варианты носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9 [32; 34].

В связи с этим, представляется перспективной разработка комплексных, объединяющих подходов к персонализированному назначению НПВП у больных с СХТБ, с учетом градации факторов риска, наличия сопутствующей коморбидной патологии и результатов индивидуального фармакогенетического тестирования CYP2C9.

### Степень разработанности темы исследования

В настоящее время представлено большое число исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных эффективному и безопасному назначению НПВП при многих заболеваниях [53; 57]. НПВП являются наиболее часто назначаемыми препаратами во всем мире. Частота НПР на НПВП также занимает лидирующую мировую позицию [51; 142; 147]. Обусловлено это класс-специфическими побочными эффектами препаратов, наследственно-обусловленными особенностями метаболизма НПВП изоферментом CYP2C9 цитохрома P450, наличием коморбидной патологии и частой необходимостью длительного обезболивания [82; 85; 96; 138].

Накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что носительство полиморфных генотипов гена CYP2C9 может предопределять исходы НПВП терапии – проявления НПР или слабую эффективность обезболивания [104; 105; 106; 136; 146; 153].

В связи с этим Consortium CPIC Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (США) рекомендует использовать алгоритмы назначения НПВП с учетом носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. Данные алгоритмы содержат рекомендации по выбору препарата, его дозы, возможности замены на альтернативный НПВП, не метаболизирующийся изоферментом CYP2C9, но они не учитывают наличие коморбидной сопутствующей патологии [5; 181]. На данный момент не разработаны комплексные, объединяющие подхо-

ды к персонализированному назначению НПВП у больных с СХТБ, с учетом градации факторов риска, наличия сопутствующей коморбидной патологии и результатов индивидуального фармакогенетического тестирования гена CYP2C9, что и определило цель настоящего исследования.

### Цель исследования

Разработать подходы к персонализированному лечению синдрома хронической тазовой боли в неврологической практике.

### Задачи исследования

1. Провести генетическое исследование и оценить частоту носительства полиморфных аллелей изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов с синдромом хронической тазовой боли.
2. При помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL BREF) изучить в динамике, на фоне проводимого лечения, качество жизни пациентов с синдромом хронической тазовой боли.
3. Оценить в динамике на фоне проводимого лечения концентрацию в крови провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с синдромом хронической тазовой боли.
4. Разработать алгоритмы персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, с учетом результатов генетического тестирования и наличия коморбидной патологии.
5. Оценить эффективность и безопасность разработанных адресных программ лечения пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

В условиях Астраханского региона определена частота носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C9*, выявлены новые аспекты патогенеза прогрессирования боли и формирования нежелательных побочных реакций у пациентов с СХТБ. Дана фармакогенетическая оценка пациентов с СХТБ, установлена ассоциативная связь между генотипом *CYP2C9* и коморбидной патологией. Выявлено, что в Астраханском регионе отмечается более частая встречаемость РМ-генотипа (32%), по сравнению с жителями других регионов РФ.

Установлено, что персонализированная фармакотерапия наиболее позитивно влияет на качество жизни пациентов с синдромом хронической тазовой боли. Разработаны алгоритмы персонализированного назначения НПВП у больных с СХТБ на основании результатов фармакогенетического тестирования, оценки форм коморбидной патологии, оценки факторов риска, с учетом рекомендаций руководства консорциума (CPIC) для *CYP2C9* и нестероидных противовоспалительных препаратов [180], российских клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике» [32], в соответствии с инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования вносят значимый вклад в изучение патогенетических механизмов СХТБ, способствуют формированию индивидуализированного подхода в терапии, что положительно отражается на прогнозе заболевания и качестве жизни пациентов.

Применение результатов работы в практическом здравоохранении позволяет в короткие сроки, доступно, по результатам фармакогенетического тестирования и учета форм коморбидной патологии, назначать персонализированную схему применения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с СХТБ, обеспечивающую эффективное обезболивание и более лучшую переносимость терапии.

## Методология и методы исследования

В работе применена, базирующаяся на системном подходе, научная методология с использованием общенаучных, формально-логических и специальных методов.

В соответствии с дизайном исследования определена репрезентативная группа пациентов, которая была обследована с учетом клинических рекомендаций по ведению пациентов с СХТБ и дополнительно с помощью иммунологических (определение в крови уровней провоспалительных интерлейкинов И-1 $\beta$ , И-6) и молекулярно-генетических методов (исследование полиморфизмов гена CYP2C9).

Результаты исследования с учетом специфики исходных данных обработаны и проанализированы с применением современных статистических методов, соответствующих цели и задачам данной работы. Исследование осуществлено в соответствии с российскими и международными законодательными нормами, регламентирующими этические и юридические аспекты медицинских исследований.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с синдромом хронической тазовой боли определены два наследственно-обусловленных типа скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9 – NM (n=70; 68,7%) и PM (n=32; 31,3%).
2. У пациентов с синдромом хронической тазовой боли при поступлении в стационар отмечалось снижение показателей качества жизни, определяемое при помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL BREF), максимально выраженное у пациентов мужского пола.
3. При поступлении в стационар у пациентов с синдромом хронической тазовой боли отмечалось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, коррелирующее с интенсивностью боли и ее оценкой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

4. На основании клинико-неврологической характеристики пациентов, результатов фармакогенетического тестирования, с учетом форм коморбидной патологии, в рамках стандартов оказания медицинской помощи, в соответствии с инструкциями назначаемых препаратов были разработаны и клинически апробированы подходы к персонализированному назначению НПВП у пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

5. При помощи оценки клинических критериев эффективности терапии, изучения качества жизни пациентов с СХТБ в динамике, определения концентрации провоспалительных цитокинов, показателей шкалы Наранжо дана оценка эффективности и безопасности разработанных адресных программ лечения пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

#### Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждена достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов исследования в соответствии с поставленными в работе целью и задачами. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представлены в таблицах и рисунках.

Результаты работы доложены и обсуждены на заочной научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтические науки: от теории к практике» (Астрахань, 2016), X Международной научно-практической конференции «Научные исследования: проблемы и перспективы» (Анапа, 2019), XXXIV научно-практической конференции «Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт» (Белгород, 2020), V Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2020), IV Российской Зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии, РМАН-ПО, (Москва, 2021), XX Юбилейной научно-практической конференции «Лекар-

ство и здоровье человека» (Астрахань, 2021), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и не только. От неонатологии до гериатрии» (Астрахань, 2022).

### Внедрение результатов исследования

Результаты исследования освоены и внедрены в практику неврологическими отделениями ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова», ЧУЗ Медико-санитарная часть, ГКП №5 г. Астрахани. Теоретический материал, практические рекомендации используются в учебном процессе у студентов, ординаторов, аспирантов, врачей на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования и кафедре фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

### Публикации

По теме диссертации автором опубликованы 9 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в журналах, цитируемых в международных реферативных базах SCOPUS и Web of Science.

### Личный вклад автора

Авторский вклад состоит в личном участии диссертанта в работе на всех этапах представленного исследования. Совместно с научным руководителем и консультантом осуществлялось планирование объема и дизайна работы, сформулированы её цель и задачи. Автор самостоятельно проводил литературный поиск по изучаемой теме, сбор клинического материала, участвовал в организации и выполнении клиничко-лабораторных исследований, проведении статистической

обработки полученных результатов, написании текста рукописи диссертации, автореферата и научных статей.

### Структура и объем диссертации

Рукопись диссертационного исследования состоит из «Введения», «Обзора литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», включающей 6 подглав. Результаты исследования изложены на 147 страницах, иллюстрированы 12 рисунками, 26 таблицами. Список литературы включает 200 источников, из них российских – 78, иностранных – 122.

### Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Типология болевого синдрома и аффективных расстройств у женщин с хронической тазовой и поясничной болью», номер государственной регистрации 012013-64801.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение, актуальность, этиология, семиотика хронической тазовой боли

Статистические данные ВОЗ свидетельствуют о том, что каждый пятый человек в мире страдает хронической болью той или иной локализации [1]. Вариантом ее является хроническая тазовая боль (синонимы: синдром тазовых алгий, тазовый ганглионевроз, вегетативно-тазовый ганглионеврит, психосоматический дисфункциональный синдром).

По определению экспертов International Continence Society, СХТБ – боль, сопровождающаяся дисфункцией нижних отделов мочевыделительного тракта, половых органов, кишечника при отсутствии подтвержденного инфекционного заболевания или другой верифицированной этиологии [9; 10; 19].

В МКБ-10 ссылка на «тазовую боль» встречается в Классе XVIII R10-R20 «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках» [26; 27].

Современное толкование СХТБ – это самостоятельное заболевание, проявляющееся постоянными болями в нижних отделах живота и поясницы, существующими не менее 6 месяцев, интенсивность которых не соответствует тяжести выявляемых у больных локальных форм патологии [23; 24; 25].

В типичных случаях СХТБ, по определению Европейской ассоциации урологов (EAU), представлен постоянной или периодически рецидивирующей болью в тазу, сопровождающейся симптомами дисфункции со стороны нижних мочевых путей, кишечника, половых органов мужчины или женщины [58; 61].

В соответствии с локализацией боли выделяют мочепузырный, уретраль-ный, пенильный, простатический, мошоночный, яичковый и придатковый болевые синдромы [22; 25; 74].

С точки зрения интернистов СХТБ – это доброкачественная постоянная или периодически повторяющаяся в течение многих месяцев боль, испытываемая мужчиной или женщиной в проекции органов, расположенных в полости таза [13; 19; 26; 30; 72].

Для более точного понимания локализации СХТБ возможно использование и другого определения, согласно которому тазовая боль – это боль в нижних отделах живота, ниже пупка, в нижней части спины и крестце, промежности, области наружных половых органов, прямой кишки с возможной иррадиацией по передне-внутренней поверхности бедер [5; 10; 11; 42; 45].

При этом облигатными признаками СХТБ являются: длительность болевого синдрома более 6 месяцев, низкая эффективность терапии, несоответствие выраженности боли по ощущениям пациента степени повреждения тканей, прогрессирующее ограничение физической активности, наличие депрессии, поведенческих расстройств [10; 39; 52; 59; 74]. Интенсивность боли слабо коррелирует с частотой ее хронизации. Под последней понимается многомерность, длительная сохранность боли, негативное влияние её на образ жизни пациента [26].

Международные эпидемиологические исследования демонстрируют, что, несмотря на мультифакторный патогенез, СХТБ является распространенной во всем мире междисциплинарной проблемой. Однако в России, как и во всем мире, официальная статистика СХТБ не ведется.

По данным Воробьевой О.В. [13], в Российской Федерации представленность СХТБ у лиц старше 12 лет достигает порядка 16%. У взрослых о наличии СХТБ судят по статистическим показателям, отражающим частоту развития абактериального простатита у мужчин и гинекологических заболеваний у женщин. При анкетировании больных с СХТБ симптомы простатита выявлены у 9% жителей Северной Америки [34; 35]. Согласно другим публикациям [16; 19; 23], распространенность СХТБ не зависит от места проживания, возраста и демографических особенностей. У мужчин с хроническим абактериальным простатитом СХТБ встречается в 8 раз чаще, по сравнению с бактериальной формой заболевания, которая составляет около 10% [40]. Распространенность простатита среди населения

земли колеблется от 4 до 14%, общая заболеваемость составляет 3,1-3,8 на 1 тыс. человек в год [39; 40; 41; 44].

Боли в области таза ежегодно заставляют обращаться к гинекологу более 60% женщин. Несмотря на то, что СХТБ в 73,1% является гинекологическим и в 21,9% экстрагенитальным заболеванием, целенаправленное, углубленное обследование проводится не всегда [92; 108; 121; 131; 166]. Даже при выполнении лапароскопических операций только у 30% больных удается обнаружить инфекционно-воспалительную или висцеральную причину боли [67; 69; 175]. Пациент остается один на один со своей проблемой [52]. Немалая часть больных по рекомендации гинеколога или уролога обращается за консультацией к неврологу, терапевту, ортопеду, вертебрологу [15; 18; 20; 43]. Распространенность хронической тазовой боли среди женщин, по данным Национального института здоровья США, достигает 15% [175; 179]. Среди жителей Северной Америки хронические болевые синдромы развиваются у 40 на 100 человек, в Испании и Норвегии – от 13 до 30 случаев на 100 человек соответственно. Стоимость ежегодного лечения пациента с хронической болью, по данным американских исследователей, составляет от 50 000 до 100 000 долларов [68; 198].

Такие пациенты долгое время лечатся у специалистов разных профилей по поводу боли в нижней части спины и промежности, хотя отсутствие эффекта от лечения должно направить мысль на возможную связь хронической боли с поражением мышечно-связочного аппарата таза [8; 9; 23; 25; 26; 45; 86; 193]. Среди недиагностируемых причин СХТБ одной из главных является миофасциальный синдром (МФС) [1; 9; 30].

На сегодняшний день не создано всеобъемлющей классификации, которая могла быть полностью применима для диагностики СХТБ. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain – (IASP)), в качестве рабочей может быть классификация, основанная на выявлении у больных конкретных форм патологии [26]:

1. Урологическая форма СХТБ, включающая в себя мочепузырный, уретральный, простатический, мошоночный, пенильный болевые синдромы (БС) [141; 155; 157; 169; 172];

2. Гинекологическая форма СХТБ, развившаяся на фоне эндометрита, воспаления тканей влагалища, вульвы [91; 149; 151; 190];

3. Аноректальная форма СХТБ. К типичным проявлениям её отнесены спастическая прокталгия, синдром аноректальной боли и анизма (боли, возникающей при дефекации) [80; 97];

4. Неврологическая форма СХТБ – при наличии синдром пудендальной боли [137; 150; 154; 170; 176];

5. Мышечная форма СХТБ. Патогномоничным является синдром перинеальной боли мышц тазового дна [158].

Классификация UPOINT содержит шесть доменов: мочевой, психосоциальный, органоспецифический, инфекционный, неврологический, болевой. Каждый из них представлен в виде луча, а вместе они образуют фигуру в виде снежинки, символизирующую участие врачей разных специальностей в оценке состояния больного и выборе препаратов для персонализированной терапии СХТБ [20; 74; 165; 171].

## 1.2. Механизмы развития синдрома хронической тазовой боли

В последние годы активно изучается патогенез функциональных соматических синдромов, к которым наряду с СХТБ относятся хроническая головная, атипичная лицевая боль, синдром раздраженной толстой кишки, дорсалгия, некоронарогенные боли в грудной клетке, фибромиалгия, синдром хронической усталости и другие формы, заслуживающие внимания при обращении больных к врачу [24; 25; 26; 169].

Некоторые исследователи [40; 41; 101] считают, что механизмы развития СХТБ и головной боли напряжения аналогичны. По их мнению, в развитии обоих заболеваний психосоциальный стресс играет ведущую роль. Существующее

при этом длительное перенапряжение перикраниальных, шейных и глазных мышц, мышц тазового дна создает дополнительный афферентный болевой поток, участвующий в симптомообразовании.

Долгосохраняющаяся боль может стать причиной аффективных расстройств (тревоги, депрессии), ухудшающих переносимость боли и усиливающих её [5; 6; 102; 164; 167; 169].

Участие этих механизмов в формировании клинических проявлений СХТБ, дало основание Извозчикову С.Б. и соавт. [26; 27] предложить термин «хроническая тазовая боль напряжения», критериями которой являются: наличие постоянной или периодически повторяющейся тазовой боли длительностью  $\geq 6$  месяцев; диагностика тревожно-депрессивных расстройств; отсутствие структурных изменений органов малого таза и исключение вертеброгенного генеза заболевания.

Страдания, переносимые пациентами с СХТБ, сравнимы с влиянием на психическую сферу инфаркта миокарда, затяжной стенокардии, длительной головной, ушной или зубной боли [6; 8; 20]. Почти у 20% пациентов с СХТБ в анамнезе имелись суицидальные попытки или намерения, что свидетельствует о чрезвычайной актуальности изучения механизмов формирования заболевания, а также поиска путей эффективного и безопасного обезболивания [50; 71; 79; 113; 193].

Хроническая тазовая боль имеет общие патогенетические механизмы с депрессивными расстройствами. К значимым отнесены недостаточность нисходящих антиноцицептивных норадренергических и серотонинергических систем мозга, нарушения метаболизма субстанции Р и нейрокининов [62].

СХТБ, в отличие от хронического болевого синдрома другой локализации, имеет свои отличия, что объясняется особенностями строения, функцией и иннервацией органов малого таза [2]. Находящиеся в малом тазу органы (мочевой пузырь, матка, предстательная железа, прямая кишка) иннервируются теми же нервами, что и мышцы тазового дна, тем и другим присуща функция сокращения и расслабления [115; 118; 120; 124]. Нейроны спинного мозга и нейроны ствола выполняют функцию контроля над структурными образованиями органов малого таза [4; 133; 183; 187; 191; 192].

Поток избыточной ноцицептивной афферентации приводит к повышению возбудимости сегментарных структур спинного мозга. В еще большей степени повышается уровень возбуждения в сегментарных звеньях рефлекторной дуги, имеющих прямое отношение к регуляции мышечного тонуса [80; 89; 125; 126; 163; 164].

В свою очередь, мышечный спазм стимулирует болевые рецепторы самой мышцы, провоцируя и замыкая порочный болевой круг [26; 27; 129; 130; 132]. У 30% пациентов с СХТБ выявляется симптомокомплекс миофасциального синдрома (МФС) [26; 27], характерными признаками которого являются болезненный спазм мышц и наличие активных триггеров (узелков миогелеза) в мышцах брюшной стенки, ягодичных мышц [54; 140; 141]. Активация триггеров при движении, воспалении мышц тазового дна объясняет иррадиацию боли в прямую кишку, мочевого пузырь, головку пениса и влагалище [4].

Среди патогенетических механизмов, участвующих в формировании синдрома СХТБ, важная роль отводится хроническому стрессу и процессам дезадаптации [6; 47]. К числу возможных патогенетических механизмов относят дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы, усиление возбуждения ноцицептивной системы, приводящее к снижению порога болевой чувствительности и возникновению боли при наличии минимальных раздражителей [9; 10].

Часто прослеживаются двусторонние связи МФС с тревогой и депрессией [13]. Женщины с СХТБ значимо чаще, чем в здоровой популяции женщин, переживают такие психологически негативные события, как развод, семейные неурядицы, сексуальный абюзус [17; 52; 55; 68; 184].

По мнению отдельных ученых [16; 42; 52; 64; 67], хроническую боль в области малого таза можно считать отражением нарушения в антиноцицептивной системе, а не результатом стимуляции ноцицептивной системы органов таза. Ноцицепторами служат окончания периферических тонких слабо миелинизированных ( $A\sigma$  – волокна, рецепторы боли, температуры и прикосновения) и немиелинизированных волокон (С-волокна, рецепторы боли, температуры и давления)

первичных афферентных нейронов, входящих в состав смешанных соматических нервов [26; 27; 78; 86; 89; 114].

В последнее время немаловажную роль в патогенезе СХТБ отводят пато-биомеханическим изменениям статики и динамики опорно-двигательного аппарата. Изменения биомеханики тазового региона у пациентов с СХТБ носят весьма специфический характер. Практически у каждого, обратившегося по поводу СХТБ, имеется постуральный дисбаланс мышц, прикрепляющихся к костям таза. Длительно сохраняющийся гипертонус мышц играет важную роль в развитии и поддержании боли. Установлено, что именно напряжение мышц тазового дна, а не наличие простатита, коррелирует в большей степени с интенсивностью тазовой симптоматики у мужчин [65; 92; 145; 157; 168].

Появляется все больше доказательств того, что при СХТБ в основе генерации и сохранения тазовой боли лежит тесное взаимодействие между наличием локального патологического процесса в органах и тканях, вовлечением периферических тазовых нервов и ЦНС [63; 77; 93; 95; 155; 166; 167]. Возникшее вторично аутоиммунное воспаление в периферических нервах и корешках инициирует формирование невропатической боли, центральной сенситизации, что становится определяющим механизмом развития клинических проявлений СХТБ [75; 84; 86; 88; 126; 128]. Отмечаются различия в степени и характере изменений иммунологических показателей. В ряде работ констатируется разница в эффективности стандартного лечения СХТБ по данным динамики про- и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровнях [143; 188].

Усиливается не только ответ на болевые стимулы в области повреждения, но и в окружающих тканях, феномен «взвинчивания» (wind-up), ослабление нисходящего ингибирующего влияния способствуют хронизации боли [26; 27; 183].

Главным отличием хронической формы от острой служит не временной фактор, а принципиально иные нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения [42; 43; 44]. Длительно переносимая пациентом боль может стать причиной возникновения вторичных депрессивных расстройств, ухудшающих переносимость боли и усиливающих её [11; 20; 71].

К редким причинам формирования алгических феноменов следует отнести повреждение тазовых нервов, сплетений при наличии:

- 1) нейроваскулярного конфликта, вследствие длительного негативного влияния пульсирующего сосуда на прилегающий ствол нерва [163; 164; 180; 192];
- 2) компрессионно-ишемической невропатии, невралгии – при сдавлении нерва в узком канале, образованном фасциями, связками, рубцовой тканью [38; 42; 75].

В каждом случае причиной формирования СХТБ становится периферическая сенситизация [26; 27; 140]. Примером может служить компрессия полового нерва, которая выявляется у мужчин и женщин в соотношении 1:3 [6; 7; 168; 177].

Сдавление полового нерва возможно вследствие зажатия его между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками в половом канале Алкока, образованном расщепленной фасцией внутренней запирающей мышцы [189]. Помимо компрессии, причинами невропатии полового нерва могут быть повреждение его при родовой деятельности, травме малого таза, злокачественных новообразованиях [26; 27; 78; 114].

Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, фасеточных суставов одинаково часто встречаются у мужчин и женщин [82; 105; 126; 164; 172; 185].

Спондилез, неспецифический спондилодисцит, артроз, артрит, пролапс, протрузия, экструзия межпозвонковых дисков, вовлечение в патологический процесс фасеточных суставов, оболочек, корешков спинного мозга – находки, объясняющие возникновение локальной боли в нижней части спины, отраженной в голени, стопе, но не в анусе, внизу живота, промежности, внутренней поверхности бедра. Данная концепция СХТБ не получила признания ни в нашей стране, ни за рубежом [88; 97].

Мышление врача (гинеколога, ортопеда, уролога, проктолога, невролога) должно быть направлено на вычленение из многообразия причин основных, объясняющих развитие СХТБ механизмов, определяющих выбор для конкретного больного персонализированной терапии [72; 148; 172; 179; 191; 194].

В большинстве случаев с учетом оценки клинических данных и методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия) при СХТБ наблюдается соматическая и висцеральная ноцицептивная боль, реже смешанная – ноцицептивно/нейропатическая, в единичных случаях нейропатическая, которая подтверждается при проведении стимуляционной, игольчатой ЭМГ. Ноципластическая (психогенная боль) может быть возможным диагнозом при исключении всех других причин СХТБ [20].

### 1.3. Клиника, диагностика синдрома хронической тазовой боли

Основным, часто единственным проявлением СХТБ является боль, локализуемая/или иррадиирующая в нижние отделы спины, живота ниже пупка, крестец, промежность, область наружных половых органов (влагалище у женщин), прямую кишку, анус.

Провоцирующими факторами могут быть статодинамические длительные нагрузки, вертикализация, стресс, охлаждение, акт дефекации, половой акт, предменструальный и менструальный период у женщин [149; 175; 182].

Для болей, связанных с вовлечением в патологический процесс тазовых нервов, сплетений, типичной локализацией считается область хода прямой кишки, анус, уретра, промежность и гениталии, при поражении полового нерва – нарушении поверхностной чувствительности, возможны легкие сфинктерные расстройства [63; 162; 177].

Длительное время эти симптомы расцениваются узкими специалистами как заболевания нижних мочевыводящих путей, прямой кишки, половых органов. Без детального неврологического осмотра невропатия/невралгия срамного нерва, пудендоневропатия могут оставаться недиагностированными. Значительно влияют на качество жизни больных нарушения сексуальной функции [63; 95; 118; 136; 153; 158; 184].

Стандартное клиническое обследование пациентов с СХТБ включает:

1) уточнение жалоб, сбор анамнеза (необходимо выяснить наличие стрессовых и аффективных расстройств, ранее перенесенных воспалительных и инфекционных заболеваний, исключить сопутствующую патологию мочевого пузыря, брюшной полости, кишечника);

2) лабораторные исследования крови и мочи;

3) визуализацию – УЗИ органов малого таза (по показаниям эндо-, лапароскопию);

4) проведение рентгенографии, КТ, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника или костей таза, денситометрию для исключения остеопороза [12; 63; 147].

Неврологический осмотр больных с СХТБ позволяет выявить симптомы «выпадения» и «раздражения», характерные для нейропатической боли, уплотнение мышц, наличие триггерных точек – признаков, типичных для мышечного гипертонуса.

Современные методы исследования (ЭМГ, МРТ, трансвагинальное УЗИ мышц, сплетений, тазовых нервов, артерий, вен малого таза; возможности молекулярно-биологических методов) обеспечивают верификацию клинического мышления, выбор средств и методов персонализированной терапии [117; 176; 177; 180].

При несоблюдении алгоритма обследования диагностика синдрома хронической тазовой боли представляет собой достаточно сложный и длительный процесс, чем и объясняется довольно долгое симптоматическое купирование боли НПВП в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях, а также в порядке самолечения дома, что зачастую приводит к появлению нежелательных побочных реакций и снижению качества жизни пациентов при повсеместном использовании традиционных схем лечения.

1.4. Лечение синдрома хронической тазовой боли,  
возможности персонализированного назначения лекарственных препаратов

## с учетом фармакогенетического тестирования

В связи с многообразием патофизиологических механизмов возникновения хронической тазовой боли лечение её является крайне сложной проблемой. Используются два подхода: медикаментозный и немедикаментозный [63; 69; 114; 170; 128; 156; 163; 168].

Медикаментозное лечение включает применение НПВП, миорелаксантов, витаминов группы В, при необходимости антидепрессантов, антиконвульсантов, опиоидов [160; 161; 173]. Включение в схему лечения миорелаксантов позволяет снизить дозу НПВП и тем самым уменьшить возможность появления нежелательных эффектов [30; 65; 67; 174].

При назначении антидепрессантов предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако более современным представляется использование препаратов двойного действия. К ним относятся ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран [55]. Они практически не вызывают серьезных осложнений, хорошо переносятся больными при приеме в умеренных дозах [16; 17; 162]. Антиконвульсант габапентин включен во все протоколы лечения нейропатической боли [20].

Эффективным методом купирования локальной соматической боли являются лечебно-медикаментозные блокады. Предпочтение отдается внутримышечному введению смесей, содержащих новокаин/лидокаин, дексаметазон, цианкобаламин.

С учетом частой вовлеченности при СХТБ в патологический процесс поясничного и крестцового отдела позвоночника, фасций, сухожилий, связок, суставов широко применяются препараты с хондропротективным действием (хондроитин, глюкозамин сульфат). По общему мнению, они позволяют снизить потребность в НПВП, улучшить метаболизм соединительной и хрящевой ткани, кроме того, обладают дополнительным анальгезирующим действием. В последние годы хорошие результаты получены при лечении мышечного гипертонуса с помощью локального введения препаратов ботулинического токсина типа А [13].

В литературных источниках описаны техники блокад, чрескожной электро-стимуляции нервов [32].

Немедикаментозное лечение СХТБ сводится к назначению различных физиотерапевтических процедур, в основном для профилактики повторных обострений. В период обострения рекомендуется избегать раздражающих и согревающих процедур, но возможно применение лазеротерапии, акупунктуры и фонофореза [86; 148; 168].

В связи с нарушением биомеханики тазового региона используются постизометрическая релаксация мышц тазового дна, грушевидных, запирающих, ягодичных мышц, мобилизационные и прессурные техники. Кроме того, проводится обучение пациентов выполнению упражнений на самостоятельное расслабление мышц тазового дна по Кегелю. Предлагается выполнять сокращение мышц промежности в течение 7-8 секунд с задержкой дыхания на выдохе и последующим расслаблением их в течение 7-8 секунд с задержкой дыхания на вдохе. Данные упражнения выполняются сериями по 10 повторений 5-6 раз в течение дня в положении сидя и лежа. Исследования показали, что положительный результат возможен у 78,6% больных [20; 54].

Современные мышечные техники, в частности кинезиотейпирование, за счёт воздействия на поверхностную и глубокую проприорецепцию тканей больного позволяют добиться нормализации мышечного тонуса и значительно повлиять на выраженность болевого синдрома [5].

Одним из перспективных направлений коррекции мышечно-тонического компонента ХТБ является методы биологической обратной связи [44].

Базисным направлением при купировании боли остается назначение НПВП, обладающих выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием. Более 30 млн. человек в мире ежедневно принимают НПВП, 40% из них старше 60 лет [43; 46; 49; 55; 156; 174; 185].

При выраженном болевом синдроме предпочтение отдается инъекционным формам с переходом на таблетированные, что реализует принципы ступенчатой терапии и способствует уменьшению НПР [37]. Местное лечение СХТБ осу-

ществляется с применением топических форм НПВП (гели, мази, кремы, пластыри, аэрозоли) [197]. Возможность локального применения НПВП позволяет доставлять активное вещество максимально близко к источнику болевого ощущения, минимизируя системное воздействие, что значительно уменьшает риск развития побочных эффектов и осложнений [32; 197].

Особенности механизма действия НПВП, связанные с ингибированием циклооксигеназы и уменьшением синтеза простагландинов, приводят к патологическим изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, способствуют развитию хондро- и ретинопатий. В целом, возникающие при применении НПВП НПР характеризуются как класс-ассоциированные побочные эффекты. Появление НПР при применении НПВП в клинике приводит к ухудшению качества жизни пациентов, снижению комплаенса к терапии, требует пересмотра схем назначения препаратов и зачастую, способствует отказу от приема НПВП пациентами в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [6; 7; 15; 31; 32; 33].

Наличие у пациентов коморбидной патологии требует назначения дополнительных к НПВП лекарственных препаратов. При взаимодействии их с НПВП риск развития НПР (гастро-, нефро-, гепатопатий, кровотечений, артериальной гипертензии, ИБС) увеличивается [36; 49; 51; 53; 62; 92].

Гастропатии, язва желудка, желудочно-кишечное кровотечение, проявления нефро-, гепато- и кардиотоксичности являются ведущими в структуре всех НПР [31; 110; 152; 177; 196]. Как следствие, развитие НПР при приеме НПВП – во всем мире наиболее частая причина направления больных в стационар для оказания экстренной помощи. Только в Великобритании госпитализируются ежегодно около 2000 больных с желудочно-кишечными кровотечениями, у 200 развивается летальный исход (на 11 млн. назначений) в результате применения НПВП [2].

По химической структуре НПВП являются слабыми кислотами, что определяет возможность их прямого химического воздействия на стенку желудка. Параллельно с этим, при постоянном приеме НПВП наблюдается снижение уровня

гастропротекторных простагландинов (ПГ), в частности ПГЕ<sub>2</sub>, вследствие ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что приводит к снижению количества защитной слизи на стенке желудка, что способствует нарушению регенеративных и репаративных свойств [62; 105; 117; 199; 200]. Среди клинических проявлений язв подобного генеза следует отметить возможность их бессимптомного течения вплоть до развития перфорации, которая чревата тяжелыми последствиями для жизни [2; 21; 28; 36].

По данным отечественных авторов [33; 34; 35; 36; 116], при длительном приеме НПВП язвенное поражение желудка развивается у 5-8% пациентов, двенадцатиперстной кишки – у 3-5% пациентов, кровотечение, перфорации язв, нарушение проходимости ЖКТ возникают у 1-1,5% пациентов. Опасные для жизни желудочно-кишечные кровотечения и перфорации желудка наблюдаются у лиц, принимающих НПВП, примерно в 5 раз чаще, чем у непринимавших их [142; 147;]. Экономический ущерб от этих осложнений достигает в США 4 миллиардов долларов в год [23; 61].

Достаточно часто регистрируются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как при назначении неселективно действующих (нс-НПВП), так и селективных препаратов (с-НПВП) [32; 35; 62; 122; 123; 135; 177; 185; 189; 196].

В апреле 2005 г. официальным органом по контролю качества лекарств Food and Drug Administration (FDA, США) было опубликовано информационное письмо, в котором обращено внимание на кардиотоксичность НПВП и отмечено, что кардиоваскулярные осложнения при фармакотерапии характерны для всего класса НПВП в целом, а не только для коксибов, обладающих выраженным обезболивающим эффектом [112; 123; 178].

НПВП-индуцированная почечная патология не менее серьезна в плане неблагоприятного прогноза для жизни [1; 2; 200]. Острый тубулярный некроз, тубуло-интерстициальный нефрит, мембранозный гломерулонефрит, развивающиеся на фоне токсического повреждения почек, обычно клинически проявляются при

приеме двух и более нефротоксичных препаратов одновременно. С возрастом вероятность НПВП-индуцированной нефропатии возрастает.

Возможность появления НПР со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы значительно актуализирует проблему назначения НПВП у пациентов с СХТБ с сопутствующей коморбидной патологией. Выбор адекватного и безопасного обезболивания при наличии сопутствующих заболеваний и полипрогмазии не возможен без всестороннего обследования больного и стратификации факторов риска [31; 73; 102; 152]. Из них наиболее значимы – возраст более 65-70 лет, анамнез язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения, первые три месяца приема НПВП, курение, фоновые кардиоваскулярные или обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью, одновременная терапия стероидами или антикоагулянтами, прием двух и более НПВП одновременно [28; 31; 34; 36; 83; 109; 134]. По данным Фроловой Ю.В. и Верткина А.Л. [14], у пациентов многопрофильного стационара скорой медицинской помощи НПР при применении НПВП развивались при сочетании двух факторов риска – в 55% случаях, трех факторов – в 45%.

Оптимальным, с нашей точки зрения, для обеспечения безопасности лечения, предотвращения НПР у пациентов с СХТБ при персонализированном назначения НПВП, позволяющим повысить качество лечения может стать метод фармакогенетического тестирования, внедрение которого в клиническую практику стало возможным с 80-90-х годов прошлого столетия.

Хорошо известно, что именно фармакогенетические особенности пациентов определяют до 50% всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность лекарственных средств (ЛС) и развитие НПР [28; 38; 70; 181; 182]. Принято выделять четыре генетических варианта скорости метаболических реакций ЛС и ксенобиотиков – медленный (PM), нормальный (NM), промежуточный (IM) и быстрый (EM). Медленный метаболизм может привести к кумуляции, повышению концентрации препарата в плазме крови и развитию НПР [28; 81; 82; 104; 186; 199]. Быстрая скорость биотрансформации ЛС, напротив, может способство-

вать снижению терапевтической концентрации ЛС и уменьшению клинической эффективности ЛС [70].

Быстрая скорость биотрансформации ЛС, напротив, может способствовать снижению терапевтической концентрации и уменьшению его клинической эффективности ЛС [70].

НПВП метаболизируются изоферментами цитохрома P450 печени, преимущественно изоферментом CYP2C9. В случае носительства медленного аллеля период полувыведения НПВП удлиняется, что приводит к кумуляции и формирует развитие НПР [4; 28; 81; 113; 159; 162; 153; 186]. При наследственно-обусловленном быстром типе метаболизма субстратов CYP2C9 концентрация НПВП в плазме крови не достигает терапевтических значений и не сохраняется длительное время, что может приводить к снижению обезболивающего эффекта [195; 58; 135; 142].

Полиморфизм гена CYP2C9 может влиять на фармакокинетику многих НПВП, используемых при амбулаторном и стационарном лечении, таких как диклофенак, ибупрофен, теноксикам, целекоксиб и т.д. Данная информация официально значится в инструкциях по применению НПВП.

Аллельный вариант CYP2C9\*2 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 430-м положении цитидилового нуклеотида на тимидиловый, в результате чего в аминокислотной последовательности CYP2C9 в 144-м положении аргинин заменяется на цистеин. При этом образуется CYP2C9\*2 со сниженной активностью (15% от активности нормального CYP2C9) [36; 119; 159; 181; 195].

При аллельном варианте CYP2C9\*3 в нуклеотидной последовательности в 1075-м положении адениловый нуклеотид заменяется на цитидиловый, что приводит к замене в аминокислотной последовательности CYP2C9 в 359-м положении изолейцина на лейцин, образуется соответственно CYP2C9\*3 со сниженной активностью (5% активности нормального CYP2C9) [130; 131; 132; 180; 182].

У носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 отмечаются более высокие значения максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) ЛС в плазме крови,

периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площади под фармакокинетической кривой (AUC), по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9\*1/\*1 [127; 178; 182; 195]. У здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, принимающих теноксикам, максимальная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой были достоверно выше, по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9\*1/\*1 (wt/wt), не только на фоне длительного его применения, но и при однократном приеме препарата [119; 138; 139; 144; 146]. В другом исследовании у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, по сравнению с носителями генотипа CYP2C9\*1/\*1, выявлено статистически значимое снижение клиренса ибупрофена [159]. Аналогичные изменения фармакокинетики у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, отмечены при применении других НПВП, таких как флубипрофен [186], целекоксиб [107], лорноксикам [180], пироксикам [106; 181], ибупрофен [195].

Частота встречаемости полиморфных аллелей имеет существенные межэтнические различия. Вариант CYP2C9\*2 часто встречается среди азиатов и кавказцев, где около 1% населения являются гомозиготными и 22% гетерозиготными носителями. Лиц с аллелем CYP2C9\*3 больше среди кавказцев (3% -16%), у азиатов – не более 3%, из них около 0,4% являются гомозиготными и 15% гетерозиготными носителями [28; 159; 162; 180; 181]. Преобладание медленного метаболизма ЛС-субстратов CYP2C9 обусловлено высокой частотой встречаемости полиморфных генов CYP2C9 у китайцев [139]. При исследовании пациентов испанской и итальянской популяциях, получающих НПВП, установлена связь между полиморфизмом гена CYP2C9 и развитием желудочно-кишечных кровотечений [113; 119; 150; 152]. Во Франции аналогичное осложнение возникало при наличии генотипов VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, EPHX1 [69; 135]. Также было выявлено, что у больных с непереносимостью аспирина в форме острой аллергической крапивницы преобладал генотип 118T> G гена CYP2C9 [152].

В Российской Федерации полиморфизм CYP2C9 изучен у пациентов с остеоартрозом, длительно принимающих НПВП [57]. Оказалось, что генотипы CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3 и CYP2C9\*3/\*3 чаще встречаются у лиц с коморбид-

ной гастродуоденальной патологией. У носителей этих генотипов регистрировались желудочно-кишечные кровотечения, индуцированные НПВП ( $\chi^2=14,514$ ,  $p=0,0058$ ). Прогностическая ценность положительного результата при наличии аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 составляет 26%, отрицательного – 92%, чувствительность 67%, специфичность – 65% [57].

Большой интерес представляет исследование испанских ученых, изучавших носительство двух вариантов CYP2C9 – CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 у 577 пациентов, перенесших ЖКТ-кровотечение, и лиц контрольной группы. Установлено, что лишь вариант цитохрома CYP2C9\*3 ассоциировался с существенным повышением риска кровотечений, у носителей этого генотипа это осложнение развивалось гораздо чаще [113].

Таким образом, научные исследования доказательно демонстрируют ассоциацию клинической эффективности и безопасности НПВП с наследственно обусловленным типом метаболизма субстратов CYP2C9, что необходимо учитывать при разработке стратегии персонализированного их назначения.

Имеющиеся российские клинические рекомендации по применению НПВП в клинической практике акцентируют внимание на наличие коморбидной патологии и градацию факторов риска, но лишены персонализации, основывающейся на результатах определения полиморфных аллелей гена CYP2C9 [32; 33; 34; 35; 36]. Вышедшие в 2020 году рекомендации Консорциума по фармакогенетике для НПВП, напротив, основываются на изучении генетического полиморфизма CYP2C9 без учета коморбидной патологии [180; 181].

Заключая литературный обзор, можно сделать вывод о том, что поставленная в диссертационном исследовании цель актуальна и своевременна. Анализ литературных источников доказывает, что диагностика и лечение СХТБ не возможны без междисциплинарного подхода. В успешном решении всех возникающих проблем должны участвовать специалисты различных профилей. Мультифакторность патогенеза диктует необходимость систематизации всех имеющихся подходов и сопоставлении их с имеющимися клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи данной категории больных. Инструмен-

том персонализированной медицины, позволяющим эффективно и безопасно назначать НПВП при СХТБ, может стать генотипирование фермента CYP2C9, что позволит с учетом коморбидной патологии повысить качество оказания медицинской помощи этой категории больных.

Научное исследование было выполнено на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования (территориально расположенной на базе неврологического отделения ЧУЗ МСЧ г. Астрахани) и кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 гг.). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение научного исследования.

В исследовании приняли участие 152 пациента с СХТБ, 102 из которых были генотипированы по CYP2C9 и получили терапию согласно разработанным алгоритмам персонализированного назначения НПВП. В группу контроля вошли 50 человек, получающих противовоспалительное лечение без учета данных генетического тестирования.

Обязательными условиями включения пациентов в исследование были:

- наличие добровольного информированного согласия;
- НПР на НПВП в анамнезе (не связанные с гиперчувствительностью);
- пациенты обоих полов с установленным диагнозом СХТБ от 30 до 45 лет на момент включения;
- наличие хронического болевого синдрома длительностью более 6 месяцев;
- для женщин фертильного возраста – отсутствие беременности и использования любых видов контрацептивных препаратов.

Критериями исключения являлись (в соответствии с инструкциями по применению препаратов – целекоксиба, ацеклофенака, диклофенака):

- повышенная чувствительность к целекоксибу, ацеклофенаку, диклофенаку и вспомогательным веществам используемого препарата; «аспириновая триада» (приступы бронхиальной астмы, крапивницы и острого ринита при приеме ацетилсалициловой кислоты или других НПВП);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;

- почечная недостаточность ( $КК < 30$  мл/мин), прогрессирующее заболевание почек;
- печеночная недостаточность, активное заболевание печени;
- клинически подтвержденная ИБС, заболевания периферических артерий и сосудов головного мозга;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- нарушения гемостаза;
- ранний послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Диагноз заболевания был установлен в соответствии с общепринятыми критериями диагностики.

Исследование начиналось с клинико-неврологического осмотра пациентов с СХТБ, на основании чего в соответствии с критериями включения и исключения проводился отбор пациентов в основную группу. Набор больных в основную группу наблюдения осуществлялся в 2016-2017 годах на базе неврологического отделения ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани.

Всем пациентам основной группы наблюдения ( $n=102$ ) с учетом стандартов оказания медицинской помощи, предусмотренных для данного заболевания, проводилась оценка интенсивности болевого синдрома, комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование.

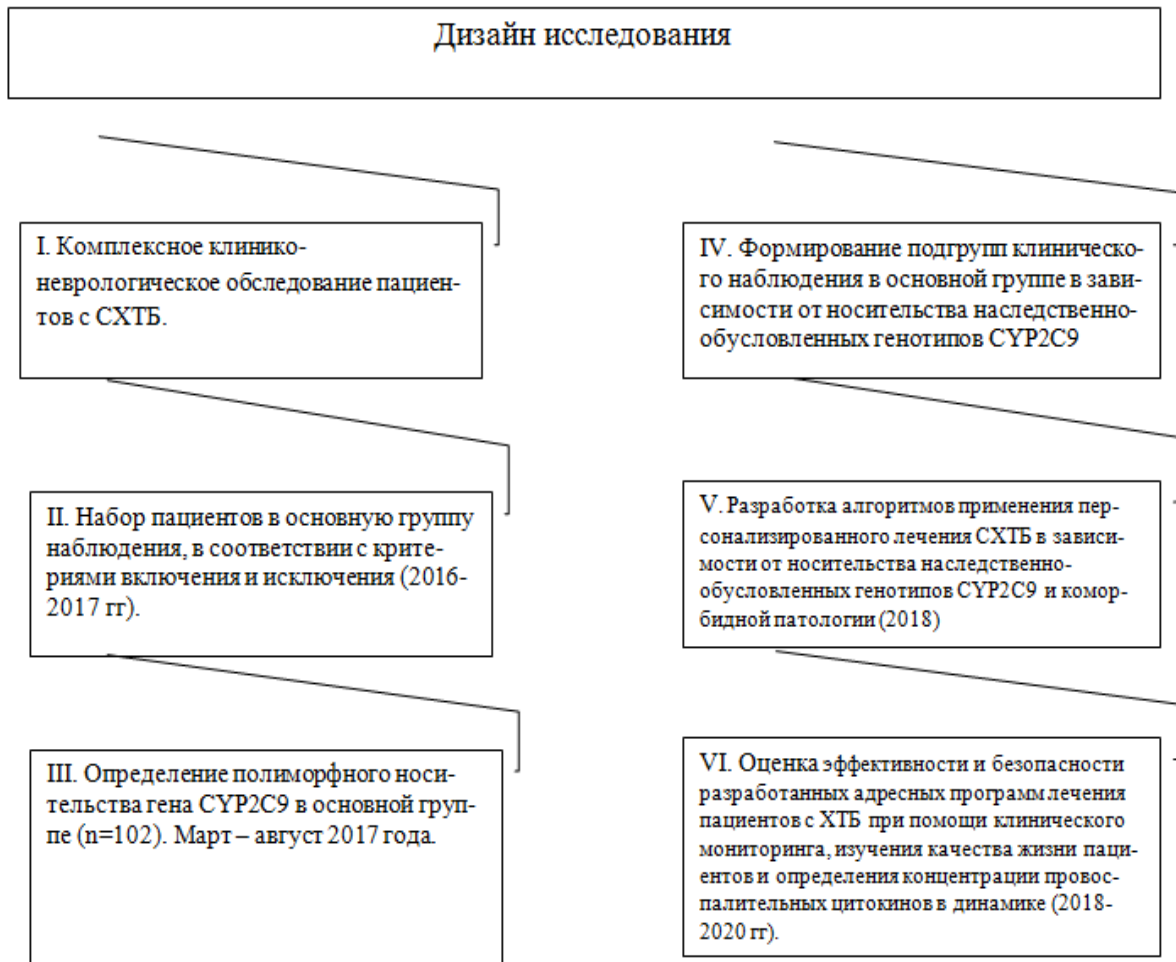


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Дополнительно к стандартным диагностическим исследованиям проводилось фармакогенетическое тестирование гена СYP2C9, по результатам которого разрабатывалась и назначалась персонализированная НПВП-терапия. Разработка данных подходов проводилась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» и инструкциями государственного реестра лекарственных средств [30; 31]. Кроме того, использовался алгоритм назначения НПВП, разработанный Каратеевым А.Е. [27; 28], учитывающий градации факторов риска в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Комплаенс к терапии оценивался по готовности пациента выполнять все рекомендации лечащего врача. Конфаундеры в исследовании были устранены путем

формирования клинических групп, однородных с точки зрения имеющих переменных.

Клинические группы сравнения были стратифицированы по носительству аллелей гена CYP2C9. 70 человек – больные с СХТБ, носители NM-генотипа CYP2C9. 32 человека – больные с СХТБ, носители PM-генотипа CYP2C9.

Согласно российским клиническим рекомендациям по применению НПВП в клинической практике, наибольшей безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы обладает целекоксиб, который практически не влияет на дестабилизацию артериального давления и не увеличивает риск госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) [30; 31]. В связи с чем, у пациентов с СХТБ, являющихся NM-метаболизаторами CYP2C9 и имеющими, по данным нашего исследования, преимущественную патологию ССС (n=30; 42,9%), был сделан выбор в пользу целекоксиба. Пациенты получали целекоксиб в средней терапевтической дозе 200 мг в сутки, однократно, в течение 10 дней.

В группе больных с СХТБ с наследственно-обусловленным медленным генотипом CYP2C9 наиболее часто встречалась патология ЖКТ, среди которой эрозивно-язвенные поражения регистрировались в анамнезе у 9 человек (28,12%) больных. Патология сердечно-сосудистой системы у PM-носителей по частоте встречаемости значительно уступала патологии ЖКТ и была диагностирована лишь у 12,5% больных, преимущественно в виде вторичной артериальной гипертензии. Данной группе пациентов назначался ацеклофенак (аэртал), не метаболизирующийся изоферментом цитохрома P-450 CYP2C9, в дозе 200 мг/сут, согласно инструкции по применению, разделенной на 2 приема, в течение 10 дней.

Пациенты группы контроля (50 человек) получали НПВП (диклофенака натриевую соль в дозе 75 мг/сут) по общепринятой схеме в течение 10 дней совместно с ингибитором протонной помпы (ИПП) омепразолом в дозе 20 мг утром натощак, за 15 минут до еды.

Помимо НПВП, больные получали комбинированные витаминные препараты (мильгамма, комбилипен, нейробион). Кроме того, по показаниям назначался миорелаксант центрального действия – толперизон (мидокалм). Всем пациентам

проводилось физиотерапевтическое лечение (интерференцтерапия – 18%, JF-токи – 21%, СМТ-терапия – 6%, магнитофорез с новокаином – 18%, фонофорез с гидрокортизоном – 5%, лазеротерапия 9%, массаж – во всех случаях). Частота назначения различных видов физиотерапевтического воздействия и симптоматических средств была сопоставимой во всех группах, включая группу контроля.

Средний возраст пациентов составил в первой и второй группе –  $49,7 \pm 13,43$  лет. Среди пациентов было 48 мужчин (47,1%) и 54 женщины (52,9%). В контрольной группе (23 мужчины и 27 женщин) средний возраст составил  $45,37 \pm 11,4$  лет. При их лечении использовались аналогичные методики. Достоверных отличий по полу, возрасту, наличию сопутствующей коморбидной патологии в группах наблюдения и в группе контроля не было.

У 127 пациентов выявлено разнообразие клинических форм коморбидной патологии (таблица 1).

Таблица 1 – Структура коморбидной патологии у пациентов с СХТБ

I.	Со стороны желудочно-кишечного тракта:	41 (32,3%)
	Из них:	
	• эрозивно-язвенная болезнь ЖКТ с обострением менее трех месяцев назад;	24 (19%)
	• эрозивно-язвенная болезнь ЖКТ с обострением более 2-х лет назад;	9 (7,1%)
	• хронический колит;	4 (3%)
	• хронический гастрит	4 (3%)
II.	Со стороны сердечно-сосудистой системы:	54 (42,5%)
	Из них:	20(16%)
	• Гипертоническая болезнь I-II стадия	
	• Вторичная гипертензия	22 (17,3%)
	• ИБС. Стенокардия напряжения I-II функциональный класс, НК0	7 (5,5%)
	• Нарушения сердечного ритма	5 (3,9%)
III	Гинекологические заболевания (миомы матки, аднекситы)	14 (11%)
IV	Доброкачественное новообразование предстательной железы	12 (9,5%)
V	Хронический обструктивный пиелонефрит	6 (4,7%)

Наиболее часто встречались заболевания со стороны ССС – 54 (42,5%) и ЖКТ – у 41 больного (в 32,3%) случаев.

Наиболее часто наблюдалась гипертоническая болезнь, диагноз которой устанавливался в соответствии с МКБ X, с преимущественным поражением сердца II-III стадии – у 20 человек (16%), вторичная гипертензия диагностирована у 22 (17,3%). ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса определялась у 7 (5,5%) пациентов.

Гинекологические заболевания у женщин выявлены у 14 пациенток (11% случаев). Примерно с такой же частотой у мужчин было диагностировано доброкачественное новообразование предстательной железы, стадия компенсации – 12 пациентов (9,2%).

По поводу сопутствующей патологии со стороны ЖКТ амбулаторно до госпитализации в стационар пациенты принимали омепразол (омез) в дозе 20 мг однократно, что преследовало цель уменьшить НПР со стороны ЖКТ. В связи с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией 8% пациентов принимали с дезагрегирующей целью кардиомагнил, 2% аспирин в небольшой дозировке (75 мг). Пациенты с фибрилляцией предсердий (5 человек) получали апиксабан и ривароксабан (ксарелто). Данные препараты не метаболизируются CYP2C9, имеют преимущественный метаболизм при помощи изофермента CYP3A4. С гипотензивной целью наиболее часто назначались ингибиторы АПФ: эналаприл 12,5% человек; диротон – 5% пациентов. Среди  $\beta$ -блокаторов наиболее часто назначался беталок ЗОК – 7,8%.

Анализ результатов общепринятых лабораторных и биохимических исследований показал, что у 26 (25,4%) человек из основной группы наблюдения (n=102) отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в диапазоне  $25,8 \pm 7,23$  мм.рт.ст. У 2 пациентов (n=102) отмечалось нарушение толерантности к глюкозе. У 6 пациентов (5,8%) отмечался умеренный лейкоцитоз. Других изменений в лабораторных показателях выявлено не было.

## 2.1. Клинические методы обследования пациентов с синдромом хронической тазовой боли

Клинико-неврологическое обследование включало в себя сбор анамнеза заболевания, неврологический и общесоматический осмотр. Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника.

В рамках настоящего научного исследования на каждого больного заводилась «индивидуальная карта пациента», включающая обезличенную паспортную часть, описание субъективных характеристик болевого синдрома, оценку интенсивности боли по (ВАШ), длительность болевого синдрома, количество обострений в анамнезе, течение заболевания, провоцирующие факторы, наличие коморбидной патологии, обоснование выбора НПВП-препарата, дневник мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения.

Для оценки причинно-следственной связи между появлением НПР и приемом лекарственного препарата использовали шкалу Наранжо (Таблица 2) [2].

При сумме баллов 9 и более причинно-следственную связь «НПР-лекарство» интерпретировали как определенную, при сумме баллов 5-8 – как вероятную, 1-4 – как возможную и 0 баллов – как сомнительную связь.

Неврологический статус оценивали по общепринятой методике. Объем движения – при доставании пола кончиками пальцев и разгибании. Проводилась оценка напряжения ягодичной мышцы, многораздельных мышц спины, мышц выпрямляющих позвоночник, дополнительно с пальпацией в покое, при наклоне пациента вперед на 10-15°. Особое внимание уделялось выявлению триггерных точек, миогелоза, мышечных узелков Корнелиуса, Мюллера. Границы и степень расстройства болевой чувствительности определяли с помощью инъекционной иглы. Использовали следующую шкалу нарушений: 0 – чувствительность снижена (больной не чувствует укола и температурной разницы), 1 – чувствительность повышена (пациент сильнее чем на здоровой конечности воспринимает наносимое раздражение), 2 – чувствительность нормальная. Учитывалось также наличие

или отсутствие феноменов стимулзависимых болевых симптомов: аллодинии, гипералгезии, гиперестезии и дизестезии. Выраженность аллодинии пациенты определяли субъективно по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Таблица 2 – Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «НПР-лекарство»

№	Вопрос	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого препарата?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме лекарств), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови или других жидкостях в токсических концентрациях?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на тоже или подобное лекарство при любых прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Согласно опроснику Ф.А. Хабирова вычислялся индекс мышечного альготонуса (ИАТ) [61]. Оценивали в баллах (0-1-2-3) выраженность спонтанной боли, тонуса, болезненности экстравертебральных мышц при пальпации, продолжительность болезненности, распространение иррадиации боли при локальном давлении. На основе полученных данных судили о степени вовлечения регионарных мышц в патологический процесс.

Для констатации значимых, инициирующих и поддерживающих боль структурных изменений всем пациентам проведено МРТ исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника в боковых и аксиальных проекциях в T1, T2, STIR последовательностях (МРТ Vantage Titan 1.5T).

У мужчин болевой синдром впервые выявлялся в возрасте  $41,8 \pm 13,2$  лет, у женщин – в возрасте  $46,7 \pm 12,4$  лет. Количество обострений за период заболевания составило  $6,7 \pm 3,8$ , длительность заболевания в среднем  $4,5 \pm 3,3$  лет (колебалась от 6 месяцев до 17 лет), интенсивность боли –  $7,9 \pm 2,1$  балла (таблица 3).

Таблица 3 – Клиническая и гендерная характеристика основной группы пациентов с СХТБ

Характеристика		Оценка
Пол	Женский	54(52,9%)
	Мужской	48 (47,1%)
Длительность болевого синдрома		$4,5 \pm 3,3$ лет
Количество обострений		$6,7 \pm 3,8$
Интенсивность боли при поступлении		$7,9 \pm 2,1$ балла

Боль и парестезии у больных с СХТБ, независимо от пола, локализовались в области крестца, копчика, ягодиц, ануса, надлобковой области, проекции половых органов, верхней трети, задней и внутренней поверхности бедер. У большей части из них (таблица 4) боль была постоянна (41%) или в виде «прострелов» (37%), иррадиировала до нижней трети бедра, колена.

Приступы боли могли возникнуть в разное время суток. Так, у 47,05 % пациентов болевой синдром усиливался в дневное время суток, у 31,37% – в ночное время, у 20,58% – и в дневные, и в ночные часы, половина из них (53%) страдала инсомнией.

Таблица 4 – Локализация и проекция болевых ощущений у пациентов с синдромом хронической тазовой боли

Самооценка	Всего (n=102)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=54)
Боль в пояснично-крестцовой, тазовой области, постоянная, усиливающаяся при статических, физических нагрузках, без иррадиации	24 (23,52%)	14 (29,17%)	10 (18,51%)
Боль в пояснично-крестцовой, тазовой области, усиливающаяся при статических, физических нагрузках, с иррадиацией по внутренней поверхности бедра	41 (40,2%)	16 (33,33%)	25 (46,29%)
	В обе ноги	7 (14,58%)	10 (18,51%)
	В одну конечность	9 (18,76%)	15 (27,77%)
Пароксизмальная выраженная локальная боль в виде «прострелов»	37 (36,3%)	18 (37,5%)	19 (35,18%)
	В обе ноги	6 (12,5%)	5 (9,25%)
	В одну конечность	12 (25%)	14 (25,92%)

Были выделены следующие факторы, провоцирующие усиление боли (таблица 5).

Таблица 5 – Факторы, способствующие провокации болевого синдрома у пациентов с синдромом хронической тазовой боли

Факторы	Мужчины (n=48)	Женщины (n=54)
Физическая нагрузка	16 (33,34%)	25 (46,29%)
Переохлаждение	27 (56,25%)	18 (33,33%)
Стресс	5 (10,41%)	11 (20,38%)

Физическая нагрузка была провоцирующим фактором у 16 мужчин (33,34%) и 25 женщин (46,29%). Переохлаждения как триггер провокации болево-

го синдрома был у 27 мужчин (56,25%) и 18 женщин (33,33). Роль стрессового фактора играла важную роль у 5 мужчин (10,41%) и у 11 женщин (20,38%).

Интенсивность болевого синдрома при поступлении оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В среднем среди пациентов обследованной группы она составила  $7,15 \pm 2,0$  и достоверно не различалась у мужчин и женщин –  $7,4 \pm 1,9$  и  $6,9 \pm 2,1$  соответственно –  $p > 0,05$  (таблица 6, рисунок 2).

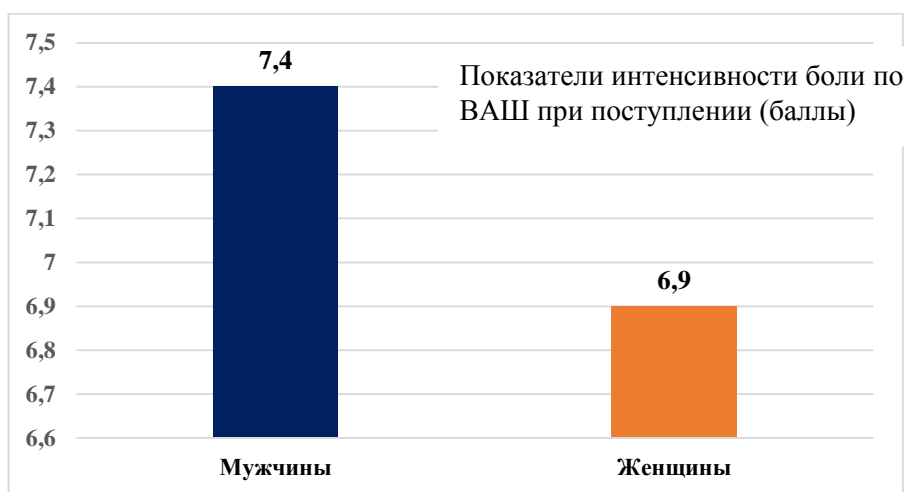


Рисунок 2 – Интенсивность болевого синдрома при поступлении в зависимости от гендерной принадлежности по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

В соответствии с таблицей 6, доля мужчин, имеющая при поступлении выраженность болевого синдрома до 6 баллов, составила 26,1% и наблюдалась у 12 пациентов, от 7-10 баллов интенсивности болевой синдром отмечался в 73,9% случаев – у 34 человек (таблица 6).

Таблица 6 – Степень выраженности болевого синдрома при поступлении в зависимости от гендерных принадлежностей

Интенсивность болево-	Мужчины (n=48)	Женщины (n=54)

го синдрома (ВАШ)	4-6 баллов	7-10 баллов	4-6 баллов	7-10 баллов
При поступлении в стационар	12 (25%)	36 (75%)	15 (27,7%)	39 (72,3%)

Особое внимание при оценке жалоб больных обращали на использование ими терминов (дескрипторов), характеризующих определенный тип боли. При наличии у многих ноцицептивной соматической и/или висцеральной боли (таблица 7) доминировала выраженная «ноющая», «давящая», при преобладании компрессионно-ишемической, нейропатической – «стреляющая», «жгучая», «как удар электрическим током».

Как оказалось, среди предъявляемых жалоб наиболее часто встречались следующие дескрипторы боли: жгучая, стреляющая, сжимающая, давящая, ноющая, у 15 пациентов периодически возникала боль «по типу прохождения электрического тока».

Таблица 7 – Частота и интенсивность дескрипторов боли у носителей аллелей гена СУР2С9

Характеристика боли	Частота, %		Интенсивность по ВАШ	
	Мужчины	женщины	мужчины	женщины
Давящая	21 (20,5%)	17 (16,7%)	4,17±2,5	5,27±1,86
Ноющая	5 (4,9%)	13 (12,7%)	4,9±1,89	5,87±2,07
Жгучая	14 (29,41%)	17 (16,7%)	5,2±2,7	6,8±3,17
По типу удара электрическим током	8 (7,8%)	7 (6,8%)	6,7±2,7	6,9±3,1

У мужчин и женщин оба типа боли были представлены одинаково ( $p>0,05$ ).

Пальпаторно у всех больных определялось регионарное напряжение ягодичных мышц, многораздельных и мышц, выпрямляющих позвоночник, выявлялось наличие триггерных точек, ограничение различной степени выраженности

объема движений при попытке, не сгибая колени коснуться пальцами рук пола, что нашло отражение в показателях мышечно-тонического напряжения. Умеренное повышение тонуса поясничных мышц, соответствующее II степени ИАТ, было константировано у 86 из 102 пациентов (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты оценки индекса мышечного альготонуса (ИАТ) у пациентов с СХТБ по шкале Ф.А. Хабирова

ИАТ	Количество баллов	Количество пациентов	Стандартное отклонение от среднего значения
I степень	0-5	12 (11,76%)	4,5±0,7 балла
II степень	6-12	86 (84,31%)	8,51±2,12 балла
III степень	>12	4 (3,92%)	13,57±1,29 балла

Положительный симптом Вассермана был выявлен у 45 больных (44,11%), симптом Мацкевича – у 36 (35,3%). Их выраженность соотносилась с интенсивностью боли по ВАШ.

Дегенеративные изменения позвоночника в виде спондилеза, спондилоартроза различной степени представленности имелись у всех больных (таблица 9).

Относительно часто по данным МРТ-исследования обнаруживалась межпозвонковая грыжа L4-L5 (18%) и L5-S1 (20%), размер которой не превышал 6 мм. Симптомы, характерные для компрессии поясничных корешков и спинного мозга, отсутствовали, коленные и ахилловы рефлексы были сохранены.

Таблица 9 – Результаты МРТ исследования пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов основной группы

Вид нарушений, по данным МРТ	Абсолютное количество (n)	%

Дегенеративные изменения поясничного отдела позвоночника (спондилез, спондилоатроз)	102	100%
Межпозвонковые грыжи (4-6 мм)		
L1-L2	6	5,8%
L2-L3	8	7,8%
L4-L5	18	17,64%
L1-L5	4	3,9%
L2-S1	2	1,96%
L5-S1	20	19,6%
Протрузии		
L1-L2	4	3,9%
L4-L5	12	11,76%
L2-L5	2	1,96%
L5-S1	6	5,8%
Узкий позвоночный канал	28	27,45%
Вторичный стеноз, вследствие дегенеративных изменений	11	10,78%

Современные технологии (МРТ, УЗИ) позволили диагностировать туннельные нейропатии бедренно-половых, запирающих нервов.

Таким образом, доминирующим типом боли у пациентов была смешанная ноцицептивная/нейропатическая экстравертебральная мышечная и висцеральная боль, являющаяся источником длительных периферических сенситизаций при наличии хронической патологии органов малого таза, прямой кишки, мочеполовой системы.

Поздняя диагностика, длительный болевой синдром, неэффективность лечения негативно отражаются на всех сферах жизнедеятельности больного: меняются его представления о возможности избавления от боли, следствием становятся нигилизм, переосмысление себя, взаимодействия с окружающими, медицинским

персоналом, физическое и психическое перенапряжение, потеря уверенности в выздоровлении, «уход» в болезнь.

Это находит отражение в ответах, оценивающих качество жизни больных при поступлении в стационар на очередной курс лечения.

## 2.2. Определение качества жизни у пациентов с синдромом хронической тазовой боли

Для оценки качества жизни пациентов с СХТБ в нашем исследовании мы применяли краткий опросник ВОЗ (WHOQOL-BREF) [12]. Его выбор был обусловлен наличием интенсивной боли у пациентов с СХТБ при поступлении и низким комплаенсом при заполнении объемных опросников.

Основной опросник содержит 100 вопросов, позволяющих оценить качество жизни в 6 сферах жизни человека: физическая сфера, психологическая сфера, независимость, социальная активность, окружающая среда и духовность. Каждая из сфер состоит из различного количества субсфер. Краткая версия опросника WHOQOL BREF является более простой в заполнении и состоит из 26 вопросов, из них 24 группируются в 4 шкалы, два вопроса (первый и второй) учитываются отдельно. Опросник был разработан в 1993 году на базе широкомасштабного, многоэтапного международного научного проекта с участием исследовательских центров России, Таиланда, Испании, Израиля, Индии, Зимбабве, Панамы, Франции, США, Нидерландов, Японии, Югославии и Австралии [12].

После заполнения анкет пациентом подсчитываются баллы по каждой сфере (таблица 10).

Таблица 10 – Таблица с уравнениями для подсчета баллов оценки качества жизни пациентов по каждой сфере

Сферы	Уравнения для подсчета баллов	«Сырой показател	Преобразованные показатели
-------	-------------------------------	------------------	----------------------------

		тель»		
Сфера 1	(6-Q3)+(6 4)+Q10+Q15+Q16+Q17+Q18	a.=	b:	в:
Сфера 2	Q5+Q6+Q7+Q11+Q19+(6-Q26)	a.=	b:	в:
Сфера 3	Q20+Q21+Q22	a.=	b:	в:
Сфера 4	Q8+Q9+Q12+Q13+Q14+Q23+Q24+Q25	a.=	b:	в:

Расчет показателя осуществляли по формуле:

$$\text{Пересчитанное значение} = \frac{(\text{исходное значение} - \text{минимально возможное значение})}{\text{Максимально возможный размах}} \times 100,$$

при этом за минимально и максимально возможные значения доменов, а также цифры максимально возможного размаха принимались значения, указанные в методической рекомендации к краткому опроснику WHOQOL BREF [12].

Домен	Минимально возможное значение	Максимально возможное значение	Максимально возможный размах
Физическое здоровье	7	35	28
Физиологическое здоровье	6	30	24
Социальные взаимоотношения	3	15	12
Окружающая среда	8	40	32

### 2.3. Фармакогенетические исследования

Фармакотерапия болевого синдрома при СХТБ является всегда комбинированной с учетом вклада ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов, взаимообуславливающих и нередко

взаимоусиливающих друг друга, создающих определенные трудности в подборе фармакотерапии, обеспечении ее эффективности и безопасности.

В настоящем исследовании изучено носительство полиморфных аллелей гена CYP2C9. Выбор именно этого изофермента обусловлен тем, что метаболизм до 90% большинства назначаемых препаратов из группы НПВП осуществляется CYP2C9. В метаболизме незначительной доли НПВП, порядка 10%, принимают участие и другие изоферменты цитохрома P450: CYP2C8, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4. Что касается полиморфизма CYP2C8, проведенными ранее исследованиями показано, что >80% пациентов, несущих CYP2C9\*2 аллель, также несут аллель CYP2C8\*3, что было продемонстрировано при фармакогенетических исследованиях во многих популяциях [132].

Для оценки генетического полиморфизма гена CYP2C9 использована цельная кровь, полученная из кубитальной вены, собранная в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма гена CYP2C9 осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови. Изучались два точечных полиморфизма rs1799853 и rs1057910 гена CYP2C9. Носительство полиморфных аллелей C/C и A/A расценивалось как наследственно-обусловленное наличие гомозиготных/гетерозиготных генотипов, предопределяющих быструю и медленную скорость метаболических реакций.

Работа выполнена на образцах ДНК с применением методов ПЦР: электрофореза в полиакриламидном геле и гибридизации на биологическом «ПФ-биочипе» с последующим анализом результатов на биочип-анализаторе. Проведен анализ образцов ДНК 102 человек.

Выделение ядер ДНК проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Sambrook et al. (1989), с некоторыми модификациями, следующим образом:

1. К 10 мл крови добавляли 3 мл глюгицира (антикоагулянт, содержащий 20 г двузамещенного гидроцитрата Na и 30 г глюкозы в 1 л).
2. Смешивали цитратную кровь с равным объемом сахарозного буфера (4°C).

3. Центрифугировали 5000 об/мин при 4°C, ядерный осадок ресуспензировали в 400 мкл буфера для протеиназы К.

4. Добавляли 10% SDS (Serva, FRG) до конечной концентрации 0,5% и инкубировали в присутствии протеиназы К (Sigma, USA), в конечной концентрации 250 мкг/мл, в течение 16 часов при 37°C.

5. Позже добавляли 400 мкл забуференного фенола pH 8 (Sambrooketal, 1989), осторожно перемешивали 10 мин и центрифугировали 5 мин при 5000 об/мин.

6. Далее переносили верхнюю фазу в другую пробирку, добавляли 400 мкл смеси фенол-хлороформ (1:1), перемешивали 5 мин, центрифугировали. Экстрагировали фенол из верхней обводненной фазы равным объемом хлороформа.

7. Далее к раствору ДНК (верхняя фаза) добавляли последовательно 40 мкл 3 М ацетата Na и 800 мкл охлажденного 96% этанола. Перемешивали и центрифугировали 15 мин при 14000 об/мин, промывали преципитат 1 мл 70% этанола. Центрифугировали повторно, осадок высушивали и растворяли ДНК в буфере TE (10 mM TrisHCl pH 7.4; 1 mM EDTA pH 8.0).

Концентрацию ДНК оценивали при измерении оптической плотности при 260 и 280 нм против TE. Отношение A260/A280 должно быть >1.8.

ДНК хранили в TE при -20°C. Далее осуществляли амплификацию фрагментов ДНК для анализа методом с полиакриламидным гелем. Для этого 250 нг исследуемого образца геномной ДНК, добавляли к 25 мкл смеси, которая включала 0.67 mM трис-HCl, pH 8.8 при 25°C; 16.6 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 6.7 mM MgCl<sub>2</sub>; 6.7 мкM ЭДТА; 10 mM 2-меркаптоэтанола, 170 мкг БСА, смесь четырех основных dNTP в концентрации 0,8 mM каждого и термостабильную ДНК-полимеразу 0,2 ед/мкл («Сибэнзим», Новосибирск) и по 0.001 оптической единицы каждого олигопрайма. Для амплификации использовали программируемый термоциклер фирмы «ДНК-технология» (г. Москва).

После окончания ПЦР специфичность амплификации и количество ПЦР-продуктов проверяли методом электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ).

Идентификацию полиморфных аллелей гена CYP2C9 проводили на ПФ-биочипе («БИОЧИП-ИМБ», г. Москва).

ПЦР реакцию проводили в 2 раунда. Реакционная смесь (25 мкл) на первом этапе ПЦР содержала 0.4 пмоля каждого праймера, 67 мМТрис-НСl (рН 8.6), 166 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.01% Тритон Х-100, 1.5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0.2 мМ каждого из dNTP («Силекс», Россия) и 2.5 ед. акт. Таq-полимеразы («Силекс», Россия). Для амплификации использовали программируемый термоциклер фирмы «ДНК-технология» (Москва). Реакцию проводили в следующем режиме: денатурация при 94°C (5 мин), далее 35 циклов амплификации по следующей схеме: 94°C, 30 с; 60°C, 30 с; 72°C, 1 мин.

Продукт первого этапа ПЦР (1 мкл) использовали в качестве матрицы на втором этапе ПЦР, который проводили в реакционной смеси того же состава, но добавляли по 4 пмоля флуоресцентно меченных праймеров, чтобы получить избыток флуоресцентно меченного одноцепочечного ПЦР-продукта. После денатурации в течение 5 мин при 94°C проводили 35 циклов амплификации по следующей схеме: 94°C, 30 с; 62°C, 30 с; 72°C, 1 мин; далее 72°C, 5 минут.

#### 2.4. Изучение концентрации провоспалительных цитокинов

Изучение изменений концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$ ) может быть использовано для оценки степени выраженности воспалительного процесса, динамики основных симптомов и, соответственно, необходимости коррекции терапии СХТБ [76].

В нашем исследовании мы изучили концентрацию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6 – как показателей локальной воспалительной реакции, имеющей стартовое значение для формирования длительного болевого синдрома и патогенетической мишени для назначаемых НПВП. Оценку динамики концентрации провоспалительных хемокинов проводили перед началом комплексной терапии и на 7 день стационарного лечения, используя их также в качестве маркеров эффективности

противовоспалительной терапии. В качестве группы сравнения использовали референтные значения показателей, согласно инструкциям по применению наборов реактивов для иммуноферментного анализа интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6, полученных при исследовании показателей иммунологического статуса у здоровых доноров (уровни спонтантной продукции цитокинов). Для исследования применялись наборы реагентов фирмы ЗАО «ВекторБест» (Россия).

## 2.5. Методы контроля эффективности и безопасности проводимого лечения

Для мониторинга эффективности и безопасности лечения, проведения сравнительного анализа персонализированных подходов с традиционными методами, в качестве основного критерия оценки эффективности использовался клинический критерий «благоприятного ответа на лечение», под которым подразумевалось уменьшение боли  $\geq 30$  % от исходного к 7-му дню стационарного лечения. Для комплексной характеристики уменьшения болевой симптоматики использовался индекс интенсивности боли в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ), оцениваемый в динамике на фоне проводимого лечения.

Для оценки безопасности терапии использовали клинический критерий появления «непереносимости» в виде любых неблагоприятных изменений со стороны ЖКТ, ССС, системы крови, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, требующих отмены препаратов и коррекции схемы назначения.

Для оценки причинно-следственной связи между появлением НПР и приемом лекарственного препарата использовали шкалу Наранжо [2].

При сумме баллов 9 и более причинно-следственную связь «НПР-лекарство» интерпретировали как определенную, при сумме баллов 5-8 – как вероятную, 1-4 – как возможную, 0 баллов интерпретировалось как сомнительная связь.

Кроме того, в качестве дополнительных критериев оценки эффективности и безопасности терапии использовалось определение качества жизни пациентов с

СХТБ и динамика концентрации провоспалительных цитокинов на фоне проводимого лечения, чувствительность определения которых у пациентов с СХТБ вне зависимости от типа болевого синдрома была доказана ранее [76].

Ответы на вопросы опросника WHOQOL BREF оптимально отражали изменения, происходящие в основных сферах жизнедеятельности больных при назначении им персонализированной терапии.

## 2.6. Статистические методы исследования

Статистическую обработку результатов осуществляли методами параметрической и непараметрической статистики [66]. Определение соответствия частот генотипов в популяциях равновесию Харди-Вайнберга проводили методом  $\chi^2$  по формуле:  $\chi^2 = (N_1N_3 - 1/4N_2^2)^2N / (n_1^2n_2^2)$  (Животовский, 1991), где  $N_1$ ,  $N_2$  и  $N_3$  – численности генотипов ХХ, Хх и хх, а  $N$  – общий объём выборки,  $n_1$  и  $n_2$  – число аллелей исследуемых генов в выборке. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга было достоверным при  $p > 0,05$ .

Для определения средних величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ) использовалась программа описательной статистики, для изучения причинно-следственной взаимосвязи между явлениями – метод корреляционного и регрессионного анализа с пакетом дополнительных статистических программ Excel 10. Достоверность групповых различий для совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали с помощью критерия Стьюдента ( $T$ ). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . При сравнении процентных долей в двух группах наблюдения использовался критерий Фишера и коэффициент сопряжения Пирсона. Разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для сравнения частоты встречаемости НПП в группах сравнения применены метод Фишера, статистическая программа GraphPad.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Оценка качества жизни у больных с хронической тазовой болью до лечения с использованием краткого опросника WHOQOL-BREF

У мужчин болевой синдром, соответствующий критериям СХТБ, возник в возрасте  $41,8 \pm 13,2$  лет, у женщин – в  $46,7 \pm 12,4$  лет, персистирование симптомов –

в среднем  $4,5 \pm 3,3$  года, количество обострений –  $6,7 \pm 3,8$ , интенсивность боли при поступлении в стационар составила  $7,9 \pm 2,1$  балла.

Таблица 11 – Результаты общей оценки качества жизни больных с СХТБ при поступлении

Сферы \ Показатели	Сырые показатели	Максимальные показатели	%	Интерпретация
Сфера 1 «Физическое и психическое благополучие»	$17,03 \pm 2,62$	35	48,5%	Средний показатель
Сфера 2 «Самовосприятие»	$17,37 \pm 2,6$	30	57,9%	Средний показатель
Сфера 3 «Микросоциальная поддержка»	$8,37 \pm 2,03$	15	55,8%	Средний показатель
Сфера 4 «Социальное благополучие»	$21,13 \pm 4,3$	49	42,8%	Средний показатель

Согласно представленным в таблице данным, все четыре сферы у опрошенных респондентов с ХТБ при поступлении оказались на средних значениях.

Сфера 1 «Физическое благополучие», включающая в себя «физическую боль и дискомфорт» (F1); «жизненную активность, энергию и усталость» (F2); «сон и отдых» (F3); составляла всего 48,5% от максимально возможных значений, что являлось отражением выраженного болевого синдрома, ограничения физической активности и нарушением сна.

Наиболее низкое значение имела сфера 4 «Социальное благополучие», показатели которой составили 42,8% от максимально возможных. Сфера 2 «Самовосприятие» в общей когорте пациентов составила 57,9%.

На первый и второй вопрос опросника «Как Вы оцениваете качество Вашей жизни?» и «Насколько Вы удовлетворены состоянием своего здоровья?» большинство больных дало негативный ответ (таблица 12).

Таблица 12 – Ответы на первый вопрос опросника WHOQOL BREF пациентов с ХТБ

Формулировка вопроса	Ответы на вопрос, %				
	Очень плохо	Плохо	Ни плохо, ни хорошо	Хорошо	Очень хорошо
«Как Вы оцениваете качество Вашей жизни?»	4%	37%	45%	14%	0%

Ни один пациент из опрошенных не высказался о «хорошем» самочувствии, оценку «очень плохо» и «плохо» дали 41% опрошенных, «ни плохо, ни хорошо» – 45%, что отражает степень психоэмоциональной и физической подавленности, причинно связанной с длительным сохранением болевого синдрома.

На второй вопрос опросника «Насколько Вы удовлетворены состоянием своего здоровья?» «очень плохо» – ответили 12%, «плохо» – 39%, «ни плохо, ни хорошо» – 46%, «хорошо» – 3%, «очень хорошо» – 0% (Таблица 13).

Таблица 13 – Ответы на второй вопрос опросника WHOQOL BREF пациентов с ХТБ

Формулировка вопроса	Ответы на вопрос, %				
	Очень плохо	Плохо	Ни плохо, ни хорошо	Хорошо	Очень хорошо
«Насколько Вы удовлетворены состоянием своего здоровья?»	12%	39%	46%	3%	0%

Различия в гендерных адаптационных реакциях на наличие сильного болевого синдрома наглядно отражены на рисунке 3 и в таблице 14.

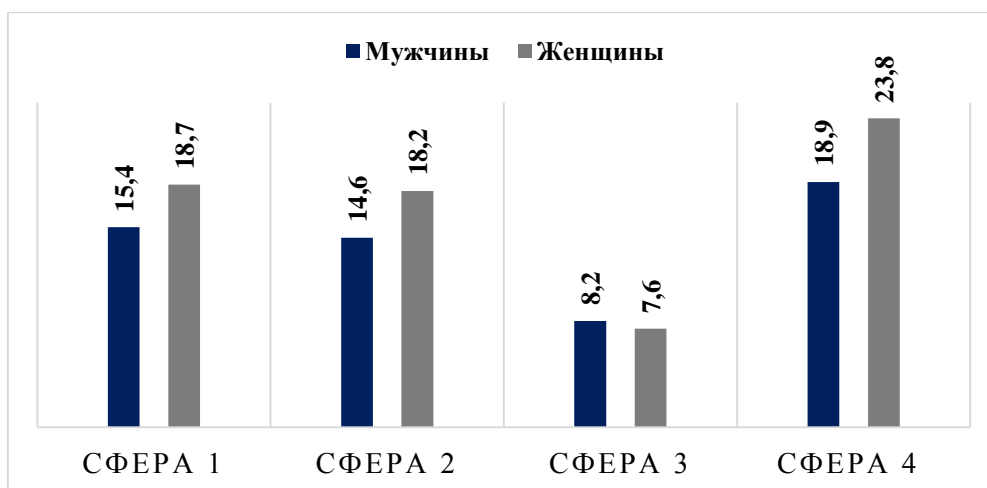


Рисунок 3 – Оценка качества жизни больных с СХТБ в зависимости от гендерной принадлежности.

Таблица 14 – Оценка сфер жизни в зависимости от гендерной принадлежности

Сферы Характер пациента	Сфера 1 «Физическое и психическое благополучие»		Сфера 2 «Само- восприятие»		Сфера 3 «Микросоци- альная поддержка»		Сфера 4 «Социальное благополучие»	
	муж (n=46)	жен (n=54)	муж (n=46)	жен (n=54)	муж (n=46)	жен (n=54)	муж (n=46)	жен (n=54)
Гендерные особенно- сти	15,4±0,8 *	18,7±1,4*	14,6±0,7 **	18,2±0,9 **	8,2±1,2 НД	7,6±1,3	18,9±1,2 **	23,8±1,6 **
Показатели в процен- тах	44%	51,4%	48,6%	60,6%	54,6%	50,6%	44,7%	59,5%
Интер- претация	Сред- ний	Сред- ний	Сред- ний	Сред- ний	Сред- ний	Сред- ний	Сред- ний	Сред- ний

Примечание: знаком\* отмечена достоверность различий между признаками  $p < 0,05$ ; «\*\*» –  $p < 0,01$ ; НД – недостоверно.

«Физическое и психическое благополучие» (сфера 1) мужчины оценили хуже, чем женщины –  $15,4 \pm 0,8$  VS  $18,7 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ). Сферу «Самовосприятие» мужчины при ответе на вопросы опросника WHOQOL BREF также оценили хуже, чем женщины –  $14,6 \pm 0,7$  VS  $18,2 \pm 0,9$  ( $p < 0,01$ ,  $p = 2,9$ ). При ответах на вопросы

сферы 3 «Микросоциальная поддержка» средний балл ответов составил  $8,2 \pm 1,2$  у мужчин и  $7,6 \pm 1,3$  у женщин ( $p > 0,05$ ). Сферу 4 «Социальное благополучие» женщины с ХТБ оценили несколько выше, чем мужчины –  $23,8 \pm 1,6$  VS  $18,9 \pm 1,2$  ( $p < 0,01$ ;  $p = 2,45$ ). По-видимому, данные особенности обусловлены различиями в гендерных адаптационно-приспособительных реакциях, в том числе и к длительно существующему болевому синдрому.

На оценку физического благополучия мужчинами и женщинами, безусловно, влияла не только длительность, но и выраженность болевого синдрома (Таблица 15).

Таблица 15 – Оценка сфер жизни больных ХТБ в зависимости от выраженности болевого синдрома и гендерного признака

Сферы Характер пациента	Сфера 1 «Физическое и психическое благополучие»		Сфера 2 «Само- восприятие»		Сфера 3 «Микро- социальная под- держка»		Сфера 4 «Социальное бла- гополучие»	
	ВАШ 4-6 бал.	ВАШ 6-10 бал.	ВАШ 4-6 бал.	ВАШ 6-10 бал.	ВАШ 4-6 бал.	ВАШ 6-10 бал.	ВАШ 4-6 бал.	ВАШ 6-10 бал.
Мужчины	$16,7 \pm 0,9$ *	$14,9 \pm 0,3$ *	$15,4 \pm 0,7$	$13,9 \pm 0,8$	$9,4 \pm 1,1$	$7,2 \pm 0,9$	$20,1 \pm 0,7$	$17,7 \pm 0,6$
Женщины	$20,1 \pm 1,2$ *	$17,2 \pm 0,3$ *	$19,1 \pm 1,1$	$17,3 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,8$	$25,4 \pm 0,9$	$22,2 \pm 0,7$

Примечание: знаком\* отмечена достоверность различий между признаками  $p < 0,05$ ; «\*\*»  $p < 0,01$ .

Мужчины испытывали физическое и психическое неблагополучие даже при оценке боли по шкале ВАШ в 4-6 баллов. Разница статистически значима ( $p < 0,05$ ). Коэффициент корреляции между показателями качества жизни и интенсивности боли по ВАШ  $r = -0,444$ .

Женщины связывали «физическое и психическое благополучие» с большей выраженностью интенсивности боли –  $20,1 \pm 1,2$  VS  $17,2 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). Коэффициент корреляции между показателями качества жизни и интенсивностью боли по ВАШ  $r = -0,196$ .

Таким образом, опросник качества жизни WHOQOL BREF является необходимым и важным инструментом оценки негативного влияния длительно сохраняющегося болевого синдрома на основные сферы жизнедеятельности больных с тазовой болью на протяжении многих лет.

Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (WHOQOL BREF) проявил себя как удобный в применении, простой и чувствительный метод оценки качества жизни пациентов с СХТБ и может быть использован в качестве мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения.

### 3.2. Оценка концентрации провоспалительных цитокинов у больных с синдромом хронической тазовой боли

Некоторыми исследователями большое значение в патогенезе СХТБ придается развитию локальных воспалительных и нейрогенных реакций с привлечением медиаторов воспаления – лейкоцитов, макрофагов, различных хемокинов, интерлейкинов [24; 86].

Указывается на различие в степени и характере изменений иммунологических показателей в зависимости от локализации патологического процесса, активации про- и противовоспалительных цитокинов как на системном, так и локальном уровнях [59]. По мнению ряда авторов, определение содержания в сыворотке крови больных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6) может быть использовано для оценки степени выраженности воспалительного процесса, а также мониторинга эффективности проводимой патогенетической терапии.

В качестве маркеров наличия протекающего воспалительного процесса, значимого для формирования длительной соматической и висцеральной боли у больных с СХТБ, нами были выбраны провоспалительные цитокины. Исследование концентрации в крови интерлейкинов 1 $\beta$  и 6 было важно не только для констатации активности воспаления, но и обоснования назначения НПВП, контроля за проводимым лечением.

Оценку динамики концентрации провоспалительных хемокинов в сыворотке крови проводили перед началом комплексной терапии отдельно у мужчин и женщин в двух подгруппах: подгруппа с интенсивностью боли по ВАШ при поступлении от 4-х до 6 баллов и подгруппа с оценкой боли по ВАШ 7-10 баллов и на 7 день. В качестве группы сравнения использовали референтные значения показателей, согласно инструкциям по применению наборов реактивов для иммуноферментного анализа интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6, полученных при исследовании показателей иммунологического статуса у здоровых доноров (уровни спонтанной продукции цитокинов; средние значения с диапазоном колебаний). Результаты приведены в таблице 16 и отражены на рисунке 4.

Таблица 16 – Концентрация интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови в зависимости от гендерной принадлежности и интенсивности болевого синдрома при поступлении больных в стационар

I группа: ВАШ 4-6 баллов	
Мужчины (n=12)	92,7 $\pm$ 3,18*
Женщины (n=15)	89,35 $\pm$ 4,67
Уровень спонтанной продукции интерлейкина-1 $\beta$ в сыворотке условно-здоровых доноров (ср. знач.; диапазон колебаний)	50 пг/мл (0-107 пг/мл)
II группа: ВАШ 7-10 баллов	
Мужчины (n=36)	104,2 $\pm$ 4,42*
Женщины (n=39)	98,45 $\pm$ 5,67
Уровень спонтанной продукции интерлейкина-1 $\beta$ в сыворотке условно-здоровых доноров (ср. знач.; диапазон колебаний)	50 пг/мл (0-107 пг/мл)

Примечание: знаком\* отмечена достоверность различий между признаками  $p < 0,05$ .

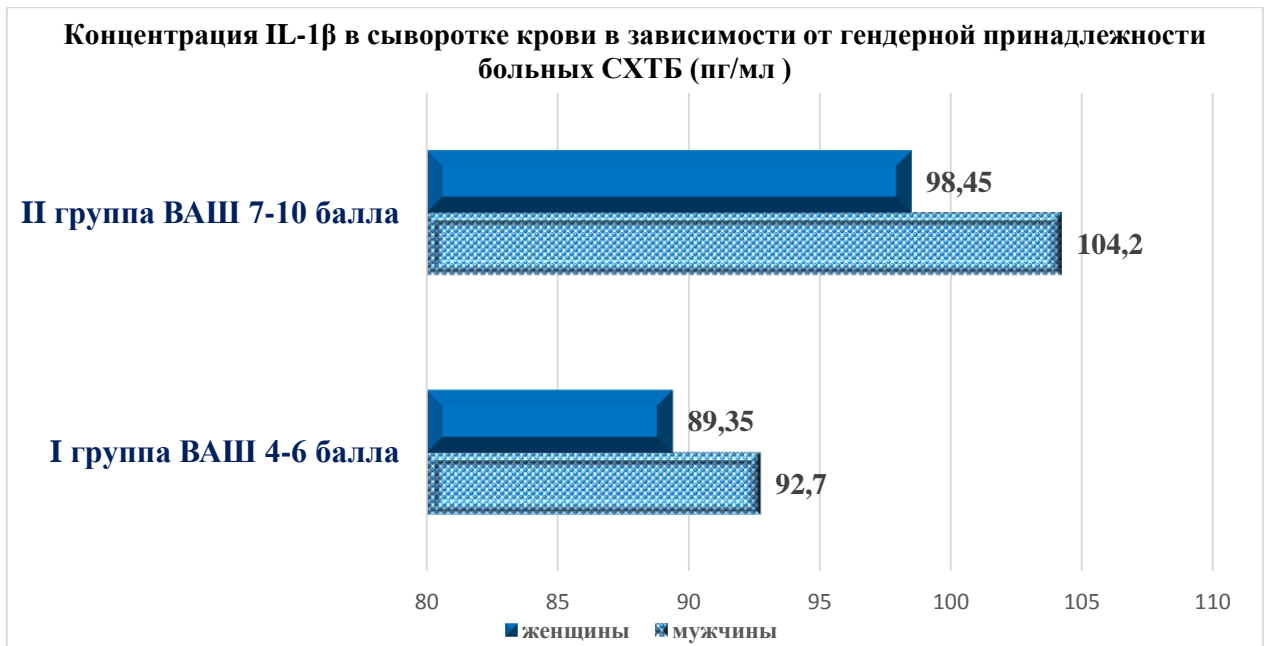


Рисунок 4 – Зависимость концентрации интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови от гендерной принадлежности при поступлении больных СХТБ в стационар.

Согласно представленным результатам, концентрация интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке у мужчин была достоверно выше, чем у женщин при относительно низкой (4-6 баллов по ВАШ) и более интенсивной боли (ВАШ 7-10 баллов) –  $p < 0,05$ ;  $p = 2,14$ .

Концентрация интерлейкина-1 $\beta$  у мужчин, имеющих при поступлении оценку интенсивности по ВАШ 4-6 баллов, была статистически значимо ниже концентрации интерлейкина-1 $\beta$  у мужчин с более интенсивной болью (ВАШ 7-10 баллов)  $92,7 \pm 3,18$  VS  $104,2 \pm 4,42^*$  ( $p < 0,05$ ;  $p = 2,11$ ), что на наш взгляд также является отражением более выраженной локальной воспалительной реакции, имеющей более значимую оценку боли. Среднее значение показателя у женщин в группе пациентов, имеющих при поступлении ВАШ 4-6 баллов, также было ниже среднего значения данного показателя у женщин, имеющих при поступлении оценку боли по ВАШ 7-10 баллов –  $89,35 \pm 4,67$  VS  $98,45 \pm 5,67$ .

Аналогичные данные получены при определении в сыворотке крови содержания интерлейкина-6.

Таблица 17 – Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных СХТБ в зависимости от гендерной принадлежности при поступлении в стационар

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови пг/мл	
I группа ВАШ: 4-6 баллов	
Мужчины (n=12)	62,9±3,32***
Женщины(n=15)	58,29±3,27***
Уровень спонтанной продукции интерлейкина- 6 в сыворотке условно-здоровых доноров (ср. знач.; диапазон колебаний)	12 пг/мл (0-90 пг/мл)
II группа ВАШ: 7-10 баллов	
Мужчины (n=36)	83,78±3,42***
Женщины(n=39)	87,49±3,16***
Уровень спонтанной продукции интерлейкина- 6 в сыворотке условно-здоровых доноров (ср. знач.; диапазон колебаний)	12 пг/мл (0-90 пг/мл)

Примечание: знаком\* отмечена достоверность различий между признаками  $p < 0,05$ ; «\*\*» –  $p < 0,01$ ; НД – недостоверно.

Согласно представленным в таблице 17 результатам, концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови у мужчин была высокой, но ниже показателей интерлейкина-1 $\beta$  женщин. У женщин, оценивающих интенсивность болевых ощущений по ВАШ 4-6 балла, концентрация интерлейкина-6 была равна 58,29±3,27 пг/мл, при 7-10 баллах достигала 87,49±3,16 пг/мл. Разница статистически достоверна ( $p < 0,001$ ;  $p = 6,42$ ), то же у мужчин – 62,9±3,32 VS 83,78±3,42 ( $p < 0,001$ ;  $p = 4,38$ ).

На рисунке 5 выявленная закономерность выражена в графической форме.

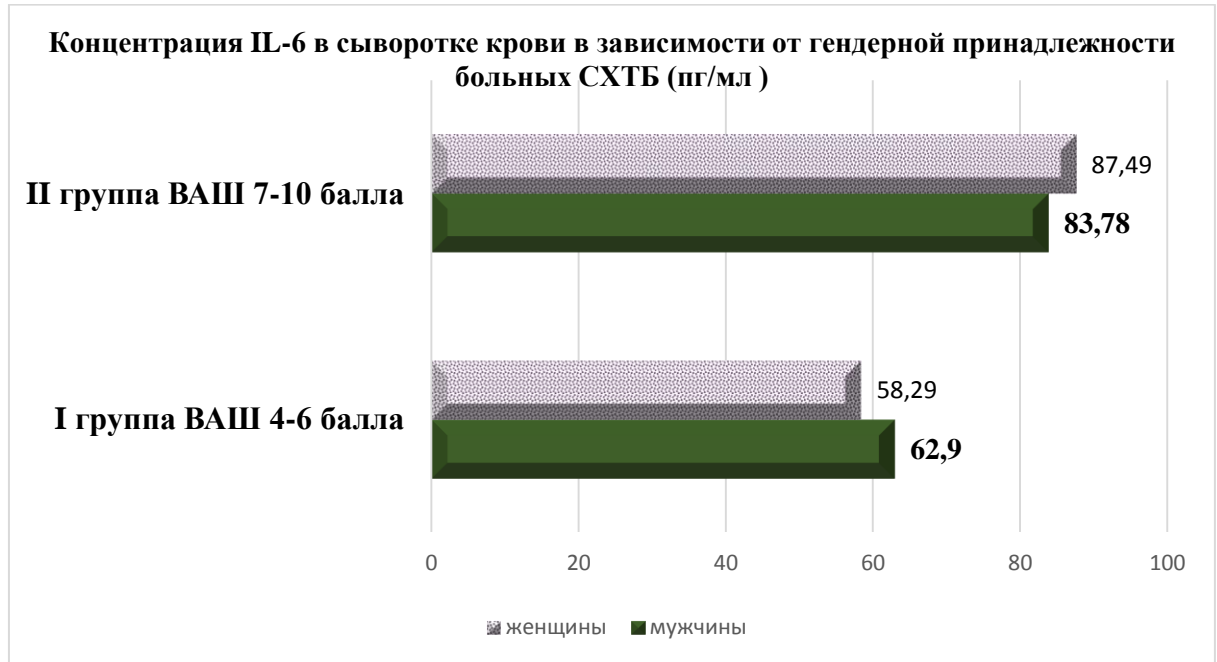


Рисунок 5 – Зависимость концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови от гендерной принадлежности при поступлении больных с синдромом хронической тазовой боли в стационар.

Полученные результаты отражают связь активности воспалительного процесса и длительности болевого синдрома, что, на наш взгляд, может быть использовано в качестве опорного критерия мониторинга эффективности проводимого лечения.

### 3.3. Нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для лечения больных с синдромом хронической тазовой боли и результаты фармакогенетического исследования гена CYP2C9

Анализ медицинской документации пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение ЧУЗ МСЧ г. Астрахани, позволил нам выделить наиболее часто используемые препараты НПВП (таблица 18) для лечения больных с СХТБ.

Таблица 18 – Нестероидные противовоспалительные препараты, назначаемые больным с синдромом хронической тазовой боли в неврологическом отделении ЧУЗ МСЧ г. Астрахани

№	Наименование препарата МНН/торговое	Суточная доза	Частота назначений (%), n=102
1.	Диклофенак натриевая соль/Диклофенак	75 мг/сут	36%
2.	Лорноксикам/Ксефокам	8-16 мг/сут	17%
3.	Кетопрофен/Кетонал	100-200 мг/сут	14%
4.	Мелоксикам/Мовалис	7,5-15 мг	13%
5.	Фенилпропионовая кисло- та/Флурбипрофен/ Индометацин	200-300 мг/сут	10%
6.	Целекоксиб	200 мг/сут	10%
7.	Ацеклофенак/аэртал	200 мг/сут	5%

Учитывая стойкость и выраженность болевого синдрома при СХТБ, предпочтение отдается препаратам с клинически значимой обезболивающей и противовоспалительной активностью. Наличие разных лекарственных форм позволяет осуществлять переход с инъекционных на таблетированные и топические препараты.

По статистике Всемирной организации здравоохранения, показатель потребления НПВП составляет почти 30 млн. человек, среди них 40% лица пожилого возраста, и этот показатель постоянно растет [152]. Эффективность НПВП

обычно не вызывает сомнений и связана с ингибированием внутриклеточного фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который участвует в синтезе целого ряда простагландинов и лейкотриенов, реализующих развитие и сохранение воспаления в тканях.

Эффективность и безопасность НПВП, частота развития НПР определяются особенностями его метаболизма, имеющими генетические и модифицируемые составляющие (таблица 19).

Таблица 19 – Особенности метаболизма назначаемых больным НПВП [42; 43; 229]

№	Наименование препарата (МНН/торговое)	Изофермент цитохрома P450	
		Основная форма	Дополнительные
1.	Диклофенак натриевая соль/Диклофенак	CYP2C9 (50-90%)	CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4
2.	б-хлор-Лорноксикам/Ксефокам	CYP2C9 (>90%)	
3.	Кетопрофена лизиновая соль/Кетонал	CYP2C9, (40%)	конъюгация с глюкуроновой кислотой
4.	Мелоксикам/Мовалис	CYP2C9 (50-90%)	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4
5.	Фенилпропионовая кислота/Флурбипрофен/Индометацин	CYP2C9 (50-90%)	
6.	Напроксен/налгезин	CYP2C9 (>40%)	CYP2C8, CYP1A2
7.	Целекоксиб/целебрекс	CYP2C9 (>90%)	CYP3A4
8.	Ацеклофенак/аэртал	CYP2C9 (>50%)	

Протекание большинства метаболических процессов обеспечивает система цитохрома P450. Известно более тысячи изоферментов цитохрома P450, но в метаболизме НПВП принимают участие изоформы CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6,

CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4. Наибольший приоритет в метаболизме назначаемых НПВП имеет изоформа CYP2C9, метаболизирующая от 40% до 90% всех препаратов [38; 39; 171].

В клиническом отношении наибольшей значимостью обладают два медленных аллеля гена CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 [171].

Наиболее клинически значимые изменения в фармакокинетике у носителей медленных аллелей (преимущественно CYP2C9\*3) выявлены для целекоксиба и флурбипрофена, о чем FDA внесены предостережения в инструкции к этим препаратам и даны рекомендации к снижению доз препаратов [130].

Генетический полиморфизм гена CYP2C9 в присутствии медленных аллелей существенно изменяет фармакокинетику препаратов – обуславливает возрастание плазменных концентраций, замедляет скорость метаболизма, снижает клиренс НПВП [171]. При носительстве медленных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 НПВП метаболизируются с низкой скоростью, кумулируются в организме больного и, в связи с этим, вызывают серьезные побочные эффекты, которые зачастую требуют дополнительной медикаментозной коррекции, изменения дозы и даже схемы лечения.

С целью изучения частоты встречаемости полиморфных аллелей CYP2C9 и оценки влияния этого носительства на клиническую эффективность терапии у пациентов с ХТБ, поступающих в неврологическое отделение НУЗ МСЧ г. Астрахани (n=102), при поступлении была взята кровь для генотипирования. Изучалась частота встречаемости двух полиморфных аллелей CYP2C9: rs1799853 CYP2C9\*2 (C430T) и rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C).

При изучении равновесного распределения частот генотипов CYP2C9 по полиморфным маркерам C430T и A1075C, согласно уравнению Харди-Вайнберга, было установлено, что частоты распределения полиморфных генотипов в общей группе исследования распределены равновесно –  $\chi^2=0,2445$ ;  $p=0,6210$  ( $p>0,05$ ), полиморфные аллели rs1799853 CYP2C9\*2 (C430T) и rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) встречались с различной частотой (таблица 20).

Таблица 20 – Распределение частот генотипов rs 1799853 CYP2C9\*2 (C430T) и rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) у пациентов с СХТБ

rs1799853 CYP2C9*2 (C430T)	Индекс актив- ности <i>Activite score</i>	Генотип (n=102)	Абс/%
Генотип СС	2	wt/wt	70 (68,6%)
Генотип СТ	1,5	*2/n	10 (9,8)%
rs 1057910 CYP2C9*3 (A1075C)	Индекс актив- ности <i>Activite score</i>	Генотип (n=102)	Абс/%
Генотип АА	2	wt/wt	78 (79,5%)
Генотип АС	0,5	*2/3*	22 (21,5%)

По результатам проведенного нами генотипирования промежуточный гетерозиготный генотип \*2/n (rs1799853 CYP2C9\*2 (C430T)) был обнаружен у 10 пациентов (9,8% случаев), что в соответствии с Руководством консорциума (CPIC) для CYP2-C9 имеет индекс активности 1,5 и соответствует понятию «промежуточного метаболизма» – Intermediate metabolizer [180].

Полиморфный медленный аллель rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) с индексом активности 0,5 выявлен у 22 пациентов (21,5% случаев). Поскольку промежуточные метаболизаторы фенотипически являются индивидуумами со сниженной функцией CYP2C9, традиционно их объединяют в одну общую подгруппу – индивидуумов со сниженной функцией, что в общей выборке исследования (n=102) составило 32 человека (31,3%).

Согласно проведенным ранее исследованиям, общая частота CYP2C9\*2 в различных популяциях колеблется от 8% до 18%, частота CYP2C9\*3 – от 4% до 10% [58].

Полученные в нашем исследовании результаты, в целом, отражают данные литературных источников по CYP2C9\*2 и несколько превышают по CYP2C9\*3 – 22% VS 4-10% [36; 119; 159; 181; 195]. Проведенные ранее исследования, касающиеся частоты встречаемости полиморфных аллелей CYP1A2, CYP2D6,

CYP2C19, также выявили более высокую распространенность медленных аллелей вышеуказанных генов у жителей Астраханского региона, по сравнению с общероссийскими показателями, что, по-видимому, отражает наличие территориальной этногеномики, особенно проявляющихся в условиях проживания мультиэтнических слоев населения.

Vianna-Jorge и соавт. (2004) показали, что максимальная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой теноксикама достоверно выше у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9\*1/\*1 (wt/wt), как при однократном приеме препарата, так и на фоне длительного его применения [195]. Garcia-Martin и соавт. (2004) доказали снижение клиренса ибупрофена у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 по сравнению с носителями генотипа CYP2C9\*1/\*1 [150]. Аналогичные изменения фармакокинетики у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, были отмечены при применении и других НПВС, таких как флубипрофен [142], лорноксикам [159], пироксикам [159], ибупрофена [155].

В клинической практике при назначении НПВП пациентам с длительным болевым синдромом важно также учитывать высокий риск развития нежелательных побочных эффектов. Так, при приеме неселективных ингибиторов ЦОГ-1 очень часто встречается поражение желудочно-кишечного тракта, назначение селективно действующих ингибиторов ЦОГ-2 может инициировать сердечно-сосудистые осложнения, особенно у пожилых пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы [31, 32, 132, 154].

Именно предупреждение возникновения побочных эффектов НПВП при сохранении клинической эффективности препаратов является серьезной задачей при лечении больных с хронической тазовой болью.

Рациональное, с точки зрения соблюдения баланса эффективности и безопасности, назначение НПВП должно основываться не на эмпирическом опыте отдельного врача, а на методах доказательной медицины, позволяющих ему в каждом случае при всестороннем обследовании больного, выявлении факторов

риска и коморбидной патологии обосновать правильный выбор препарата для проведения оптимальной индивидуализированной терапии.

### 3.4. Клинико-фармакогенетические особенности пациентов с синдромом хронической тазовой боли

При сопоставлении жалоб, анамнеза заболевания, сопутствующей коморбидной патологии, эффективности и переносимости применения НПВП при амбулаторном лечении с ранее выявленными генотипами мы обратили внимание на особенности, которые, на наш взгляд, нуждаются в систематизации и в дальнейших исследованиях на большей по выборке группе больных, выходящей за пределы настоящей работы (таблица 21).

В группе обычных метаболизаторов анамнез болезни по длительности клинического проявления составлял более 7-10 лет в 57,5% случаев. В группе пациентов с медленным метаболизмом это явление наблюдалось статистически значимо чаще – в 84% случаев (метод Фишера  $t=0,00187$ ,  $p<0,05$ ; коэффициент сопряжения Пирсона 0,300, сила связи средняя). Пациентов со сроком заболевания более 5 лет среди обычных метаболизаторов было 15 (22,5%), среди медленных – 4 (12,5%) (метод Фишера  $t=0,41225$ ,  $p>0,05$ ; коэффициент сопряжения Пирсона 0,106, сила связи слабая).

Пациентов со сроком заболевания более 1 года среди обычных метаболизаторов было 21 (30,4%), в то время как в группе пациентов со сниженной функцией всего 1 (3,1%) (метод Фишера  $t=0,0154$ ,  $p<0,05$ ; коэффициент сопряжения Пирсона 0,29, сила связи средняя).

Таблица 21 – Клинико-фармакогенетический статус пациентов с СХТБ

№	Анамнестические данные	Обычные метаболизаторы CYP2C9 wt/wt (n=70)	Медленные метаболизаторы rs 1057910 CYP2C9*3 (A1075C) rs1799853 CYP2C9*2 (C430T)/ (n=32)
1.	Длительность заболевания		
	Больше 7-10 лет	36 (57,5%)	27 (84%)
	Больше 5 лет	15 (22,5%)	4 (12,5%)
	Больше 1 года	21 (30,4%)	1 (3,1%)
2.	Оценка интенсивности боли при поступлении (ВАШ)		
	8-10 баллов	17 (24%)	29 (90,6%)*
	7-8 баллов	40 (57%)	3 (9,4%)
	6-7 баллов	13 (19%)	-
3.	Эффективность и переносимость НПВП в анамнезе		
	Таблетированные НПВП, принимаемые амбулаторно	Низкая эффективность 32 (46%)	Высокая эффективность 16 (52%)
	НПР при приеме НПВП когда-либо в анамнезе (диспепсия, боль в эпигастрии, изжога, метеоризм)	4 (5,5%)	9 (31%)
4.	Формы коморбидной патологии		
I.	Желудочно-кишечного тракта	8 (11%)	9 (30%)*
	Эрозивно-язвенная болезнь ЖКТ с обострением менее пяти месяцев назад	-	7 (24%)
	Эрозивно-язвенная болезнь ЖКТ с обострением более 2-х лет назад	4 (6,5%)	2 (6%)*
	Хронический колит	2 (3%)	-
	Хронический гастрит	2 (3%)	2 (7%)
II.	ССС	30 (42,9%)	4 (12,5%)
	Гипертоническая болезнь II стадии	14 (20,4%)	-
	Вторичная артериальная гипертензия	7 (10%)	4(12,5%)
	ИБС. Стенокардия напряжения II функциональный класс, НКО	5 (7,5%)	-

Статистически достоверная зависимость между изучаемыми параметрами, определенная методом регрессионного анализа. Коэффициент детерминации  $R^2 > 0,8$ .

При поступлении 29 (90,6%) медленных метаболизаторов с СХТБ имели оценку интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 8-10 баллов. Среди нормальных метаболизаторов такую оценку боли по ВАШ имели 17 пациентов/24% (метод Фишера  $t=0,0000$ ,  $p<0,05$ ; коэффициент сопряжения Пирсона 0,526, сила связи относительно сильная). Интенсивность боли в группе обычных метаболизаторов в 7-8 баллов была у 40 пациентов/57%, в группе медленных метаболизаторов – у 3 человек/9,4% (метод Фишера  $t=0,0000$ ,  $p<0,05$ ; коэффициент сопряжения Пирсона 0,579, сила связи относительно сильная).

На слабую эффективность принимаемых НПВП амбулаторно, согласно материалам медицинской документации и анамнеза заболевания, обратили внимание 46% пациентов с СХТБ, являющихся обычными метаболизаторами (32 пациента). В группе пациентов, несущих медленную аллель CYP2C9, согласно материалам медицинской документации, 16 человек (52%) отмечали эффективность проведенной ранее НПВП-терапии, однако у 31% (9 человек) из них отмечались реакции непереносимости, что проявлялось побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и способствовало прекращению приема препаратов данной группы. В группе обычных метаболизаторов диспепсические проявления на фоне терапии НПВП тоже наблюдались, однако с гораздо меньшей частотой встречаемости – всего у 4 (5,5%) больных (метод Фишера  $t=0,00316$ ,  $p<0,05$ ; коэффициент сопряжения Пирсона 0,421, сила связи относительно сильная).

Представленность форм коморбидной патологии у носителей генотипа CYP2C9 также имела отличия.

У пациентов, являющихся нормальными метаболизаторами, первое место по частоте встречаемости занимали заболевания ССС – 42,9% (30 чел.). Больные в течение многих лет наблюдались и получали амбулаторное и стационарное лечение у терапевтов и кардиологов по поводу гипертонической болезни I-II стадии с преимущественным поражением сердца (20,4%), вторичной (обычно, почечной) артериальной гипертензии (10%), ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения II ФК, 7,5%). Патология ЖКТ зарегистрирована у 8 пациентов (11%).

В группе пациентов с ХТБ, носителей медленной аллели гена CYP2C9 преобладали лица с патологией ЖКТ, эрозивно-язвенные осложнения имелись в анамнезе у 9 (30% больных), причем у ряда больных симптомы последнего обострения на фоне приема НПВП возникли менее 5-ти месяцев назад. Методом регрессионного анализа было установлено, что у медленных метаболизаторов, имеется связь между интенсивностью тазовой и поясничной боли при поступлении и частотой эрозивно-язвенных заболеваний в анамнезе – коэффициент Пирсона  $R^2=2,22$ .

Можно предположить, что помимо существующих, известных звеньев патогенеза формирования СХТБ, имеет место взаимно обуславливающее и взаимно отягощающее действие НПВП на состояние слизистой ЖКТ с одной стороны, и переносимость НПВП в зависимости от исходного типа метаболических реакций с другой. Представляется, что пациенты, несущие медленную аллель гена CYP2C9 и страдающие СХТБ, более часто при приеме НПВП испытывают обострение со стороны ЖКТ, вынужденно отказываются от приема препаратов этой группы, что приводит к сохранению воспалительной реакции, пролонгации патологического процесса и хронизации болевого синдрома.

Патология сердечно-сосудистой системы у медленных метаболизаторов по частоте встречаемости значительно уступала патологии ЖКТ, была диагностирована только у 4 пациентов (12,5 % больных) в виде вторичной артериальной гипертензии.

Гинекологические заболевания у женщин, носителей медленной аллели CYP2C9, регистрировались несколько чаще, чем в группе обычных метаболизаторов 9,3% VS 5,5% ( $p<0,05$ ). Урологические симптомы у мужчин и женщин обеих подгрупп были представлены примерно с одинаковой частотой 8,6% VS 6,2% ( $p>0,05$ ).

### 3.5. Мониторинг эффективности и безопасности персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с синдромом хронической тазовой боли

В качестве клинических групп наблюдения на этапе мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения СХТБ в стационарных условиях с применением персонализированного назначения НПВП образовались три группы наблюдения. Две были сформированы на основании результатов генетического тестирования (группа из 70 человек по CYP2C9 wt/wt и группа из 32 человек с медленным генотипом rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) rs1799853 CYP2C9\*2 (C430T) (n=32). Третья группа была представлена группой контроля, в нее вошли 50 человек.

Как уже было сказано выше, в качестве критерия эффективности нами использовался клинический критерий «благоприятного ответа на лечение», под которым подразумевается уменьшение боли  $\geq 30\%$  от исходного к 7-му дню стационарного лечения, с оценкой интенсивности боли у больных с СХТБ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в динамике. Для оценки безопасности терапии использовался клинический критерий появления «непереносимости» в виде любых неблагоприятных изменений со стороны ЖКТ, ССС, системы крови, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, требующих отмены препаратов или коррекции схемы назначения. Для оценки связи приема препарата с появлением НПР использовали шкалу Наранжо. Кроме того, в качестве дополнительных критериев оценки эффективности и безопасности терапии, использовалось определение качества жизни пациентов с ХТБ с применением краткого опросника WHOQOL BREF и изучение динамики концентрации провоспалительных цитокинов на фоне проводимого лечения.

Пациенты контрольной группы в количестве 50 человек (таблица 22), получающие неселективно действующий диклофенак с омепразолом, при поступлении имели жалобы на интенсивность болевого синдрома, согласно ВАШ более 8 баллов в 38% случаев, 7 баллов в 47%, и менее 6 баллов отмечалось у 15% пациентов.

Общий балл ВАШ в контрольной группе при поступлении составил  $7,86 \pm 1,09$ . К 7-му дню терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение интенсивности боли более чем на 30%. При этом интенсивности болевого синдрома в 8-10 баллов не отмечалось ни у кого из пациентов, 7 баллов было у 14% ( $47\% \text{ VS } 14\%$ ), менее 6 баллов интенсивность боли по ВАШ к 7-му дню стационарного лечения наблюдалась у 43 пациентов ( $86\% \text{ VS } 15\%$ ). Общий балл в группе наблюдения после 7-дневного курса терапии составил  $5,29 \pm 0,92$ . Разница статистически значима  $p < 0,05$  ( $5,29 \pm 0,92 \text{ VS } 7,86 \pm 1,09$ ).

При оценке качества жизни пациентов с ХТБ в динамике на фоне проведенной терапии диклофенаком натриевой солью в дозе 75 мг/сут оказалось, что у пациентов контрольной группы показатели сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» менялись статистически значимо  $t=3,66$ ;  $p < 0,001$  ( $17,2 \pm 0,67 \text{ VS } 21,4 \pm 0,92$ ), что отражало положительную динамику уменьшения интенсивности выраженности болевого синдрома на фоне проводимого лечения и улучшение психоэмоционального состояния пациентов. В пользу этого свидетельствовала и динамика показателей сферы 2 «Самовосприятие». К 7-му дню стационарного лечения данные показатели также увеличивались в численном значении  $16,42 \pm 0,85 \text{ VS } 19,87 \pm 0,63$  ( $t=3,26$ ;  $p < 0,001$ ). Показатели качества жизни сферы 3 «Микросоциальная поддержка» и сферы 4 «Социальное благополучие» на фоне проводимого лечения имели тенденцию к повышению  $7,75 \pm 0,85 \text{ VS } 9,2 \pm 1,4$  и  $21,35 \pm 0,72 \text{ VS } 23,18 \pm 0,89$ , однако без статистически значимой разницы отличий –  $t=0,89$  и  $t=1,6$  соответственно.

Концентрация провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-1 $\beta$ ) на фоне терапии диклофенаком натриевой солью в суточной дозе 75 мг/сут статистически значимо уменьшалась к 7-му дню терапии –  $73,05 \pm 3,37 \text{ VS } 52,8 \pm 2,19$  ( $t=5,04$ ;  $p < 0,001$ ) и  $96,01 \pm 4,48 \text{ VS } 62,3 \pm 3,24$  ( $t=6,10$ ;  $p < 0,001$ ), что в целом отражало уменьшение воспалительной реакции, коррелировало с уменьшением интенсивности болевого синдрома согласно ВА, и, соответственно, отражало положительную динамику показателей качества жизни пациентов с СХТБ (рисунок 6, таблица 22).

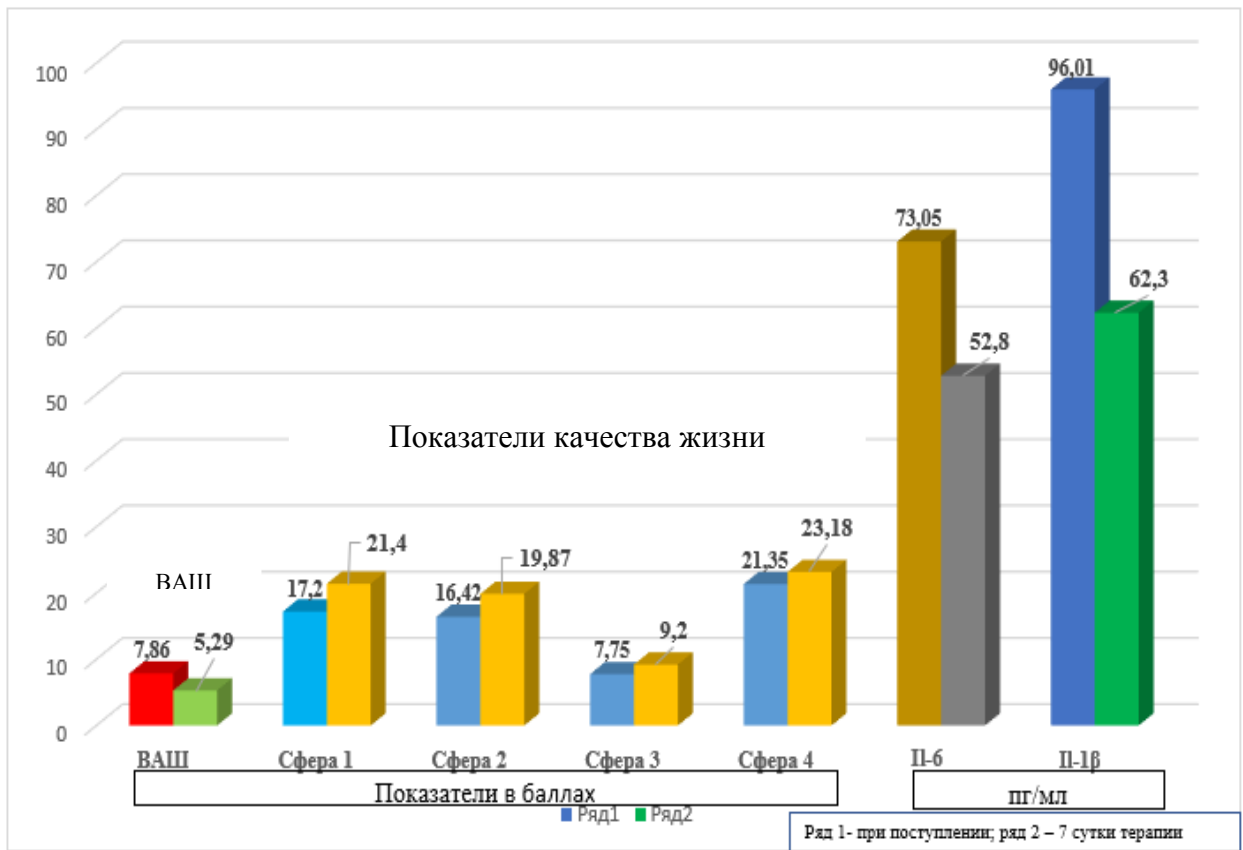


Рисунок 6 – Динамика интенсивности боли, содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и оценки сфер качества жизни у пациентов группы контроля при приеме диклофенака натриевой соли в дозе 75 мг/сутки.

Установлено, что касается клинических критериев безопасности оказалось, что в контрольной группе пациентов с СХТБ, получающих стационарное лечение без учета результатов фармакогенетического тестирования, практически у каждого третьего пациента (14 пациентов 28%), несмотря на одновременный прием ИПП, отмечались проявления НПР со стороны ЖКТ в виде диспепсии – у 9 пациентов (18%); изжоги, горечи во рту – у 2 пациентов (4%); болей в гастродуоденальной зоне – 3 человека (6%). Связь появления НПР с приемом диклофенака, согласно шкале Наранжо, составила  $7,78 \pm 0,41$  баллов, что интерпретировалось нами как «вероятная причинно-следственная связь».

Таблица 22 – Динамика интенсивности боли, показателей качества жизни согласно опроснику WHOQOL BREF, динамика показателей провоспалительных цитокинов и профиль непереносимости НПВП у пациентов контрольной группы с СХТБ (терапия диклофенаком натриевой солью в дозе 75 мг/сут+омепразол в дозе 20 мг/сут)

До лечения (при поступлении)				К 7 дню терапии				% эффективности/ показатели эффек- тивности
ВАШ	n=50	%	Общий показа- тель в группе	ВАШ	n=50	%	Общий показа- тель в группе	
8-10 баллов	19	38%	7,86±0,79*	8-10 баллов	-	-	5,29±0,92*	>30%
7 баллов	23	47%		7 баллов	7	14%		>30%
<6 баллов	8	15%		<6 баллов	43	86%		>30%
Оценка качества жизни пациентов с ХТБ, согласно опроснику WHOQOL BREF								
Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4	Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4	
17,2±0,67***	16,42±0,85***	7,75±0,85НД	21,35±0,72	21,4±0,92***	19,87±0,63***	9,2±1,4	23,18±0,89	p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Динамика показателей провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1β								
ИЛ-6 (пг/мл)			73,05±3,37***	ИЛ-6 (пг/мл)			52,8±2,19***	p<0,001
ИЛ-1β(пг/мл)			96,01±4,48***	ИЛ-1β(пг/мл)			62,3±3,24***	p<0,001
Показатели безопасности НПВП								
Реакции непереносимости, реакции НПП							n	%
Появление любых НПП со стороны ЖКТ							14	28%
Появление любых НПП со стороны ССС							6	12%
Изменение лабораторных показателей							-	-
Снижение диуреза, отеки							-	-
Иные проявления НПП							-	-
Структура НПП со стороны ЖКТ (n=14)			Время появления НПП	Структура НПП со стороны ССС (n=6)			Время появления НПП	
Диспепсия (тошнота, рвота) – 9 человек (18%) Изжога, горечь во рту – 2 пациента (4%) Боли в гастродуоденальной зоне – 3 человека (6%)			4,8±1,2 к/д 4,2±1,5 к/д 6±0,5 к/д	Нестабильность артериального давления – 6 пациентов			4,4±1,5 к/д	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность различий p<0,05; знаком «\*\*» отмечена достоверность различий p<0,01; знаком «\*\*\*» отмечена достоверность различий p<0,001.

Следует обратить внимание на временные аспекты появления вышеуказанных НПР. Диспепсические расстройства, изжога и горечь во рту проявлялись в основном в первые 4-5 дней терапии ( $4,8 \pm 1,2$ ), что, по-видимому, может быть дополнительно объяснено фармакодинамикой омепразола. Известно, что при первом поступлении ИПП в организм подавляется лишь часть активированных протонных помп, находящихся на секреторной мембране. В последующем число блокированных молекул  $H^+/K^+-ATP$ азы увеличивается, что позволяет объяснить нарастание эффекта ИПП к 3-5-му дню от начала применения и, соответственно, уменьшение проявлений таких побочных эффектов, как диспепсия и изжога [15]. Появление болей в гастродуоденальной зоне наблюдалось у 3 человек. Данный симптом появлялся к 6-му дню терапии диклофенаком натриевой солью ( $6 \pm 0,5$  к/д), что, по нашему мнению, является проявлением НПР-энтеропатий. Согласно проведенным отечественным и зарубежным исследованиям, изъязвления тощей и подвздошной кишки отмечаются у 47% больных ревматоидным артритом, длительно принимавших НПВП [49]. Вместе с тем, ретроспективные исследования, проведенные в США, связывают до 4% всех резекций тонкой кишки с осложнениями НПВП-терапии. По данным капсульной и двухбаллонной энтероскопии, поражения слизистой кишечника при приеме НПВП встречаются у 16-88% больных. Остается малоизученным факт появления болевого синдрома на фоне НПВП-терапии. Ряд авторов в своих исследованиях объясняют это ролью класс-специфических побочных эффектов ИПП [49].

Побочные эффекты со стороны ССС отмечались у 6 пациентов (12%). Они проявлялись нестабильностью артериального давления практически все 7 дней лечения диклофенаком натриевой солью, что потребовало увеличения дозы гипотензивных препаратов, в среднем на  $\frac{1}{4}$  от назначаемой дозы. Качественная оценка появления НПР по шкале Наранжо составила  $7,16 \pm 0,47$  баллов, что интерпретировалось, согласно рекомендациям, как «вероятная причинно-следственная связь». После проведенного титрования дозы гипотензивных препаратов удалось достичь стабилизации состояния.

Известно, что простагландины взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. На сегодняшний день обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих эффект повышения артериального давления на фоне приема НПВП: снижение натрийуреза за счет подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия; увеличение внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибиции синтеза ПГЕ-2 и ПГІ2, обладающих вазодилатационной активностью; усиление выброса норадреналина из нервных окончаний пресинаптической мембраны (что при наличии СХТБ может иметь существенное значение); снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1 и появление НПВП-нефропатии [31; 32; 33]. Следует обратить внимание на то, что почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ-2, однако прогипертензивное действие потенциально могут оказывать как селективно действующие НПВП (с-НПВП), так и препараты неселективного механизма действия (нс-НПВП) [2; 35; 36].

Так, согласно результатам масштабного исследования (более 17 тыс. пациентов старше 65 лет, не имевших АГ на момент включения в исследование), в группе пациентов, получавших терапию рофекоксибом, количество пациентов, у которых в течение года были отмечены эпизоды повышения АД и развитие клинически значимой систолической АГ, составило 27%, что оказалось статистически значимо выше, чем в группе пациентов, принимавших целекоксиб (23%) или другие нс-НПВП [196].

Что касается мониторинга эффективности и безопасности назначения препаратов НПВП, в группе нормальных метаболизаторов (NM) CYP2C9 wt/wt (n=70) выбор был сделан в пользу целекоксиба, так как согласно результатам нашего исследования, наиболее частой коморбидной патологией (таблица 23) у данной категории больных являются заболевания ССС (42,9%). У нормальных метаболизаторов препарат назначался в средне терапевтической дозе (200 мг в сутки, однократно) на основании российских клинических рекомендаций по применению

НПВП в клинической практике и в соответствии с инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

Пациенты данной клинической группы наблюдения в количестве 70 человек (таблица 23), получающие селективно действующий цекоксиб, при поступлении имели жалобы на интенсивность болевого синдрома согласно ВАШ 8-10 баллов в 25% случаев, 7 баллов в 57,5%, и менее 6 баллов отмечалось у 17,5% пациентов. Общий балл интенсивности боли при ХТБ по ВАШ в группе нормальных метаболизаторов при поступлении составил  $7,77 \pm 1,09$ .

Аналогично контрольной группе к 7-му дню терапии у всех пациентов, являющихся NM-метаболизаторами CYP2C9 wt/wt, отмечалось уменьшение интенсивности боли более чем на 30%. При этом интенсивности болевого синдрома в 8-10 баллов по ВАШ к 7-му дню терапии не отмечалось, 7 баллов наблюдалось у 5 пациентов (7% VS 57,5%). Интенсивность боли по ВАШ к 7-му дню стационарного лечения менее 6 баллов диагностировалась у 3 пациентов (17,5% VS 4,2%). Общий балл в группе наблюдения после 7-ми дневного курса терапии составил  $5,74 \pm 0,65$ . Разница статистически значима  $p < 0,05$ ;  $t = 1,98$  ( $5,74 \pm 0,65$  VS  $7,77 \pm 0,79$ ).

При оценке качества жизни пациентов с ХТБ в динамике на фоне проведенной терапии цекоксибом у NM-метаболизаторов CYP2C9 (wt/wt) показатели сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» менялись также статистически значимо  $t = 4,02$ ;  $p < 0,001$  ( $18,3 \pm 0,59$  VS  $22,8 \pm 0,95$ ), что в целом свидетельствует об уменьшении интенсивности выраженности болевого синдрома. Показатели сферы 2 «Самовосприятие» в динамике к 7-му дню стационарного лечения также имели численное преимущество перед аналогичными параметрами до начала терапии цекоксибом  $15,98 \pm 0,76$  VS  $19,92 \pm 0,74$  ( $t = 3,71$ ;  $p < 0,001$ ).

Показатели качества жизни пациентов с СХТБ сферы 3 «Микросоциальная поддержка» на фоне проводимого лечения также увеличивались  $8,2 \pm 0,95$  VS  $10,59 \pm 1,9$ , однако без статистически значимой разницы отличий –  $t = 1,83$ . Что касается сферы 4 «Социальное благополучие», то тут отмечалась более выраженная динамика показателей, чем у пациентов контрольной группы –  $22,18 \pm 0,64$  VS  $5,29 \pm 1,3$ ;  $t = 2,15$   $p < 0,05$ .

Таблица 23 – Динамика интенсивности боли, показателей качества жизни согласно опроснику WHOQOL BREF, динамика показателей провоспалительных цитокинов и профиль непереносимости НПВП у пациентов основной группы, болеющих СХТБ, NM-метаболизаторов CYP2C9 wt/wt (n=70) на фоне терапии целекоксибом в дозе 200 мг/сут

До лечения (при поступлении)				К 7 дню терапии				% эффективности/ показатели эффек- тивности
ВАШ	n	%	Общий показа- тель в группе	ВАШ	n	%	Общий показа- тель в группе	
8-10 баллов	17	25%	7,77±0,79*	8-10 баллов	-	-	5,74±0,65*	>30%
7 баллов	40	57,5%		7 баллов	5	7%		>30%
<6 баллов	13	17,5%		<6 баллов	3	4,2%		>30%
Оценка качества жизни пациентов с ХТБ, согласно опроснику WHOQOL BREF								
Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4	Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4	%
18,3±0,59***	15,98±0,76***	8,2±0,95	22,18±0,64*	22,8±0,95***	19,92±0,74***	10,59±1,9	25,29±1,3*	p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,05
Динамика показателей провоспалительных цитокинов И-6 и И-1β								
И-6 (пг/мл)			79,24±4,18***	И-6 (пг/мл)			57,9±3,46***	
И-1β(пг/мл)			100,01±4,23***	И-1β(пг/мл)			67,4±2,97***	
Показатели безопасности НПВП								
Реакции непереносимости, реакции НПР							n	%
Появление любых НПР со стороны ЖКТ							4	5,7%
Появление любых НПР со стороны ССС							2	2,8%
Изменение лабораторных показателей							-	-
Снижение диуреза, отеки							-	-
Иные проявления НПР							-	-
Структура НПР со стороны ЖКТ (n=4)			Время появления НПР	Структура НПР со стороны ССС (n=2)			Время появления НПР	
Диспепсия (тошнота) – 4 человека (5,7%)			6±0,4 к/д	Нестабильность артериального давления – 2 пациента (2,8%)			3,5±0,3 к/д	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность различий p<0,05; знаком «\*\*», отмечена достоверность различий p<0,01; знаком «\*\*\*», отмечена достоверность различий p<0,001.

Концентрация провоспалительных цитокинов (И-6 и И-1 $\beta$ ) на фоне терапии целекоксибом в суточной дозе 200 мг/сут также уменьшалась статистически значимо – 79,24 $\pm$ 4,18 VS 57,9 $\pm$ 3,46 (t=3,93; p<0,001) и 100,01 $\pm$ 4,23 VS 67,4 $\pm$ 2,97 (t=6,31; p<0,001), что отражало положительную динамику клинических симптомов СХТБ на фоне НПВП-терапии (рисунок 7).

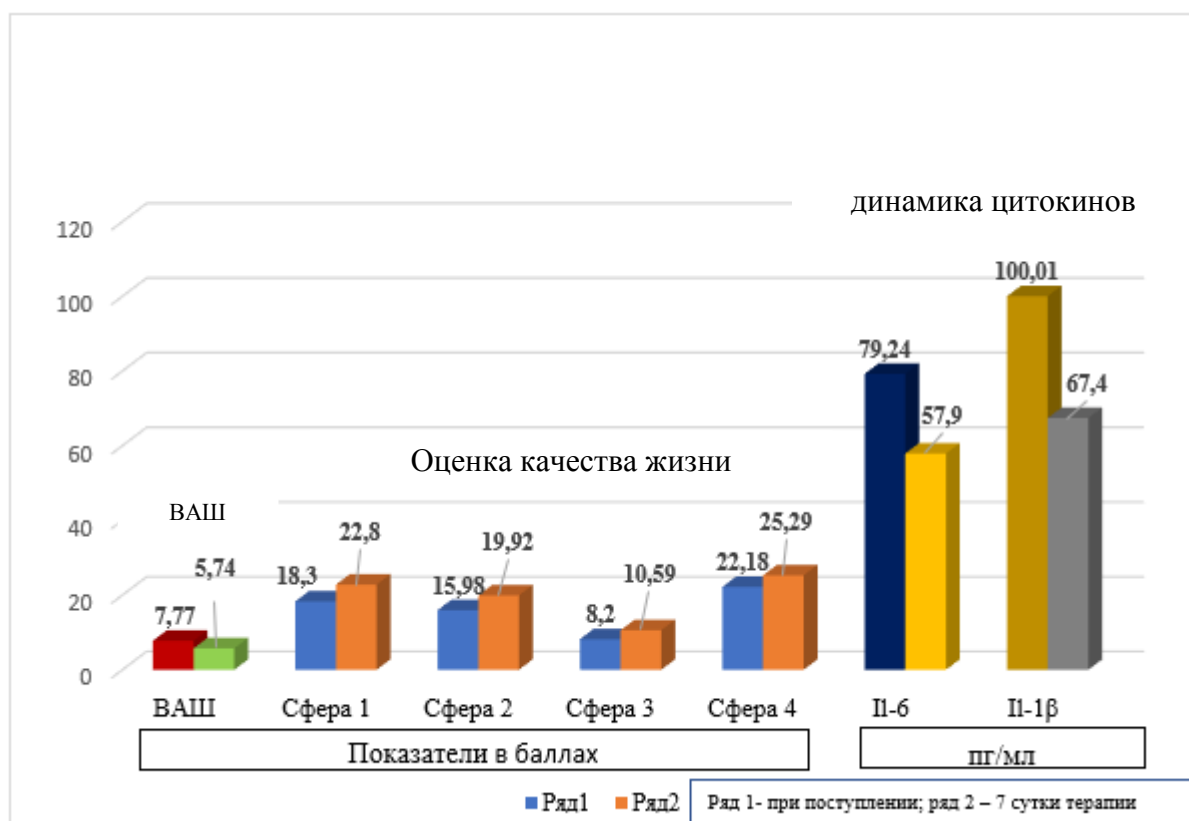


Рисунок 7 – Динамика интенсивности боли, содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и оценки сфер качества жизни у нормальных метаболизаторов CYP2C9 wt/wt при приеме целекоксиба в дозе 200 мг/сутки.

Клинический мониторинг безопасности назначения целекоксиба у NM-метаболизаторов CYP2C9 (wt/wt) в суточной дозе 200 мг/сут показал, что количество НПР со стороны ЖКТ (диспепсия) было значительно меньше, чем в контрольной группе пациентов с СХТБ, получающих диклофенака натриевую соль в дозе 75 мг/сут без учета результата фармакогенетического тестирования CYP2C9: 4 (5,7%) VS 14 (28%). Болевых ощущений в абдоминальной области в данной группе пациентов зарегистрировано не было. Качественная оценка появления

НПР по шкале Наранжо составила  $7,0 \pm 0,4$  баллов, что интерпретировалось, согласно рекомендациям, как «вероятная причинно-следственная связь».

НПР со стороны ССС в виде нестабильности артериального давления у пациентов данной группы наблюдались в три раза реже, чем у пациентов группы контроля 2 (2,8%) VS 6 (12%). Оценка НПР в виде повышения АД по шкале Наранжо составила  $6,0 \pm 0,5$ .

Время появления НПР со стороны ЖКТ у пациентов данной группы было несколько отсроченным по сравнению с группой контроля  $6,4 \pm 0,4$  VS  $4,8 \pm 1,2$  к/д ( $t=1,2$ ;  $p>0,05$ ).

### Клинический пример №1

Больная В., 62 лет (ист. болезни № 2 125-18) находилась в неврологическом отделении ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани с 28.09.2017 г. по 09.10.2017 г. с диагнозом: Дорсопатия, Люмбоишалгия СХТБ со стойким выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом, дизурия. Дорзальная медианная грыжа диска L5-S1 (по типу протрузии), спондилоартроз (по МРТ данным).

Сопутствующий диагноз: вторичная артериальная гипертензия атеросклеротического генеза. Атеросклероз аорты, дислипидемия, риск 3. ХСН 0.

Жалобы: Пациентка обратилась к неврологу с жалобами на боли (с интенсивностью до 8 баллов по ВАШ) в нижней части спины, внизу живота – «простреливающие», «спастические», такие сильные, что «перехватывает дыхание», кроме того беспокоят частые мочеиспускания.

Анамнез заболевания: Данные жалобы возникли в 2000 году через полгода после вторых стремительных родов. В связи с выраженностью болевого синдрома, наличием на тот момент боли в промежности обследовалась у колопроктолога (патологии не выявлено), у гинеколога (были обнаружены спайки в малом тазу). Осмотрена неврологом, поставлен диагноз «люмбалгия». МРТ исследование поясничного отдела позвоночника выявило задние протрузии межпозвонковых дисков L4-L5, L5-S1, явления спондилоартроза. Лечилась согласно назначениям гинеколога и невролога, без значимого результата. Более того, присоединились ча-

стые мочеиспускания, никтурия. На работе несколько раз за урок (работает учителем младших классов) выходит в туалет, мочится часто, малыми порциями, периодически возникают схваткообразные боли в животе. Нарушен ночной сон, 2-3 раза за ночь встает в туалет, после чего уже не может уснуть. Стала очень впечатлительной, тревожной, иногда возникают сердцебиения, несистемные головокружения, подташнивания. Неоднократно получала курсы НПВП, витаминов группы В, физиотерапии с временным положительным эффектом. Назначение НПВП данной больной было сопряжено с развитием НПР в виде нестабильности артериального давления, курсы лечения в связи с этим были короткими. Миорелаксанты центрального действия (мидокалм) в сочетании с интерференц-терапией не обеспечивали стойкой ремиссии. В течение последних месяцев боль заметно усилилась, локализуясь преимущественно в поясничной области и внизу живота.

В анамнезе мастопатия, артериальная гипертензия 2 стадии, риск 3. Атеросклероз аорты, дислипидемия. ХСН 1. ФК 2. Для коррекции артериальной гипертензии принимает не регулярно лизиноприл 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день. По назначению кардиолога принимает кардиомагнил 75 мг вечером, розувастатин 10 мг.

Оценка соматического статуса: астенического телосложения, рост 180 см, вес 67 кг. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Щитовидная железа не увеличена, при пальпации безболезненна. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над всей поверхностью легких определяется легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту.

Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая на 0,5 кнаружи от правой парастернальной линии, верхняя – второе ребро; левая – на 1,0 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца умеренно приглушены. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 75 в мин. АД 160/90 мм. рт. ст.

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется. Перкуторно нижний край печени по краю правой реберной дуги. Отеков нет.

Функции тазовых органов контролирует. Мочеиспускание свободное, учащенное, иногда болезненное. Отмечается умеренная болезненность в паховой области, усиливающаяся при пальпации.

Заключение: структура коморбидной патологии – артериальная гипертензия 2 стадии, 2 степени, риск 3. Атеросклероз аорты, дислипидемия. ХСН 1. ФК 2.

Оценка неврологического статуса: в сознании, контактна, эмоционально лабильна. Когнитивные функции в норме. Менингеальных знаков нет, речь не нарушена. ЧМН интактны. Рефлексы D=S. Парезов нет, чувствительность сохранена.

Нарушена осанка, правое плечо и правая лопатка ниже левых. Легкий сколиоз грудопоясничного отдела выпуклостью влево, грудной кифоз 2 степени. Выраженное напряжение мышц шеи, надплечий. Болезненность при пальпации остистых отростков шейно-грудного и, особенно, пояснично-крестцового отдела, паравертебральных точек в указанной области с 2-х сторон. Сглажен поясничный лордоз. Дефанс поясничных мышц с 2-х сторон. Индекс мышечно-тонического синдрома по Хабирову 9 баллов, что соответствует второй – умеренной степени выраженности.

Наклоны в стороны умеренно ограничены, кпереди существенно, болезненны, до пола не достает 40 см. Отмечает сложности при перемене положения тела, особенно после длительного нахождения в положении сидя, лежа. С трудом меняет положение тела в постели, не может сразу разогнуться. Пациентка описывает боль, используя вербальные дескрипторы, как «простреливающую, глубинную, внизу живота». При перемене положения тела гримаса боли, гиперемия лица и шеи («вегетативное ожерелье»).

Симптом Нери положительный с обеих сторон; симптомы Дежерина, Ласега, Вассермана, Мацкевича, Бонне-Бобровниковой – отрицательные. Болезненность в точках выхода седалищного нерва, Валле отсутствует. Коленные, ахилловы рефлексы равны, умеренной живости. Объем движений и сила мышц в прок-

симальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей достаточная – 5 баллов. Точные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива.

Консультация гинеколога: признаки спаечного процесса малого таза.

УЗИ органов малого таза:

Матка: расположена срединно, размеры: 35x22x27 мм, контуры ровные, четкие. Миометрий: структура диффузно неоднородная, с единичными кальцификатами. Эндометрий: до 2,5 мм, линейный, аваскулярный, базальный слой четкий, ровный.

Правый яичник: подтянут к матке, контуры четкие, ровные, размеры 16x14x12мм, по медиальному контуру яичника лоцируются гиперэхогенные линии. Левый яичник: визуализация затруднена, подтянут к матке, контуры четкие, ровные, размеры 16x14x15 мм, объем 1,8 мл – соответствует постменопаузе. структура неоднородная, по контуру яичника лоцируются гиперэхогенные линейные структуры – спайки?

Шейка: размеры 22x20 мм, ЦК линейный, не расширен, лоцируются единичные кисты d=2-3 мм. Свободная жидкость в малом тазу не определяется. Визуализация затруднена из-за газов кишечника.

Заключение: УЗ параметры соответствуют возрасту. Нельзя исключить УЗ признаки спаек таза.

МРТ: Дорзальная медианная протрузия диска L5-S1, спондилоартроз.

Общий анализ крови – без патологии, СРБ – 11 мг/л, СОЭ – 9 мм/час, уровень интерлейкинов в сыворотке крови: IL-6 – 84 пг/мл; IL 1 $\beta$  – 93 пг/мл (показатель повышен); триглицериды – 3,0 ммоль/л (показатель повышен); ЛПВП – 0,5 ммоль/л (показатель снижен); ЛПНП – 2,4 ммоль/л (показатель повышен); общий холестерин – 5,2 ммоль/л (показатель повышен).

Опросник качества жизни (ВОЗ WHOQOL BREF): сфера 1 «Физическое и психическое благополучие» – 18 баллов; сфера 2 «Самовосприятие» – 17,5 баллов; сфера 3 «Микросоциальная поддержка» – 7,5 баллов; сфера 4 «Социальное благополучие» – 22 балла. Все сферы оказались равномерно снижены, что можно объяснить наличием у больной длительного болевого синдрома.

Показания к генотипированию. Выбор НПВП для персонализированной терапии в связи с наличием у пациентки коморбидной патологии со стороны ССС в виде вторичной артериальной гипертензии атеросклеротического генеза, атеросклероза аорты, дислипидемии, риск 3. ХСН 0.

Тип персонализации. Генотипирование образца крови пациентки для определения возможного носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. Полученный результат: пациентка оказалась носителем нормальной аллели CYP2C9.

Обоснование назначения препарата для персонализированной терапии. Учитывая сопутствующую коморбидную патологию ССС, было принято решение о назначении целекоксиба, обладающего наименьшим кардиотоксическим влиянием. Препарат был назначен в средней терапевтической дозе 200 мг/сут, однократно, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике» и инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

Оценка эффективности персонализированной терапии: на фоне применения целекоксиба, подобранного по результатам генетического тестирования с учетом коморбидной патологии, отмечалась хорошая переносимость препарата. НПР в виде подъемов артериального давления и отеков не зарегистрировано.

Состояние больной к 7-му дню стационарного лечения заметно улучшилось, интенсивность боли уменьшилась (с 9 баллов до 6 баллов по ВАШ). Индекс мышечно-тонического синдрома по Хабирову снизился до 5 баллов, что свидетельствует о снижении мышечно-тонического напряжения. Уровень в сыворотке крови IL-6 достиг 51 пг/мл; IL-1 $\beta$  – 64 пг/мл, что подтверждает уменьшение воспалительной реакции.

Нормализовались общее состояние и сон, улучшилось качество жизни. Опросник качества жизни: к 7-му дню терапии по сравнению с поступлением существенно увеличились показатели всех 4-х сфер – сфера 1 «Физическое и психическое благополучие» – 23 балла; сфера 2 «Самовосприятие» – 21 балл; сфера 3 «Микросоциальная поддержка» – 11 баллов; сфера 4 «Социальное благополучие»

– 29 баллов. Наибольшее увеличение численного показателя наблюдалось по сфере 1 «Физическое и психическое благополучие» (18 VS 23) и сфере 4 «Социальное благополучие» – 22 VS 29.

**Заключение.** В данном клиническом случае использование технологии персонализированной терапии позволило индивидуально подобрать пациентке наиболее рациональный, эффективный и безопасный НПВП для купирования болевого синдрома с учетом, имеющейся у неё в анамнезе коморбидной патологии со стороны ССС: артериальная гипертензия 2 стадии, риск 3. Атеросклероз аорты, дислипидемия. ХСН 1. ФК 2.

Проведенное нами исследование позволило выявить факт преимущественного наличия коморбидной ЖКТ-патологии у 30% пациентов с СХТБ, являющихся медленными метаболиторами CYP2C9 (rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C); rs1799853 CYP2C9\*2 (C430T)). В связи с этим в данной группе пациентов назначался альтернативный препарат, на фармакокинетику которого не оказывают существенное влияние генетические варианты CYP2C9 *in vivo* и /или нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации для руководства клинической практикой в настоящее время [180]. Был сделан выбор в пользу ацеклофенака (аэртала). Препарат назначался на основании российских клинических рекомендаций по применению НПВП в клинической практике и в соответствии с инструкциями государственного реестра лекарственных средств в дозе 200 мг/сут, разделенной на 2 приема.

Пациенты данной клинической группы наблюдения в количестве 32 человек (таблица 24, рисунок 8) при поступлении имели жалобы на интенсивность болевого синдрома согласно ВАШ 8-10 баллов в 90,6% случаев (29 пациентов), 7 баллов наблюдалось у 3 пациентов (9,4%). Ниже 6 баллов интенсивности болевого синдрома по ВАШ в данной группе клинического наблюдения при поступлении не было. Общий балл интенсивности боли в группе медленных метаболиторов CYP2C9 при поступлении составил  $8,6 \pm 1,4$ . Следует отметить, что в данной группе пациентов оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ при поступле-

нии имела наиболее высокие численные показатели:  $8,6 \pm 1,4$  VS  $7,77 \pm 0,79$  VS  $7,86 \pm 0,79$ . На фоне проводимого лечения ацеклофенаком в группе пациентов с СХТБ – медленных метаболизаторов CYP2C9 отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома более чем на 30%, как и в двух других группах клинического наблюдения:  $8,6 \pm 1,4$  VS  $5,09 \pm 1,3$  ( $t=1,92$ ;  $p<0,05$ ).

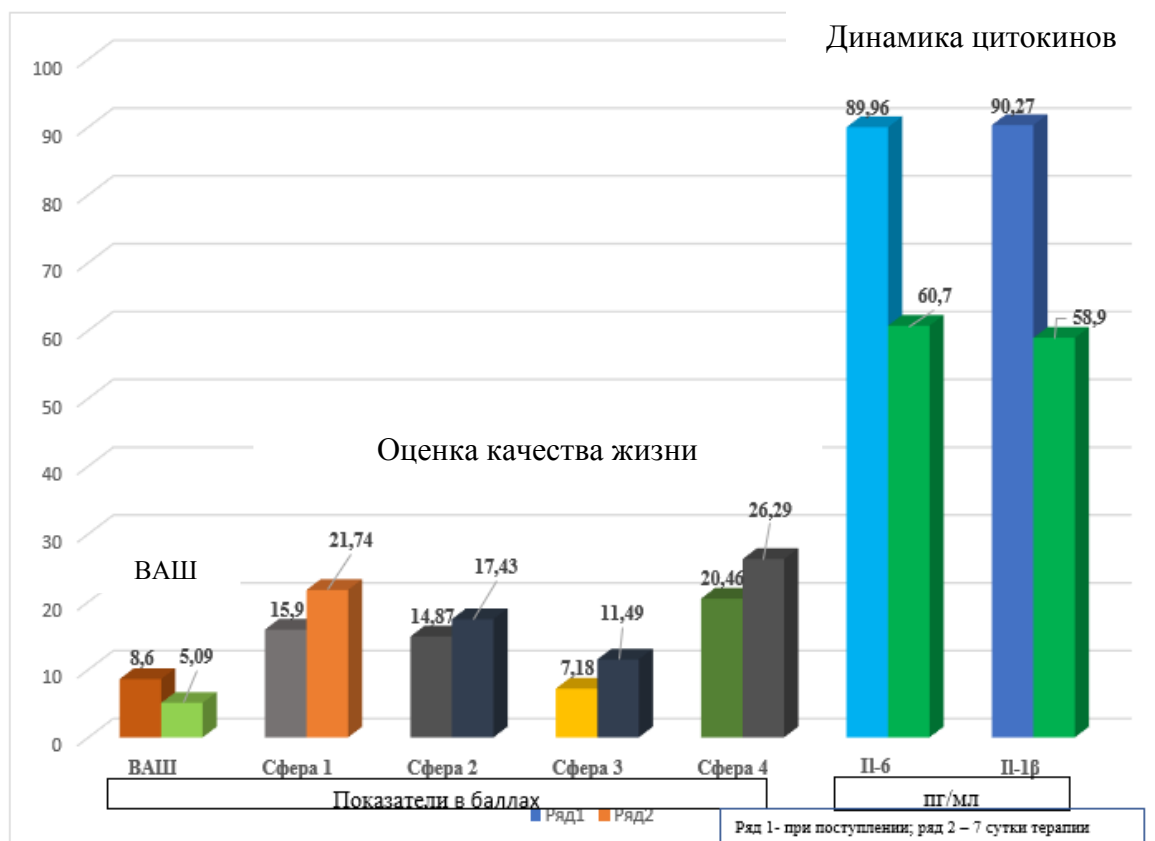


Рисунок 8 – Динамика интенсивности боли, содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и оценки сфер качества жизни у РМ-метаболизаторов CYP2C9 при приеме ацеклофенака в дозе 200 мг/сутки.

При оценке качества жизни пациентов с СХТБ РМ-метаболизаторов CYP2C9 в динамике на фоне проведенной терапии ацеклофенаком показатели сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» менялись также статистически значимо  $t=4,92$ ;  $p<0,001$  ( $15,9 \pm 0,67$  VS  $21,74 \pm 0,98$ ), что отражало положительную динамику уменьшения интенсивности выраженности болевого синдрома.

Показатели сферы 2 «Самовосприятие» в динамике на фоне персонализировано назначенной терапии статистически значимо увеличивались:  $14,87 \pm 0,93$  VS  $17,43 \pm 0,92$  ( $t=1,96$ ;  $p<0,05$ ). Показатели качества жизни пациентов с СХТБ сферы 3 «Микросоциальная поддержка» на фоне терапии возросли:  $7,18 \pm 1,02$  VS  $11,49 \pm 1,84$ . По сравнению с группой контроля и группой пациентов, являющихся нормальными метаболиторами CYP2C9, разница в показателе качества жизни пациентов с СХТБ сферы 3 «Микросоциальная поддержка» у медленных метаболиторов оказалась статистически значимой  $t=2,53$   $p<0,01$ . Что касается сферы 4 «Социальное благополучие», то здесь отмечалась более выраженная динамика показателей, чем у пациентов двух других изучаемых групп:  $20,46 \pm 0,79$  VS  $26,29 \pm 1,7$ ;  $t=3,11$   $p<0,001$  (рисунок 8).

При оценке риска НПР у одного пациента зарегистрировано появление тошноты (3,1%). Качественная оценка по шкале Наранжо составила 6 баллов. У двух пациентов наблюдалась нестабильность артериального давления (6,2%), оценка по шкале Наранжо  $6,5 \pm 0,5$  балла. Других побочных эффектов выявлено не было (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика интенсивности боли, показателей качества жизни согласно опроснику WHOQOL BREF, показателей провоспалительных цитокинов и профиль непереносимости НПВП у пациентов РМ-метаболизаторов, болеющих СХТБ, rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) rs1799853 CYP2C9\*2 (C43OT) (n=32) на фоне терапии ацеклофенаком

До лечения (при поступлении)				К 7 дню терапии				% эффективности/показатели эффективности
ВАШ	n	%	Общий показатель в группе	ВАШ	n	%	Общий показатель в группе	
8-10 баллов	29	90,6%	8,6±1,4*	8-10 баллов	-	-	5,09±1,3*	>30%
7 баллов	3	9,4%		7 баллов	14	43,75%		>30%
<6 баллов	-	-		<6 баллов	18	56,25%		>30%
Оценка качества жизни пациентов с ХТБ, согласно опроснику WHOQOL BREF								
Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4	Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4	%
15,9±0,67** *	14,87±0,93 *	7,18±1,02* *	20,46±0,79** *	21,74±0,98** *	17,43±0,92 *	11,49±1,84** *	26,29±1,7** *	p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,001
Динамика показателей провоспалительных цитокинов И-6 и И-1β								
И-6 (пг/мл)			89,96±5,13	И-6 (пг/мл)			60,7±2,34	
И-1β(пг/мл)			90,27±4,38	И-1β(пг/мл)			58,9±3,16	
Показатели безопасности НПВП								
Реакции непереносимости, реакции НПР							n	%
Появление любых НПР со стороны ЖКТ							1	3,1%
Появление любых НПР со стороны ССС							2	6,2%
Изменение лабораторных показателей							-	-
Снижение диуреза, отеки							-	-
Структура НПР со стороны ЖКТ (n=1)				Структура НПР со стороны ССС (n=2)				
Диспепсия (тошнота) – 1 человек				Нестабильность артериального давления – 2 пациента				

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность различий p<0,05; знаком «\*\*», отмечена достоверность различий p<0,01; знаком «\*\*\*», отмечена достоверность различий p<0,001.

Клинический пример №2

Больная К., 40 лет (ист. болезни № 3 502-18) находилась в неврологическом отделении ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахань с 22.02.2018 г. по 05.05.2018 г. с диагнозом: Дорсопатия, СХТБ.

Сопутствующий диагноз: эрозивный гастродуоденит (17.01.2014 года); эндометриоз тела матки.

Жалобы. При поступлении предъявляет жалобы на выраженные стойкие боли в нижней части спины, ягодице справа, иррадиирующие по задней поверхности бедра, усиливающиеся в положении сидя, в положении лежа на правом боку. Боль носит смешанный характер: ноцицептивный в поясничной области и нейропатический по задней поверхности бедра и голени (использует вербальные дескрипторы боли – «жгучая, стреляющая»).

Из анамнеза заболевания известно, что впервые боли в указанной области возникли 2 года назад после физической нагрузки, сначала в поясничном отделе. Через год боль «спустилась» в правую ягодичную область, стала отдавать по задней поверхности бедра. Неоднократно получала стационарное лечение в неврологическом отделении ЧУЗ МСЧ г. Астрахань, кроме того периодически лечилась амбулаторно. Врач назначал таблетированные и топические НПВП (найзилат, диклофенак, ибупрофен). Курсы использования НПВП были короткими ввиду появления при их приеме тошноты, изжоги, боли в эпигастрии, что заставляло пациентку самостоятельно через 2-3 дня от начала прекращать лечение. Болевой синдром при этом не купировался. У пациентки в анамнезе был диагностирован эрозивный гастродуоденит (17. 01.2014)

За несколько дней до поступления интенсивность болей в поясничном отделе выросла, нарушился сон, в связи с этим пациентка обратилась в ЧУЗ «МСЧ» г. Астрахань, было рекомендовано стационарное лечение.

Оценка соматического статуса: больная нормостеничного телосложения. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации безболезненна. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над всей поверхностью

легких определяется легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту.

Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая по правому краю грудины, верхняя – третье ребро; левая – по левой среднеключичной линии. Тоны сердца умеренно приглушены. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 75 в мин. АД 110/70 мм. рт. ст.

Язык обложен. Живот мягкий, при пальпации в области эпигастрия умеренно болезненный. Перкуторно нижний край печени по краю правой реберной дуги. Отеков нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Оценка неврологического статуса. Менингеальных знаков нет, черепно-мозговые нервы в норме. Рефлексы с верхних конечностей живые – Д=S, патологических знаков нет. Объем, функция, сила мышц не нарушены.

Походка анталгическая, положение тела шадящее. Нарушена осанка: левое плечо, левая лопатка на 2 см выше правых, анталгический сколиоз поясничного отдела выпуклостью вправо. Пальпация остистых отростков и паравертебральных точек в пояснично-крестцовом отделе позвоночника резко болезненна. Движения в пояснично-крестцовом отделе ограничены, выраженность болевого синдрома 9 баллов по ВАШ. Дефанс паравертебральных мышц спины в пояснично-крестцовом отделе с двух сторон. Индекс мышечно-тонического синдрома по Хабирову 9 баллов, что соответствует умеренной степени мышечного напряжения.

Болезненны точки Валле по средней линии задней поверхности правого бедра. Синдром Ласега положительный справа, под 45 градусов, перекрестный симптом Ласега под 60 градусов. При вызывании симптома Бонне-Бобровниковой справа возникает боль в глубине ягодицы и бедра. Парезов, атрофий нет, чувствительность сохранена. Коленные, ахилловы рефлексы Д=S, сила в стопах и пальцах достаточная.

МРТ: Деформирующий спондилез, спондилоартроз пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Консультация гастроэнтеролога: Хронический эрозивный гастродуоденит в стадии нестойкой ремиссии. Дискинезия желчевыводящих путей по гипермоторному типу.

ФГДС от 17.01.2014 г.: Пищевод свободно проходим. Кардиальный жом смыкается полностью. На всём протяжении слизистая пищевода розовая, не отечная. В просвете желудка слизь, примесь светлой желчи. Слизистая желудка гиперемирована, отечная, по малой кривизне антрального отдела лоцируются единичные плоские эрозии с геморрагическим дном и налетом белого фибрина, размерами от 2 мм до 3 мм. Пилорический жом концентрический. В луковице 12-перстной кишки по передней и задней стенкам лоцируются плоские эрозии с геморрагическим дном, размерами до 3-х мм. Постбульбарный отдел без особенностей. Слизистая его розовая, не отечная.

Заключение: Хронический эрозивный гастрит. Хронический эрозивный бульбит. Дискинезия желчевыводящих путей.

Консультация гинеколога: эндометриоз тела матки II степени.

УЗИ от 30.06.2017 г.:

Матка: увеличена, шаровидной формы, тугоподвижна, размеры 64x60x62 мм. Миометрий: диффузно неоднородный, ячеистый, асимметрия толщины передней и задней стенки с зонами трансочаговой васкуляризации. Переходная зона нечеткая, прерывистая. Эндометрий: 8,5 мм, соответствует 2 фазе МЦ, базальный слой неровный, нечеткий.

Правый яичник: контуры ровные, четкие, размеры 23x19x19 мм., объем 4,8 мл. Левый яичник: контуры ровные, четкие, размеры 28x24x22 мм., объем 7,2 мл.

Шейка: размеры 32x22 мм, полость ЦК не расширена, ЦК линейный на всем протяжении, единичные мелкие кисты  $d=2-3$  мм. Свободная жидкость в малом тазу не определяется.

Общий анализ крови – без патологии, СРБ – 17 мг/л (умеренно повышен), СОЭ – 12 мм/час, уровень интерлейкинов в сыворотке крови: IL-6 – 79 пг/мл (повышен); IL-1 $\beta$  – 81 пг/мл (повышен), что соответствует воспалительной реакции умеренной степени выраженности.

Опросник качества жизни (ВОЗ WHOQOL BREF) при поступлении: сфера 1 «Физическое и психическое благополучие» – 15 баллов; сфера 2 «Самовосприятие» – 16 баллов; сфера 3 «Микросоциальная поддержка» – 6 баллов; сфера 4 «Социальное благополучие» – 17 баллов. Отмечалось снижение всех 4 сфер качества жизни, максимально выраженное по 2 и 4 сфере.

Показания к генотипированию. Выбор НПВП для персонализированной терапии в связи с наличием у пациентки коморбидной патологии желудочно-кишечного тракта в виде эрозивного гастродуоденита в анамнезе.

Тип персонализации. Генотипирование образца крови пациентки для определения возможного носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. Полученный результат: пациентка оказалась носителем медленной (PM) аллели CYP2C9\*3.

Обоснование назначения препарата для персонализированной терапии. Учитывая наличие у больной заболевания ЖКТ, негативную реакцию на принимаемые ранее НПВП, было принято решение о назначении ацеклофенака (аэрта-ла), не являющегося субстратом изофермента цитохрома P-450 CYP2C9, с более преимущественным действием в отношении ЦОГ-2. Препарат назначен в средней терапевтической дозе 100 мг/сутки, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» и инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

Оценка эффективности персонализированной терапии. На фоне применения ацеклофенака, подобранного по результатам генетического тестирования, отмечалась хорошая переносимость препарата. Состояние больной к 7-му дню стационарного лечения заметно улучшилось, интенсивность боли уменьшилась (с 9 баллов до 5 баллов по ВАШ). Индекс мышечно-тонического синдрома по Хабирову снизился до 6 баллов, что свидетельствует об уменьшении мышечно-тонического напряжения. Уровень в сыворотке крови ИЛ-6 снизился до 54 пг/мл к 7-му дню стационарного лечения; ИЛ-1 $\beta$  до 63 пг/мл, СРБ – до 6 мг/л, СОЭ – до 8 мм/час,

что свидетельствует об уменьшении воспалительной реакции на фоне применения ацеклофенака.

Нормализовались общее состояние и сон, улучшилось качество жизни. Опросник качества жизни: к 7 дню терапии, по сравнению с поступлением, существенно увеличились показатели всех 4-х сфер – сфера 1 «Физическое и психическое благополучие» – 20 баллов; сфера 2 «Самовосприятие» – 23 балла; сфера 3 «Микросоциальная поддержка» – 11 баллов; сфера 4 «Социальное благополучие» – 28 баллов. Наиболее заметное увеличение количественной оценки произошло по сфере 2 «Самовосприятие» (16 VS 23) и сфере 4 «Социальное благополучие» (17 VS 28).

**Заключение.** В данном клиническом случае выбор технологии персонализированной терапии позволил индивидуально подобрать пациентке наиболее рациональный, эффективный и безопасный НПВП для купирования болевого синдрома при наличии у неё в анамнезе хронического эрозивного гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей.

Таким образом, при персонализированном назначении НПВП-препаратов, с учетом коморбидной патологии и результатов фармакогенетического тестирования, больные уже в конце первой недели пребывания в стационаре отметили позитивные изменения в самочувствии. Уменьшение выраженности болевого синдрома, ассоциированное со снижением в крови содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, минимизацией НПР со стороны ЖКТ и ССС, становилось причиной более высокой оценки в сферах, отражающих качество жизни, по сравнению с группой контроля. У пациентов медленных метаболизаторов CYP2C9 на фоне применения ацеклофенака статистически значимая динамика показателей касалась всех четырех сфер качества жизни: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ( $p < 0,001$ ), сферы 2 «Самовосприятие» ( $p < 0,05$ ), сферы 3 «Микросоциальная поддержка» ( $p < 0,01$ ), сферы 4 «Социальное благополучие» ( $p < 0,001$ ). Появилась потребность более частого общения с родственниками, друзьями, товарищами по работе.

У пациентов нормальных метаболитов CYP2C9, получающих целекоксиб, статистически значимая динамика касалась 3 сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ( $p < 0,001$ ), сферы 2 «Самовосприятие» ( $p < 0,001$ ) и сферы 4 «Социальное благополучие» ( $p < 0,05$ ).

У пациентов контрольной группы, получающих диклофенак натриевую соль без учета результатов фармакогенетического тестирования, статистически значимые изменения касались только двух сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ( $p < 0,001$ ) и сферы 2 «Самовосприятие» ( $p < 0,01$ ).

### Клинический пример №3

Больной Н., 43 лет (ист. болезни № 2 319-18), находился в неврологическом отделении ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани с 28.11.2017 г. по 09.12.2017 г. с диагнозом: Дорсопатия, СХТБ, дизурия. Хронический простатит.

Жалобы: пациент обратился к неврологу с жалобами на боль (с интенсивностью до 8 баллов по ВАШ) в поясничной области с иррадиацией в левую паховую область. Кроме того, беспокоят боли в нижней части живота, отдающие в пах, яички, частые позывы на мочеиспускание. Боль сопровождается негативными эмоциональными и сексуальными последствиями.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение 2 лет, когда появилась боль в пояснице с иррадиацией в область бедра. Был осмотрен неврологом, поставлен диагноз «люмбоишалгия». Рентгенологическое исследование поясничного отдела позвоночника выявило признаки «остеохондроза».

Неоднократно получал курсы НПВП, витаминов группы В, физиотерапии с временным положительным эффектом. В течение последних месяцев боль заметно усилилась, локализуясь преимущественно в паховой области. Проведено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, где выявлена дорзальная диффузная грыжа диска L3-L4, размером 0,3 см.

Оценка соматического статуса: нормостеник. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. При пальпации безболезненна. Грудная клетка пра-

вильной формы. Перкуторно над всей поверхностью легких определяется легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту.

Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая по правому краю грудины, верхняя – третье ребро; левая – по левой среднеключичной линии. Тоны сердца умеренно приглушены. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 75 в мин. АД 120/80-130/80 мм. рт. ст.

Живот мягкий, при пальпации в гастродуоденальной зоне безболезненный. Печень не пальпируется. Перкуторно нижний край печени по краю правой реберной дуги. Отеков нет. Мочеиспускание учащенное, свободное, иногда болезненное.

Оценка неврологического статуса. Объективно: сидит, опираясь на обе руки («поза треножника»). Когнитивных расстройств нет. ЧМН в норме. Рефлексы D=S, патологические рефлексы не вызываются. Выраженность болевого синдрома – 8 баллов по ВАШ. Пациент описывает боль, используя вербальные дескрипторы, как «ломающую, глубинную, периодически простреливающую», «ноющую» в поясничной области. Локализация боли – поясничная область, ягодица, внутренняя поверхность бедра.

Сколиоз в грудопоясничном отделе выпуклостью влево. Сглажен поясничный лордоз. Болезненность при пальпации паравертебральных точек, преимущественно слева, в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Умеренно выраженный дефанс поясничных мышц с 2-х сторон. Индекс мышечно-тонического синдрома по Хабирову: выраженность спонтанных болей 2 балла, тонус мышц 2 балла, болезненность мышц 2 балла, продолжительность болезненности 1 балла, степень иррадиации 2 балла, суммарная оценка – 9 баллов, что отражает наличие умеренно выраженного напряжения паравертебральных мышц.

Походка анталгическая, ходит, припадая на правую ногу, наклоняясь вперед (из-за боли). Симптом Ласега положительный слева 50 градусов, вторая фаза симптома Ласега отрицательная, справа симптом Ласега не выявляется. Болезненность в точках Валле слева. Симптом Нери, кашлевой симптом Дежерина положи-

тельные. Наклоны в пояснично-крестцовом отделе позвоночника ограничены и болезненны, особенно кпереди и в стороны. Коленные и ахилловы рефлексы живые, равны.

МРТ: МР картина дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника в виде остеохондроза, спондилоартроза, минимального спондилеза, дорзальная диффузная грыжа диска L3-L4 (размером 0,3 см). Минимальный левосторонний сколиоз.

Консультация уролога: хронический простатит.

Общий анализ крови – без патологии, СРБ – 14 мг/л, СОЭ – 22 мм/час, уровень интерлейкинов в сыворотке крови: IL-6 – 87 пг/мл; IL-1 $\beta$  – 91 пг/мл, что свидетельствует об обострении воспалительной реакции.

Опросник качества жизни (ВОЗ WHOQOL BREF): сфера 1 «Физическое и психическое благополучие» – 13 баллов; сфера 2 «Самовосприятие» – 14 баллов; сфера 3 «Микросоциальная поддержка» – 6 баллов; сфера 4 «Социальное благополучие» – 15 балла. При поступлении все сферы оценки качества жизни оказались снижены.

Лечение: пациент получал диклофенака натриевую соль без учета результатов генотипирования в дозе 75 мг/сутки совместно с омепразолом в дозе 20 мг/сутки, однократно утром, в соответствии с инструкцией по применению препарата в течение 10 дней стационарного лечения. Несмотря на одновременный прием ингибитора протонной помпы, уменьшение выраженности болевого синдрома (с 8 баллов до 5 баллов), на 3-й день стационарного лечения появились тошнота, изжога, боли в эпигастрии. Оценка по шкале Наранжо составила 7 баллов, что интерпретировалось как вероятная причинно-следственная связь. Оценка качества жизни при помощи краткого опросника ВОЗ выявила значимые изменения показателей только двух сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» – (13 VS 17 баллов); сферы 2 «Самовосприятие» (14 VS 18 баллов). Показатели сферы 3 «Микросоциальная поддержка» и сферы 4 «Социальное благополучие» остались практически без изменений (6 VS 7; 15 VS 16).

Уровень провоспалительных интерлейкинов к 7-му дню стационарного лечения в сыворотке крови: ИЛ-6 – 62 пг/мл; ИЛ-1 $\beta$  – 58 пг/мл, что в целом отражает противовоспалительное действие препарата.

Заключение. Таким образом, на фоне приема диклофенака натриевой соли, даже совместно с омепразолом, при уменьшении выраженности болевого синдрома (8 VS 5 баллов к 7-му дню лечения) и уровня воспаления численные показатели качества жизни заметно увеличились только в двух сферах. Кроме того, появились НПР в виде тошноты, изжоги и боли в эпигастрии, что нашло отражение в оценке качества жизни пациента.

НПР со стороны ССС в виде нестабильности артериального давления у пациентов NM-метаболизаторов CYP2C9 (wt/wt) наблюдались намного реже, чем у пациентов группы контроля 2 (2,85%; n=70) VS 6 (12%; n=50) – метод Фишера  $p=0,0475$  ( $p<0,05$ ).

У медленных метаболизаторов CYP2C9 частота НПР со стороны ССС проявлялась у 2 пациентов (6,25%; n=32), что по сравнению с группой контроля, где подобные НПР наблюдались у 6 человек (12%; n=50), составило  $p=0,3920$ .

Частота НПР со стороны ЖКТ также статистически значимо отличалась в группах наблюдения. В группе PM-метаболизаторов CYP2C9 у одного пациента наблюдалось появление тошноты (3,12%). При сравнении с группой контроля частота НПР со стороны ЖКТ в группе PM-метаболизаторов 1 (3,12%; n=32) VS 14 (12%; n=50) – метод Фишера  $p=0,16$ .

В группе NM-метаболизаторов НПР со стороны ЖКТ выявлялись у 4 пациентов (5,71%; n=70), что по сравнению с группой контроля VS 14 (12%; n=50) составило  $p=0,2190$ .

Других побочных эффектов выявлено не было (рисунок 9).

Таким образом, проведенное исследование показало, что все назначаемые в работе НПВП оказываются достаточно эффективными, что подтверждается уменьшением болевого синдрома более чем на 30% к 7-му дню стационарного лечения во всех группах клинического наблюдения, положительной динамикой

снижения провоспалительных цитокинов и согласуется с Российскими клиническими рекомендациями по назначению НПВП [30; 31].

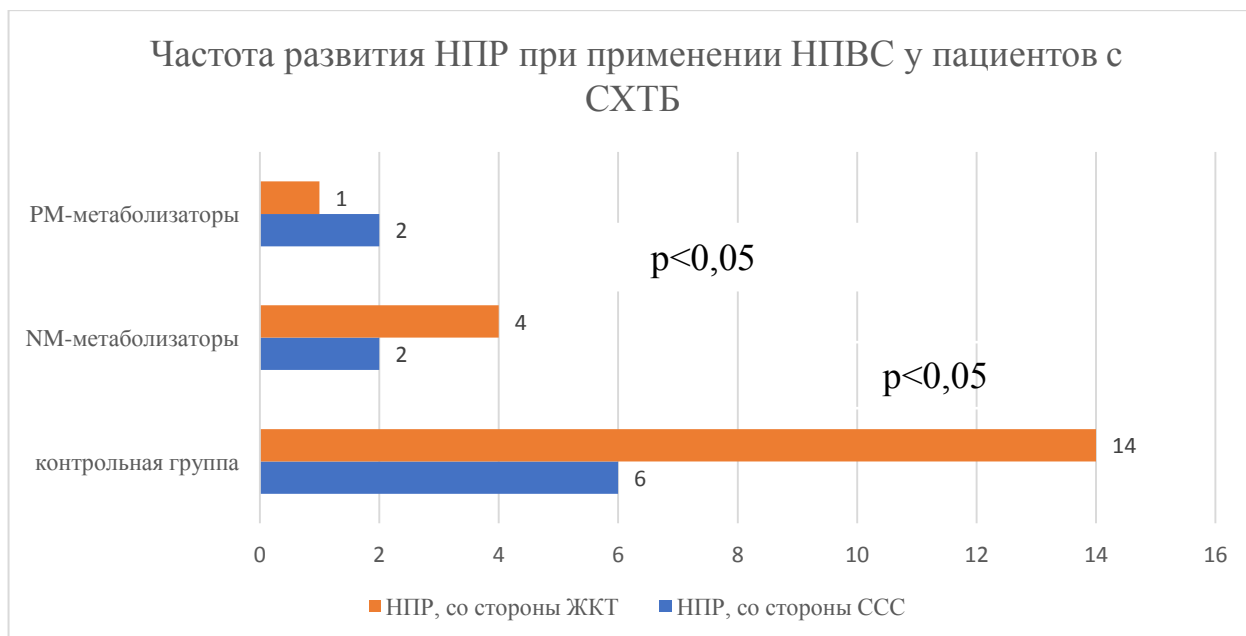


Рисунок 9 – Частота возникновения НПР у пациентов контрольной и двух основных групп – PM и NM-метаболизаторов CYP2C9, (абс. значения).

Однако повышение показателей качества жизни было в группах пациентов с использованием персонализированных подходов с учетом результатов фармакогенетического тестирования и сопутствующей патологии.

Имеется существенная разница в частоте возникновения класс-ассоциированных НПР при применении НПВП. При сравнении суммарной частоты встречаемости НПР в группе контроля с группами нормальных и медленных метаболизаторов разница статистически значима 20 (40%) VS 6 (8,57%) –  $p=0,0000$  ( $p<0,05$ ) и 20 (40%) VS 3 (9,37%) –  $p=0,0025$  ( $p<0,05$ ). Комплексный подход, учитывающий индивидуальные особенности фармакогенетики CYP2C9, скорость метаболизма НПВП и сопутствующую патологию, позволяет уменьшить

количество НПР, повысить комплаенс к терапии, улучшить качество жизни больных и в связи с этим повысить эффективность проводимого лечения.

### 3.6. Разработка комплексных алгоритмов персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с синдромом хронической тазовой боли

Поскольку при СХТБ назначение НПВП осуществляется в течение длительного времени, а среди пациентов большую часть составляют лица пожилого возраста, имеющие неблагоприятный коморбидный фон, разработка методологических подходов, позволяющих учесть факторы риска развития НПР, наличие коморбидной патологии и генетических особенностей у больных с СХТБ, является серьёзной медицинской и социальной задачей.

В Российской Федерации и за рубежом таких подходов немного. Группа ученых под руководством Каратеева А.Е. (ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН, г. Москва, 2014 г.) предложила учитывать градации факторов риска развития НПР при применении НПВП [31; 32; 33; 34; 35], поскольку подавляющее большинство эпизодов серьёзных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих к этому явную предрасположенность. Данные критерии полностью нашли свое отражение в Клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике», разработанных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским кардиологическим обществом, Ассоциацией травматологов-ортопедов России, Ассоциацией междисциплинарной медицины и Российской ассоциацией паллиативной медицины [55] (таблица 25).

Шкала SCORE учитывает данные анамнеза, инструментальных и лабораторных исследований, наследственность пациента, его пол и возраст, вредные

привычки. Использование её необходимо при длительном назначении НПВП, имеющим патологию ССС (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническую болезнь, аритмии), главное достоинство – высокая степень предсказания врачом риска развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф.

Таблица 25 – Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ кровотечения в анамнезе. Прием низких доз аспирина, иных антитромботических средств или антикоагулянтов	ИБС, Инфаркт миокарда в анамнезе, ишемический инсульт/ОИМК, СД-2 типа SCORE>5*
Умеренный	Пожилой возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1-4*

\*SCORE – суммарный риск смерти от ССС заболеваний в ближайшие 10 лет [31;32].

Шкалой SCORE пользуются перед решением назначить НПВП для длительного применения, при этом тщательно собирая анамнез, учитывая данные лабораторных исследований каждого пациента, уровень его холестерина, наследственность, пол и возраст, вредные привычки. Шкала SCORE имеет свои достоинства, т.к. позволяет при наличии серьезной патологии со стороны ССС – ИБС, перенесенных кардиоваскулярных катастрофах автоматически оценивать риск НПВ со стороны ССС при приемах НПВП, как высокий.

Наличие высоких цифр артериального давления также является важнейшей составляющей при расчете SCORE.

Оценка градаций факторов риска – дополнительная опция, позволяющая сориентироваться в выборе НПВП при наличии у больного системной или органной коморбидной патологии (таблица 26).

В соответствии с градацией факторов риска, Российские клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» содержат следующий алгоритм назначения НПВП (таблица 26):

Таблица 26 – Алгоритм назначения НПВП с учетом градации факторов риска [32; 33]

Градация факторов риска	Риск ЖКТ-Осложнений	Риск ССС осложнений
Низкий	Любые НПВП	Напроксен, целекоксиб
Умеренный	Н-НПВП+ИПП; С-НПВП	Напроксен+ИПП или целекоксиб
Высокий	Целекоксиб+ИПП	Стараться избегать назначения любых НПВП

Учитывая пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии, в практической работе при назначении НПВП часто приходится балансировать между развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и развитием НПР со стороны сердечно-сосудистой системы. У ряда пациентов отмечаются коморбидные заболевания одновременно и со стороны сердечно-сосудистой системы, и со стороны желудочно-кишечного тракта. Несомненно, терапия таких больных вызывает наибольшие трудности.

По нашему мнению, данный алгоритм имеет свои недостатки, т.к. не позволяет учитывать носительство полиморфных генотипов CYP2C9, влияющих на эффективность и безопасность НПВП.

В 2020 г. Консорциум по внедрению фармакогенетики (CPIC, США) в своем руководстве для CYP2C9 и НПВС разработал терапевтические рекомендации назначения НПВП в зависимости от носительства генотипов CYP2C9. Терапевтические рекомендации CPIC для НПВП могут быть применены как для краткосрочного назначения, так и для длительного приема препаратов. Наиболее стро-

гие рекомендации адресованы IM и PM-метаболизаторам CYP2C9. Рекомендации касаются как предложений по титрованию дозы назначаемых НПВП, так и выбора препарата – возможности лечения альтернативными препаратами, основная часть которых не метаболизируется CYP2C9 (например, напроксен, сулиндак, ацеклофенак и др) [136; 180].

В соответствии с рекомендациями CPIC для NM, учитывая широкий терапевтический индекс НПВП, снижение дозы не рекомендуется. В то время как для IP и PM предложено начинать терапию с самой низкой начальной дозы, титруя ее до клинического эффекта. Администрация (FDA) для целекоксиба и флурбипрофена рекомендует у PM-метаболизаторов CYP2C9 снижать начальную дозу на 75-50% с последующим титрованием до клинического эффекта. При этом, в клиническом плане наибольшее значение имеет носительство CYP2C9\*3, увеличивающее площадь под концентрационной кривой AUC целекоксиба на 60% даже у IM-метаболизаторов, что требует корректировки дозы препарата [136; 180].

В случае носительства CYP2C9\*3 и риска желудочно-кишечных осложнений может быть предложен ацеклофенак (аэртал), на фармакокинетику которого не оказывают существенное влияние генетические варианты CYP2C9 *in vivo* и /или нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации CPIC в настоящее время [136; 180]. При наличии высокого риска ЖКК со стороны ЖКТ начальная доза ацеклофенака может быть уменьшена, с последующим титрованием до необходимой.

Разработанные CPIC рекомендации касаются только генотипов CYP2C9 и не учитывают сопутствующую патологию пациентов. Российские клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике» (2015 г; 2018 г), напротив, учитывают наличие коморбидной патологии и факторов риска их возникновения, но лишены учета результатов фармакогенетического анализа гена CYP2C9, участвующего в метаболизме НПВП.

Учитывая регламентирующие правила CPIC, российские клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных

препаратов НПВП в клинической практике» и на основании проведенного собственного исследования, нами предложены следующие объединяющие алгоритмы назначения НПВП с учетом носительства генотипов CYP2C9, градации факторов риска НПР при назначении НПВП [31; 32] и сопутствующей коморбидной патологии (рис. 10, 11, 12).



Рисунок 10 – Алгоритм назначения НПВП у больных ХТБ в зависимости от градации факторов риска осложнений и носительства нормального генотипа CYP2C9 (Normal metabolizer; Activity score=2,0).



Рисунок 11 – Алгоритм назначения НПВП у больных ХТБ в зависимости от градации факторов риска осложнений и носительства промежуточного генотипа CYP2C9 (Intermediate metabolizer; Activity score=1,5; 1,0).



Рисунок 12 – Алгоритм назначения НПВП у больных ХТБ в зависимости от градации факторов риска осложнений и носительства медленного генотипа CYP2C9 (poor metabolizer; Activity score=0,5).

Разработанные алгоритмы нуждаются в обязательном мониторинге эффективности и безопасности назначения НПВП у каждого индивидуума. В качестве критерия эффективности предлагаем использовать т.к. называемый клинический критерий «благоприятного ответа на лечение», под которым подразумевается уменьшение боли  $\geq 30\%$  от исходного к 7-му дню стационарного лечения, с оценкой интенсивности боли у больных с ХТБ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в динамике.

Для оценки безопасности терапии предлагаем использовать клинический критерий появления «непереносимости» в виде любых неблагоприятных изменений со стороны ЖКТ, ССС, системы крови, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, требующих отмены препаратов и коррекции схемы назначения. Для оценки причинно-следственной связи появления НПР с приемом НПВП предлагаем использовать общеизвестную шкалу Наранжо. В качестве дополнительных критериев оценки эффективности и безопасности терапии считаем возможным использование определения качества жизни пациентов с ХТБ, с применением краткого опросника WHOQOL BREF и динамику концентрации провоспалительных цитокинов на фоне проводимого лечения.

В качестве критериев эффективности предлагаем использовать: 1) клинический критерий «благоприятного ответа на лечение», под которым подразумевается уменьшение боли  $\geq 30\%$  от исходного к 7-му дню стационарного лечения с оценкой её интенсивности по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); 2) определение в сыворотке крови пациента до начала и на 7-й день приема НПВП уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ; 3) оценку в те же дни больным основных сфер качества жизни с помощью краткого опросника WHOQOL BREF.

Для оценки безопасности терапии необходимо своевременно выявлять НПР, являющиеся маркерами лекарственной «непереносимости» в виде любых неблагоприятных изменений со стороны ЖКТ, ССС, системы крови, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, требующих отмены препарата или коррекции его дозы, в качестве основного или дополнительного критерия – шкалу Наранжо.

В качестве дополнительных критериев оценки эффективности и безопасности терапии считаем возможным использование определения качества жизни пациентов с ХТБ, с применением краткого опросника WHOQOL BREF и динамику концентрации провоспалительных цитокинов на фоне проводимого лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СХТБ распространен во всем мире. Согласно данным ВОЗ, каждый пятый человек на планете страдает хронической болью, обусловленной заболеваниями различных органов и систем. Свыше 60% женщин и 70% мужчин обращаются к узким специалистам в связи с СХТБ [27]. По мультифакториальности причин, вызывающих его, СХТБ сопоставим с головными болями.

Проведенные в последние десятилетия клинические исследования показали, что источником избыточной ноцицептивной афферентации могут быть париетальные и висцеральные мышцы тазового дна, фасции, связочный аппарат, тазовые кости, суставы, органы большого и малого таза, сосуды, обеспечивающие их кровоснабжение, клетчаточные пространства, ткани параметрия, промежности, наружные половые органы, прямая кишка, анус; нейропатической боли – ветви спинно-мозговых нервов, крестцового (верхний и нижний ягодичные нервы, седалищный, срамной нерв, нижние прямокишечные нервы, нервы промежности) и поясничного сплетения (запирательный, подвздошно-подчревной, подвздошно-паховый нерв, нервы половых органов) [9; 10; 11; 24; 26; 74; 75; 77].

В хронизации болевых и сенсорных ощущений, развитии феноменов гиперчувствительности, аллодинии, периферической и центральной сенситизации определяющая роль отводится структурам спинного и головного мозга (задние рога, ствол мозга, таламус, серое вещество орбитофронтальной и префронтальной области лобной доли) [42; 44; 45; 87; 88; 89].

Вовлечение в патологический процесс лимбической системы объясняет возникновение у больных невротических, конверсионных, аффективных личностных расстройств, негативно влияющих на качество жизни больных и интерпретацию болевых ощущений [11; 20].

Пациенты с хроническим болевым синдромом испытывают существенные трудности в социальной адаптации, взаимоотношении с окружающими, медицинским персоналом, что находит отражение во всех сферах их деятельности, изме-

няет течение болевого синдрома, создает значимые трудности в обеспечении эффективности и безопасности проводимой терапии.

При длительном лечении больных, имеющих помимо СХТБ другие формы соматической и висцеральной патологии, приходится учитывать не только вклад ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов, взаимообуславливающих и нередко усиливающих друг друга, но и влияние на органы и ткани назначаемых препаратов.

Большая часть больных для купирования болевого синдрома амбулаторно и стационарно принимает НПВП [31; 35]. Их эффективность при СХТБ объясняется ингибированием внутриклеточного фермента циклооксигеназы, участвующего в синтезе простаноидов – простагландинов и лейкотриенов, реализующих развитие локальной воспалительной реакции [93; 95]. Вместе с тем, препараты данной группы имеют класс-специфические нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, почечной и сердечно-сосудистой систем [31; 32; 33; 46; 49; 83; 85].

Разработка алгоритмов персонализированного назначения НПВП больным с коморбидной патологией относится к приоритетным задачам современного здравоохранения [70; 73; 81; 82; 83]. При стратификации факторов риска НПР у больных выделяют наиболее важные: возраст (более 65-70 лет), курение, первые три месяца приема НПВП, прием более двух НПВП одновременно, фоновые кардиоваскулярные или обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью, анамнез язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), одновременная проводимая терапия стероидами или антикоагулянтами [62].

В Российской Федерации назначение НПВП осуществляется в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Данные рекомендации акцентированы на наличие коморбидной патологии и факторов риска развития НПР при применении НПВП, но не учитывают имеющиеся у больных варианты носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9 [32; 34].

Руководство консорциума (CPIC) для CYP2C9 и НПВП (США) рекомендует алгоритмы назначения противовоспалительных препаратов с учетом носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. В руководстве консорциума разработаны рекомендации для каждого типа метаболизма по выбору препарата, его дозы или возможности замены на альтернативный НПВП, не метаболизирующийся изоферментом CYP2C9, но не учитывают наличие коморбидной, сопутствующей патологии [96; 136; 180].

Повышенное внимание к препаратам этой группы обусловлено тем, что они метаболизируются в печени системой цитохрома P450, главным образом, изоферментом CYP2C9, имеющим множество полиморфных аллелей [104; 105; 127], значительно предопределяющих клинические исходы терапии: от снижения эффективности ввиду быстрой элиминации до накопления в организме и проявления НПР [28; 47; 48; 90; 98; 99; 100; 113]. Во-вторых, возникающие НПР в клиническом отношении варьируют от диспепсических, не угрожающих жизни больных, но значительно снижающих комплаенс к терапии и, соответственно, эффективность лечения ввиду короткого курса их применения до катастрофических – угрожающих жизни больных, трудно курабельных, желудочно-кишечных кровотечений, сложно поддающихся лечению [3; 6; 7; 62; 63; 92; 94; 103].

В-третьих, наличие коморбидной патологии значительно осложняет индивидуальный подбор препаратов: селективные НПВП увеличивают риск развития НПР со стороны ССС, н-НПВП имеют меньший риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но увеличивают риск осложнений со стороны ЖКТ [49; 110; 180].

При одновременном сочетании заболеваний ЖКТ и ССС сложности в рациональном подборе терапии становятся еще более очевидными.

Поиск путей преодоления и решение этих проблем – необходимые условия обеспечения эффективности и безопасности проводимого лечения. Достижения этих целей возможно только при углубленном изучении и комплексном анализе клинических данных.

Тема исследования была введена в научно-исследовательский план ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и одобрена локальным этическим комитетом (протокол №2, 2017).

Для соблюдения этических требований, предъявляемых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 гг.), от всех больных основной (n=102 чел.) и контрольной группы (n=50 чел.) было получено добровольное информированное согласие.

Комплаенс к терапии оценивался по готовности пациента выполнять все рекомендации лечащего врача. Конфаундеры в исследовании были устранены путем формирования клинических групп, однородных с точки зрения имеющихся переменных.

Обязательными условиями включения пациентов в исследование были:

- наличие добровольного информированного согласия;
- НПР на НПВП в анамнезе;
- пациенты обоих полов с установленным диагнозом СХТБ от 30 до 45 лет на момент включения;
- наличие хронического болевого синдрома длительностью более 6 месяцев;
- для женщин фертильного возраста – отсутствие беременности и использования любых видов контрацептивных препаратов.

Критериями исключения являлись (в соответствии с инструкциями по применению препаратов – циклофенака, ацеклофенака, диклофенака):

- повышенная чувствительность к циклофенаку, ацеклофенаку, диклофенаку и вспомогательным веществам используемого препарата; «аспириновая триада» (приступы бронхиальной астмы, крапивницы и острого ринита при приеме ацетилсалициловой кислоты или других НПВП);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;
- почечная недостаточность ( $КК < 30$  мл/мин), прогрессирующее заболевание почек;
- печеночная недостаточность, активное заболевание печени;

- клинически подтвержденная ИБС, заболевания периферических артерий и сосудов головного мозга;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- нарушения гемостаза;
- ранний послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Дизайн исследования включал следующие этапы:

- комплексное клиничко-неврологическое обследование пациентов с СХТБ (2016 г.);
- набор пациентов в основную группу наблюдения, в соответствии с критериями включения и исключения (2016-2017 гг.);
- определение полиморфного носительства гена CYP2C9 у больных основной группы (март-август 2017 г.);
- формирование подгрупп клинического наблюдения в основной группе в зависимости от типа носительства наследственно-обусловленных генотипов CYP2C9 (сентябрь 2017 г.);
- разработка алгоритмов персонализированного назначения НПВП в зависимости от носительства наследственно-обусловленных генотипов CYP2C9 и наличия коморбидной патологии, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике, 2015» и инструкциями государственного реестра лекарственных средств (сентябрь – декабрь 2017 г.);
- оценка эффективности и безопасности рекомендованных адресных программ лечения пациентов с ХТБ по клиническим критериям, самооценке больных, показателям опросника качества жизни и определения в крови концентрации провоспалительных цитокинов (2017-2020 гг.).

В основную группу вошли больные, которым назначали НПВП с учетом носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9 и коморбидной патологии, в группу контроля пациенты, получающие противовоспалительное лечение без учета коморбидной патологии и данных генетического тестирования.

Определение полиморфизма гена CYP2C9 осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови по общепринятым методикам в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта (г. Санкт-Петербург). Генотипирование образцов крови больных было проведено в период с марта по август 2017 г.

Средний возраст пациентов основной группы составил  $49,7 \pm 13,43$  лет, среди них было 48 мужчин и 54 женщины. В контрольной группе: мужчин – 23 (46%), женщин – 27 (54%), средний возраст составил  $45,37 \pm 11,4$  лет.

Всем пациентам основной группы помимо оценки интенсивности болевого синдрома и результатов комплексного клиничко-инструментального и лабораторного обследования было проведено фармакогенетическое тестирование гена CYP2C9, на основании полученных результатов которого разрабатывалась и назначалась персонализированная НПВП терапия в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике» и инструкциями государственного реестра лекарственных средств. Кроме того, использовался алгоритм назначения НПВП, разработанный Каратеевым А.Е., учитывающий градации факторов риска в зависимости от формы сопутствующей патологии [31; 32; 33; 34].

По результатам проведенного генотипирования промежуточный фенотип \*2/n (rs1799853 CYP2C9\*2 (C430T)) встречался у 10 пациентов (9,8% случаев), что в соответствии с Руководством консорциума (CPIC) для CYP2C9 имеет индекс активности 1,5 и соответствует понятию «промежуточного метаболизма» – Intermediate metabolizer [136; 180].

Полиморфный медленный аллель rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) с индексом активности 0,5 был выявлен у 22 пациентов (21,5% случаев). Поскольку про-

межуточные метаболиты фенотипически являются индивидуумами со сниженной функцией CYP2C9, традиционно их объединяют в одну общую подгруппу – индивидуумов со сниженной функцией, что в общей выборке исследования (n=102) составило 32 человека (31,3%) [70].

Согласно проведенным ранее исследованиям, общая частота CYP2C9\*2 в различных популяциях колеблется от 8% до 18%, частота CYP2C9\*3 – от 4% до 10% [4; 28; 50; 51; 53; 54; 57]. Таким образом, у пациентов с СХТБ, пациентов неврологического стационара г. Астрахани, отмечалась более частая частота встречаемости медленных генотипов CYP2C9 – 31,3% по сравнению с данными, полученными ранее.

Полученные в нашей работе результаты, в целом, отражают данные литературных источников по CYP2C9\*2 и несколько превышают по CYP2C9\*3 – 22% VS 4-10% [82; 85; 113; 119]. Проведенные ранее исследования, касающиеся частоты встречаемости полиморфных аллелей CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, также выявили более высокую распространенность медленных аллелей вышеуказанных генов у жителей Астраханского региона по сравнению с общероссийскими показателями, что, по-видимому, отражает наличие территориальной этногеномики, особенно проявляющихся в условиях проживания мультиэтнических слоев населения [180].

В связи с этим больные основной группы были стратифицированы по носительству аллелей гена CYP2C9. Первая группа из 70 человек – больные с СХТБ, носители NM-генотипа CYP2C9. Вторая группа из 32 человек – больные с СХТБ, носители PM-генотипа CYP2C9.

В первой и во второй группе назначение НПВП осуществлялось с учетом результатов генетического анализа и учета форм коморбидной патологии. В третьей (контрольной группе, n=50) назначение НПВП происходило без учета результатов фармакогенетического обследования.

При анализе анамнестических данных выяснилось, что у пациентов с СХТБ, являющихся NM-метаболиторами, среди сопутствующей патологии на первое место по частоте встречаемости выходили заболевания ССС – 42,9%. На второй

по значимости позиции были заболевания ЖКТ – 12,5%. Среди ССС коморбидной патологии в данной группе больных наиболее часто диагностировалась гипертоническая болезнь II стадии (20,4%), вторичная артериальная гипертензия (10%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II ФК наблюдалась у 7,5% больных.

Согласно российским клиническим рекомендациям по применению НПВП в клинической практике, наибольшей безопасностью в отношении ССС обладает целекоксиб, который практически не влияет на дестабилизацию АГ и не увеличивает риск госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) [32; 33; 34].

Поэтому у пациентов с СХТБ, являющихся NM-метаболизаторами CYP2C9 и имеющими, по данным нашего исследования, преимущественную патологию со стороны ССС, был сделан выбор в пользу целекоксиба. Препарат назначали в средней терапевтической дозе 200 мг в сутки, однократно, в течение 10 дней.

В группе больных с ХТБ носителей медленной аллели CYP2C9 наиболее часто, по данным нашего исследования, встречалась патология ЖКТ, среди которой эрозивно-язвенные поражения регистрировались в анамнезе у 24% больных. Патология сердечно-сосудистой системы у PM-носителей по частоте встречаемости значительно уступала патологии ЖКТ и диагностировалась у 12,5% больных, преимущественно в виде вторичной артериальной гипертензии.

Эрозивно-язвенные поражения определялись в анамнезе у 24% больных (фактически каждый 4 человек), причем у ряда пациентов симптомы последнего обострения отмечались менее 5-ти месяцев назад. Методом регрессионного анализа было установлено, что у медленных метаболизаторов имеется прямая корреляционная связь между интенсивностью боли согласно ВАШ при поступлении и частотой эрозивно-язвенных заболеваний в анамнезе – коэффициент корреляции  $R^2=2,22$ .

Представляется, что пациенты с СХТБ носители медленного генотипа CYP2C9 при приеме НПВП испытывают обострение со стороны ЖКТ, вынужденно отказываются от приема препаратов этой группы, что приводит к сохране-

нию воспалительной реакции, пролонгации патологического процесса и хронизации болевого синдрома.

У этих больных назначался ацеклофенак (аэртал), преимущественно ингибирующий ЦОГ-2 и не метаболизирующийся изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Препарат назначался согласно инструкции по применению, в дозе 200 мг/сут, разделенной на 2 приема, в течение 10 дней.

Пациенты группы контроля (50 человек), получали НПВП по общепринятым схемам (диклофенака натриевая соль в дозе 75 мг/сут), в течение 10 дней. Препарат назначался совместно с ингибитором протонной помпы (ИПП) омепразолом, в дозе 20 мг утром натощак, за 15 минут до еды.

Помимо назначения НПВП больным осуществлялось современное физиотерапевтическое лечение (интерференцтерапия – 18%, ЯФ-токи – 21%, СМТ-терапия – 6%, магнитофорез с новокаином – 18%, фонофорез с гидрокортизоном – 5%, лазеротерапия 9%, массаж – в 7% случаев). Кроме того, по показаниям назначались миорелаксанты центрального действия – толперизон (мидокалм), ноотропы и комбинированные витаминные препараты. Частота назначения различных видов физиотерапевтического воздействия и симптоматических средств была сопоставимой во всех группах клинического наблюдения, включая группу контроля.

Для мониторинга эффективности и безопасности лечения, проведения сравнительного анализа персонализированных подходов с традиционными методами, в качестве основного критерия оценки эффективности использовался клинический критерий «благоприятного ответа на лечение», под которым подразумевалось уменьшение боли  $\geq 30$  % от исходного к 7-му дню стационарного лечения. Для комплексной характеристики уменьшения болевой симптоматики использовался индекс интенсивности боли, в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ).

Для оценки безопасности терапии применяли клинический критерий появления любых нежелательных побочных реакций (НПР) со стороны ЖКТ, ССС, системы крови, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, требующих отмены НПВП или коррекции схемы назначения. Для оценки при-

чинно-следственной связи между появлением НПР и приемом лекарственного препарата использовали шкалу Наранжо.

В качестве дополнительных критериев оценки эффективности и безопасности терапии определялось качество жизни пациентов с СХТБ и динамика концентрации провоспалительных цитокинов на фоне проводимого лечения. Для оценки качества жизни пациентов с СХТБ в нашем исследовании мы применяли краткий опросник ВОЗ (WHOQOL-BREF).

Оценка интенсивности боли по ВАШ у больных основной и контрольной группы независимо от пола и возраста при поступлении в стационар была сопоставимой ( $7,9 \pm 2,1$  и  $7,86 \pm 0,79$  балла,  $p > 0,05$ ).

До начала терапии у всех пациентов показатели качества жизни по всем сферам были снижены: физическое и психическое благополучие –  $17,03 \pm 2,62$  балла (48,5% от максимально возможных значений), самооценка течения заболевания –  $17,37 \pm 2,6$  балла (57,9%), микросоциальной поддержки –  $8,37 \pm 2,03$  балла (55,8%), социального благополучия –  $21,13 \pm 4,3$  балла (42,8%).

Мужчины в большей степени, чем женщины, акцентировали внимание на проблемах, возникших в сферах №1 (оценка  $15,4 \pm 0,8$  и  $18,7 \pm 1,4$  балла,  $p < 0,05$ ) и 2 (оценка  $14,6 \pm 0,7$  и  $18,2 \pm 0,9$  балла,  $p < 0,01$ ), женщины в сфере 4 (оценка  $18,9 \pm 1,2$  и  $23,8 \pm 1,6$  балла,  $p < 0,01$ ). У тех и других, чем сильнее воспринимались и переживались болевые ощущения, тем ниже были показатели качества жизни.

При интенсивности боли от 4 до 6 баллов по ВАШ физическое и психическое благополучие (таблица 3) мужчины оценивали в  $16,7 \pm 0,9$  баллов, при усилении её (от 7 до 10 баллов) – в  $14,9 \pm 0,3$  балла, разница была статистически значима ( $p < 0,05$ ,  $p = 1,97$ ), женщины соответственно в  $20,1 \pm 1,2$  и  $17,2 \pm 0,3$  баллов ( $p < 0,05$ ,  $p = 2,34$ ).

К 7-му дню терапии у всех пациентов основной и контрольной группы наблюдалось уменьшение интенсивности боли более чем на 30%. Разница статистически значима  $p < 0,05$ ;  $t = 1,98$  ( $5,74 \pm 0,65$  VS  $7,77 \pm 0,79$ ).

Анализ полученных результатов в динамике на фоне проведенного лечения свидетельствовал об обоснованности принятых нами протоколов лечения. Поло-

жительная динамика имелась у всех больных: степень выраженности боли по шкале ВАШ у носителей NM-генотипа уменьшилась до  $5,74 \pm 0,65$  балла ( $p < 0,05$ ), носителей PM-генотипа до  $5,09 \pm 1,3$  балла ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе до  $5,29 \pm 0,92$  балла ( $p < 0,05$ ). Та же направленность была отмечена в цитокиновом статусе: уровень содержания ИЛ-6 в периферической крови у носителей NM-генотипа стал равен  $57,9 \pm 3,46$  пг/л ( $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  –  $67,4 \pm 2,97$  пг/л ( $p < 0,001$ ), у носителей PM-генотипа – соответственно ИЛ-6  $60,7 \pm 2,34$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$   $58,9 \pm 3,16$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе – ИЛ-6  $52,8 \pm 2,19$  пг/л ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$   $62,3 \pm 3,24$  пг/л ( $p < 0,001$ ).

Особого внимания заслуживает достоверное снижение НПР у больных при назначении персонализированной терапии с учетом выявленных у них форм коморбидной патологии.

Отражением НПР со стороны верхних отделов ЖКТ были диспепсические расстройства (боли в эпигастрии, вздутие живота, тошнота, в единичных случаях рвота, изжога, горечь во рту). НПР со стороны ЖКТ возникли у 4 носителей NM-генотипа (5,7%), 1 носителя PM-генотипа (3,1%), в контрольной группе – у 14 человек (28%) ( $p < 0,001$ ).

Известно, что диспепсия не угрожает жизни больных, но существенно влияет на качество жизни и является основным субъективным критерием переносимости НПВП. Как известно, из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием назначенных им препаратов.

НПР со стороны ССС в виде нестабильности артериального давления, наблюдались у пациентов NM-метаболизаторов CYP2C9 (wt/wt) гораздо реже, чем в группе контроля: 2 (1,4%; n=70) VS 6 (12%; n=50) – метод Фишера  $p = 0,0659$ .

В группе PM-метаболизаторов при сравнении с группой контроля частота НПР со стороны ССС наблюдалась у 2-х пациентов (2,8%; n=32) VS 6 (12%; n=50) – метод Фишера  $p = 0,4728$ . Других побочных эффектов выявлено не было.

В группе контроля НПР со стороны ССС регистрировались у 6 пациентов (12%). Они проявлялись нестабильностью АД практически все 7 дней лечения

диклофенаком натриевой солью, что потребовало увеличения дозы гипотензивных препаратов, в среднем на  $\frac{1}{4}$  от назначаемой дозы. После проведенного титрования дозы гипотензивных препаратов удалось достичь стабилизации состояния.

При сравнении суммарной частоты встречаемости НПР в группе контроля с группами нормальных и медленных метаболизаторов разница статистически значима 20 (40%) VS 6 (8,57%) –  $p=0,0000$  ( $p<0,05$ ) и 20 (40%) VS 3 (9,37%) –  $p=0,0025$  ( $p<0,05$ ).

При оценке качества жизни больные уже в конце первой недели пребывания в стационаре отметили позитивные сдвиги при приеме назначенных препаратов.

У пациентов медленных метаболизаторов CYP2C9 на фоне применения ацеклофенака статистически значимая динамика показателей касалась всех четырех сфер качества жизни: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ( $p<0,001$ ), сферы 2 «Самовосприятие» ( $p<0,05$ ), сферы 3 «Микросоциальная поддержка» ( $p<0,01$ ), сферы 4 «Социальное благополучие» ( $p<0,001$ ). Появилась потребность более частого общения с родственниками, друзьями, товарищами по работе.

У пациентов нормальных метаболизаторов CYP2C9, получающих целекоксиб, статистически значимая динамика касалась 3 сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ( $p<0,001$ ), сферы 2 «Самовосприятие» ( $p<0,001$ ) и сферы 4 «Социальное благополучие» ( $p<0,05$ ).

У пациентов контрольной группы, получающих диклофенака натриевую соль без учета результатов фармакогенетического тестирования, статистически значимые изменения касались только двух сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ( $p<0,001$ ) и сферы 2 «Самовосприятие» ( $p<0,01$ ).

На основании результатов проведенного исследования и осуществлении принципов персонализированной терапии НПВП у пациентов с СХТБ медленных и нормальных метаболизаторов CYP2C9 нами разработаны алгоритмы назначения НПВП пациентам с учетом всех возможных наследственно-обусловленных генотипов CYP2C9 и комбинаций коморбидной патологии. Данные алгоритмы являются объединяющими для российских клинических рекомендаций «Рациональное

применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [31; 32] и рекомендаций консорциума по CYP2C9 и НПВП – Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs [180].

В заключении хотелось бы отметить, что наиболее рациональным подходом к назначению максимально эффективной и безопасной НПВП-терапии больных с СХТБ является максимально возможный учет всех факторов, влияющих на исходы лечения. При этом, методология разработки персонализированных алгоритмов назначения НПВП обязательно должна учитывать фармакогенетические особенности носительства полиморфизмов гена CYP2C9, градацию факторов риска возникновения НПР и учет форм коморбидной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что распределение генотипов гена CYP2C9 у пациентов с СХТБ (n=102) соответствует закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,2445$ ;  $p=0,6210$  ( $p>0,05$ )). Нормальный генотип wt/wt определен у 70 пациентов (68,7%); промежуточный генотип \*2/n (rs1799853 CYP2C9\*2) диагностирован у 10 пациентов (9,8%); медленный генотип rs 1057910 CYP2C9\*3 (A1075C) – у 22 пациентов (21,5%).

2. Доказано снижение качества жизни у всех пациентов с синдромом хронической тазовой боли, определяемое при помощи краткого опросника (WHOQOL BREF), зависящее от интенсивности боли, согласно визуальной аналоговой шкале, максимально выраженное у пациентов мужского пола ( $r = -0,196$  у женщин и  $r = -0,444$  у мужчин).

3. Определено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ ) у всех пациентов с синдромом хронической тазовой боли до лечения, коррелирующее со степенью выраженности боли по ВАШ ( $p<0,001$ ,  $r=4,38$ ;  $p<0,001$ ,  $r=6,42$ ).

4. Разработаны методические подходы к персонализированному назначению НПВП с учетом результатов генетического тестирования и наличия коморбидной патологии, значительно уменьшающие частоту развития НПР ( $p<0,001$ ).

5. Установлено статистически значимое повышение показателей качества жизни у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, получающих терапию по результатам фармакогенетического тестирования, с учетом коморбидной патологии  $p<0,001(18,3\pm 0,59 VS 22,8\pm 0,95)$ ;  $p<0,001(15,98\pm 0,76 VS 19,92\pm 0,74)$ ;  $p<0,05(22,18\pm 0,64 VS 25,29\pm 1,3)$ . Доказана лучшая переносимость НПВП в основной группе пациентов с синдромом хронической тазовой боли, получающих персонализированное лечение. В этой группе пациентов частота НПР (со стороны ССС и ЖКТ) была минимальной 3 (9,37%) VS 6 (12%) VS 20 (40%), метод Фишера  $p=0,0238$  и  $p=0,0020$  соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать для персонализации терапии перед назначением НПВП пациентам, страдающим СХТБ, проводить генетическое тестирование для определения носительства полиморфизмов гена CYP2C9 и проводить учет сопутствующей коморбидной патологии с учетом градации факторов риска развития НПР.

2. Использовать для назначения НПВП терапии пациентам с СХТБ разработанные алгоритмы (рисунки 10-12).

3. Рекомендовать пациентам с СХТБ при генотипировании CYP2C9 и диагностике CYP2C9\*2\*3 аллели (как у гомозигот, так и у гетерозигот) назначать НПВП терапию с  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$  дозы с последующим титрованием до необходимого терапевтического эффекта.

4. Рекомендовать назначение ацеклофенака пациентам с СХТБ при наличии сопутствующей коморбидной патологии со стороны ЖКТ у РМ-метаболизаторов в качестве препарата выбора, не метаболизирующегося CYP2C9.

5. Рекомендовать пациентам с СХТБ при диагностике коморбидной патологии со стороны ССС препарат целекоксиб, обладающий более безопасным профилем действия на сердечно-сосудистую систему.

6. Использовать в качестве мероприятий мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения НПВП-препаратами клинический критерий эффективности (уменьшение симптома боли по ВАШ более чем на 30% к 7-му дню стационарного лечения), тестировать пациентов в динамике при помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF) и определять концентрацию провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеаза
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИПП	ингибиторы протонной помпы
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НПР	нежелательные побочные реакции
нс-НПВП	неселективные нестероидные противовоспалительные препараты
ПААГ	полиакриламидный гель
ПЦР	полимеразная цепная реакция
с-НПВП	селективные нестероидные противовоспалительные препараты
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина
СРБ	С-реактивный белок
ССС	сердечно-сосудистая система
СХТБ	синдром хронической тазовой боли
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ХТБ	хроническая тазовая боль

ЦОГ	циклооксигеназа
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭМГ	электромиография
СРІС	Руководство консорциума по фармакогенетике
FDA	Food and Drug Administration
ІМ-генотип	Intermediatemetabolizer (промежуточные метаболизаторы)
NM-генотип	Normalmetabolizer (нормальные метаболизаторы)
p	уровень статистической значимости
PM-генотип	Poormetabolizer (медленные метаболизаторы)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев, В. В. Лечение острых и хронических болевых синдромов при пояснично-крестцовой радикулопатии / В. В. Андреев, Е. Р. Баранцевич // Эффективная фармакотерапия. Неврология Спецвыпуск «Вторая столица» – 2018. – № 24. – С. 42-49.
2. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Классификация неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства и методы их выявления. – 2006. – М.: Изд-во РУДН. – 56 с.
3. Балабанова, Р. М. Анкилозирующий спондилит и коморбидность: безопасность длительного применения нимесулида // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 79-82.
4. Балабанцева, А. П. Генетический полиморфизм цитохрома CYP2C9 как фактор риска осложненных НПВП-гастропатий // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 5-10.
5. Баранцевич, Е. Р. Рациональная терапия дорсалгий // Manage pain. – 2017. – № 2. – С. 49-53.
6. Балабанцева, А. П. НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии / А. П. Балабанцева, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 564-568.
7. Балабанцева, А. П. Сочетанные НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: частота, клиничко-эндоскопические особенности, тактика лечения / А. П. Балабанцева, И. Л. Кляритская, А. И. Остапенко // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 64-69.
8. Баринов, А. Н. Феномен тазовой боли глазами невролога / А. Н. Баринов, Д. А. Сергиенко // Нервные болезни. – 2015. – № 2. – С. 20-26.

9. Барулин, А. Е. Пациент с хронической тазовой болью на приеме у невролога / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, В. В. Думцев // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 27. – С. 38-41.
10. Барулин, А. Е. Современные подходы к терапии хронической тазовой боли / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, В. В. Думцев // РМЖ. – 2016. – Т.1, № 13. – С. 847-851.
11. Болотов, А. В. Неврологические аспекты синдрома хронической тазовой боли у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 24 с.
12. Бурковский, Г.В. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике / Г. В. Бурковский, М. М. Кабанов, А. П. Коцюбинский, Е. В. Левченко, А.С. Ломаченков. – Пособие для врачей и психологов. – СПб., 1998.
13. Вёрткин А. Л, Данилов А. Б. Неврология. Руководство для практических врачей. – Москва: Эксмо 2021. – 224 с.
14. Верткин, А. Л. Клинико-морфологические сопоставления как форма мониторинга ятрогений в современной клинической практике / А. Л. Верткин, Л. А. Зотова, Ю. В. Фролова // Терапевт. – 2006. – № 7. – С. 40-54.
15. Викторова, И. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий / И. А. Викторова, Д. И. Трухан, Д. С. Иванова // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 30-40.
16. Воропаев А. А., Искра Д. А., Лученков В. В., Ястребов Д. Н. Хроническая боль. Неинвазивная нейромодуляция. – Издательство ИТРК, 2017.
17. Гершбург М. И., Кузнецова Г. А. Кинезотерапия от боли в спине. Курс лечебной гимнастики для профилактики и лечения остеохондроза позвоночника. – Litres, 2017. Изд-во Эксмо.
18. Грек, Л. П. Интегрированный способ лечения синдрома хронической тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Здоровье женщины. – 2016. – Т. 116, № 10. – С. 104-107.

19. Давыдов, О. С. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. – 2018. – № 4. – С. 5-41.
20. Данилов, А. Б. Психогенная боль / А. Б. Данилов, Э. Д. Исагулян, Е. С. Макашова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 103-108.
21. Дельва, М. Ю. Теория и практика применения прегабалина: взгляд невролога, психиатра и клинического фармаколога / М. Ю. Дельва, Е. А. Хаустова, А. В. Зайченко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 620-644.
22. Ефименко, Т. О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 24-30.
23. Зайцев, А. В. Дисфункциональная тазовая боль: мультидоменная парадигма / А. В. Зайцев, М. Н. Шаров // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 7. – С. 423-428.
24. Зайцев, А. В. Хроническая тазовая боль / А. В. Зайцев, М. Н. Шаров, Д. Ю. Пушкарь // Методические рекомендации. М.: «Издательский дом «АБВпресс», 2016. – 43 с.
25. Зиганшин, А. М. Хроническая тазовая боль – междисциплинарная проблема / А. М. Зиганшин, Р. Р. Назмутдинова, И. Г. Нуртдинова, Е. И. Ландо // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 187-187.
26. Извозчиков, С. Б. Неонкологическая тазовая боль: научно-практическое руководство. – Москва: МЕДпресс-информ, 2022. – 232 с.
27. Извозчиков, С. Б. Тазовая боль в практике врача-невролога. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 94-99.
28. Иконникова, А. Ю. Исследование влияния полиморфизма генов CYP2C9 и CYP2C19 на риск желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП / А. Ю. Иконникова, Т. С. Лисица, Т. В. Наседкина, Г. В. Лукина // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 21-22.

29. Искра, Д. А. Уридин и уридинсодержащие комплексы при неспецифической боли в спине. От патогенеза к лечению / Д. А. Искра, Д.Ю. Бутко // Нервные болезни. – 2020. – № 4. – С. 20-24.

30. Искра, Д. А. Боль в спине: от корректной диагностики к патогенетической терапии // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 5. – С. 58-62.

31. Каратеев, А. Е. Персонафикация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетномышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года / А. Е. Каратеев, А. М. Лиля, И. С. Дадыкина, П. Р. Камчатнов // Медицинский совет. – 2018. – № 18. – С. 76-84.

32. Каратеев, А. Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, №. 1. – С. 1-29.

33. Каратеев, А. Е. Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С.109-113.

34. Каратеев, А. Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело / А. Е. Каратеев, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2. – С. 218-223.

35. Каратеев, А. Е. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 64-72.

36. Кетова, Г. Г. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике: в фокусе – нимесулид / Г. Г. Кетова, В. О. Барышева // Медицинский совет. – 2018. – № 18. – С. 56-61.

37. Коган, М. И. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин с синдромом хронической тазовой боли III А и III Б в связи с аффективной патологией / М. И. Коган, Х. С. Ибишев, М. Н. Крючкова // Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке. – 2018. – С. 122-125.
38. Крупин, В. Н. Состояние гемодинамики предстательной железы у больных с миофасциальным болевым синдромом / В. Н. Крупин, А. В. Крупин, А. Н. Белова, Н. А. Нашивочникова // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 39-43.
39. Крупин, В. Н. Хронический простатит/хроническая тазовая боль: что мы лечим? / В. Н. Крупин, А. В. Крупин, А. Н. Белова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 7. – С. 42-48.
40. Крючкова, М. Н. Синдром хронической тазовой боли и депрессия. Обзор литературы / М. Н. Крючкова, Х. С. Ибишев, В. А. Солдаткин // Материалы Российской конференции с международным участием «Общая психопатология: традиции и перспективы». – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 170-174.
41. Крючкова, М. Н. Симптомы сексуальной дисфункции у мужчин с синдромом хронической тазовой боли/хроническим простатитом III типа и депрессией / М. Н. Крючкова, А. Я. Перехов // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 36-43.
42. Кукушкин, М. Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 110-117.
43. Кукушкин, М. Л. Острая боль в спине: диагностика и лечение // Нервные болезни. – 2019. – № 2. – С. 46-51.
44. Кукушкин, М. Л. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна / М. Л. Кукушкин, М. Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спец. выпуск. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 19-27.
45. Кукушкин, М. Л. Невропатическая боль у пациентов с хроническими болями в спине // Боль. – 2008. – № 3. – С. 46-51.

46. Лазебник, Л. Б. Рекомендации по профилактике и лечению эзофагогастроэнтероколитов, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 151, № 3. – С. 4-18.
47. Леонова, М. В. Общие вопросы фармакогенетики и их значение в клинической практике // Терапия. – 2017. – № 7. – С. 94-101.
48. Леонова, М.В. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики / М. В. Леонова, Э. Э. Алимova // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 204-209.
49. Максимов, М. Л. Нежелательные реакции при применении нестероидных противовоспалительных средств / М. Л. Максимов, Н. М. Киселева, Д. Г. Семенихин, Б. К. Романов // Врач скорой помощи. – 2020. – № 8. – С. 35-50.
50. Морозова, Т. Е. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\* 2 и CYP2C9\* 3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств / Т. Е. Морозова, Д. А. Шацкий, Е. В. Ших, А. А. Качанова, Ж. А. Созаева, Д. А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 2. – С. 22-23.
51. Морозова, Т. Е. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 7-16.
52. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли. Часть 2: Ремоделирование периферической нервной ткани в очагах эндометриоза / Е.А. Коган, А.С. Овакимян, Н.Б. Парамонова [и др.] // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 3. – С. 20-25.
53. Мурадян, А. А. Эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамадолом в зависимости от наличия полиморфизмов CYP2D6 и CYP2C9 / А. А. Мурадян, Д. А. Сычёв, Д. А. Благовестнов // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 2. – С. 14-15.

54. Мурадян, А. А. Фармакогенетические подходы к обезболиванию после холецистэктомии в рамках протокола ускоренного восстановления / А. А. Мурадян, Д. А. Сычёв, Д. А. Благовестнов // НЕСТИРАЕМЫЕ СКРИЖАЛИ: СЕПСИС ЕТ СЕТЕРА. – 2020. – С. 416-420.

55. Насонов, Е. Л. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» / Е. Л. Насонов, В. Т. Ивашкин, Н. Н. Яхно, А. И. Мартынов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 69-75.

56. Нечипуренко, Н. И. Механизмы нейропатической боли // Медицинские новости. – 2012. – № 3. – С. 6-10.

57. Обжерина, А. Ю. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов / А. Ю. Обжерина, Д. А. Сычев, Ю. В. Муравьева, И. В. Игнатъев, В. А. Дмитриев, В. Г. Кукес // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2009. – Т. 2, № 5. – С. 20-25.

58. Олина, А. А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? / А. А. Олина, Т. А. Метелева // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 46-52.

59. Оразов, М. Р. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Е. Н. Носенко, Д. Г. Арютин // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 8-9. – С. 24-27.

60. Оразов М. Р., Дьяконов С. А. Раздражая болевые точки // Эндометриоз и болевой синдром: Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Status Praesens, 2020. – 16 с.

61. Парфенов, В. А. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В. А. Парфенов, Н. Н. Яхно, О. С. Давыдов, М. Л. Кукушкин, М. В. Чурюканов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 15-25.

62. Пестрикова, Н. В. Фармакологические аспекты повышения безопасности терапии нестероидными противовоспалительными средствами / Н. В. Пестрикова, Д. В. Швецова // Медицинское образование сегодня. – 2018. – № 2. – С. 11-12.
63. Пономарева, Н. Ю. Фармакогенетическое тестирование пациента для подбора терапии НПВП / Н. Ю. Пономарева, С. В. Митьковский, В. Г. Митьковский, Е. Н. Ямпольская // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 2. – С. 38-39.
64. Рачин, С. А. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии / С. А. Рачин, М. Н. Шаров, А. В. Зайцев, А. М. Тынтерова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 12-16.
65. Рачин, А. П. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению / А. П. Рачин, М. Н. Шаров, А. А. Аверченкова // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 9. – С. 625-631.
66. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
67. Репина, В. В. Хроническая тазовая боль – что важно знать неврологу / В. В. Репина, А. Б. Данилов, Ю. Д. Воробьева, В. В. Фатеева // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 32. – С. 51-54.
68. Симонс Д. Г., Симонс Л. С., Трэвелл Дж. Г. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. Перевод с английского канд. мед. наук А.Г.Власенко, профессора Б.В.Гусева г. Москва 2005. – 535 с.
69. Солдаткин, В. А. Способ выбора тактики лечения синдрома хронической тазовой боли / В. А. Солдаткин, М. И. Коган, Х. С. Ибишев, М. Н. Крючкова, А. А. Омельченко // Патент РФ на изобретение № 2692644С1. – Оpubл. 25.06.2019.
70. Сычев, Д. А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, Г. Н. Шуев, Е. С. Торбенков, М. А. Адриянова // Consilium medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61-68.

71. Токаева, Э. С. Влияние синдрома тазовой боли на психоэмоциональный статус пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Э. С. Токаева, Л. К. Барсегян, И. С. Никитин // *Материалы конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины.* – Москва, 2017. – С. 80.
72. Унанян, А. Л. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинко-патогенетические взаимоотношения / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, А. Д. Нико-нец // *Гинекологическая эндокринология.* – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 9-14.
73. Ушкалова, Е. А. Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, К. Э. Затолочина // *Медицинский совет.* – 2019. – № 9. – С. 110-120.
74. Фалл, М. Синдром хронической тазовой боли // *Европейская ассоциация урологов.* – 2011. – 101 с.
75. Цуканов, А. Ю. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли) / А. Ю. Цуканов, Р. В. Ляшев // *Урология.* – 2014. – № 4. – С. 33-38.
76. Шорманов, И. С. Цитокиновый и оксидативный статус у мужчин с синдромом хронической тазовой боли (категория Шв) / И. С. Шорманов, И. И. Можяев, Х. А. Соколова // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2017. – Т. 43, № 3 – С. 73-86.
77. Яроцкая, Е. Л. Причины тазовых болей у женщин // *Медицинская сестра.* – 2017. – № 1. – С. 82-87.
78. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Боль (практическое руководство для врачей). – Москва: Издательство РАМН; 2012. – 512 с.
79. Abdel Hafeez M. A., Reda A., Elnaggar A., El-Zeneiny H., Mokhles J. M. Gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women // *Archives of gynecology and obstetrics.* – 2019. – Vol. 300, N. 5. – P. 1271-1277.
80. Abumoussa M., Hillegass M. G., Selassie M. Functional Anorectal Pain // *Interventional Management of Chronic Visceral Pain Syndromes* // Elsevier. – 2021. – P. 73-76.

81. Agúndez J. A. G., García-Martín E., Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2009. – Vol. 5, N. 6. – P. 607-620.
82. AL-Tayie S. R. et al. Genotype Frequency of Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) Mutations in Iraqi Ethnic Groups // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology.* – 2021. – Vol. 15, N. 2. – P. 4296-4301.
83. Armas J., Munoz O., Gomariz G. Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Semergen.* – 2017. – Vol. 44, N. 5. – P. 355-363.
84. As-Sanie S., Kim J., Schmidt-Wilcke T., Sundgren P.C. et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain // *J. Pain.* – 2016. – Vol. 17, N. 1. – P. 1-13.
85. Bahar M. A., Setiawan D., Hak E., Wilffert B. Pharmacogenetics of drug–drug interaction and drug–drug–gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 // *Pharmacogenomics.* – 2017. – Vol. 18, N. 7. – P. 701-739.
86. Bannister K. et al. Neuropathic pain: mechanism-based therapeutics // *Annual review of pharmacology and toxicology.* – 2020. – Vol. 60. – P. 257-274.
87. Bastawrous A. L., Lee J. K. Proctalgia Fugax, Levator Spasm, and Pelvic Pain: Evaluation and Differential Diagnosis // *Fundamentals of Anorectal Surgery.* – Springer, Cham., 2019. – P. 307-323.
88. Bennett, D. L. Painful and painless channelopathies // *Lancet. Neurol.* – 2014. – Vol. 13. – N. 6. – P. 587-599.
89. Bernal L. Characterization of peripheral nociceptors during chronic secondary pain: experimental studies in mice. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2020. – 99 p.
90. Blanco G., Martínez C., Ladero J.M., Garcia Martin E., Taxonera C., Gamito F.G., Diaz-Rubio M., Agundez J. A. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 geno-

types modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding // *Pharmacogenet Genomics*. – 2008. – Vol. 18, N.1. – P. 37-43.

91. Bornstein J., Goldstein A. T., Stockdale C. K. et. al. ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodinia // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127, N. 4. – P. 745-751.

92. Božina N., Ganoci, L., Simičević, L., Gvozdanić, K., Domjanović, I. K., et al. Drug-drug-gene interactions as mediators of adverse drug reactions to diclofenac and statins: a case report and literature review // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. – 2021. – Vol. 72, N. 3. – P. 114-128.

93. Breser M. L. et al. Immunological mechanisms underlying chronic pelvic pain and prostate inflammation in chronic pelvic pain syndrome // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – N.2 – P. 898 - 899.

94. Brownstein, J. S., Sordo M., Kohane I. S., Mandl K. D. The telltale heart: population-based surveillance reveals an association of rofecoxib and celecoxib with myocardial infarction // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2, N. 9. – P. 832-839.

95. C. Hu, Yang H., Zhao Y. et al. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders // *Nature*. – 2016. – Vol. 6. – N. 1. – C. 1-12.

96. Caudle K. E., Rettie A. E., Whirl Carrillo M., Smith L. H., Mintzer S. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 96, N. 5. – P. 542-548.

97. Cheong Y., William Stones Y. Chronic pelvic pain: etiology and therapy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 20, N. 5. – P. 695-711.

98. Cho M. A., Yoon J. G., Kim V., Kim H., Lee R., Lee M. G. Functional characterization of pharmacogenetic variants of human cytochrome P450 2C9 in Korean populations // *Biomolecules and therapeutics*. – 2019. – Vol. 27, N.6. – P. 577-579.

99. Chowdhury S. R., Gupta O. D., Ghosh A. K., Singha, P. S. Genetic variations and epigenetic modulations in CYP genes: Implications in NSAID-treatment of arthritis patients // *Nucleus*. – 2021. – Vol. 64, N. 63 – P. 1-12.

100. Carbonell N., Verstuyft C., Massard J., Letierce A., Cellier C. et al. CYP2C9\*3 loss of function allele is associated with acute upper gastrointestinal bleeding related to the use of NSAIDs other than aspirin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 87, N. 6. – P. 693-698.
101. Cocksedge K., Shankar R., Simon S. Depression and pain: the need for a new screening tool // *Progr. Neurol. Psychiatr.* – 2016. – Vol. 20, N. 1. – P. 26-32.
102. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, N. 11. – P. 987-1003.
103. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyère O. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? // *Drugs and aging.* – 2019. – Vol. 36, N. 1. – P. 15-24.
104. Daly A. K., Rettie A. E., Fowler D. M., Miners, J. O. et al. Pharmacogenomics of CYP2C9: functional and clinical considerations // *Journal of personalized medicine.* – 2018. – Vol. 8, N. 1. – P. 1- 2.
105. Dawidowicz M., Kula A., Swietochowski P., Ostrowska Z. Assessment of the impact of PTGS1, PTGS2 and CYP2C9 polymorphisms on pain, effectiveness and safety of NSAID therapies // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2020. – Vol. 74. – P. 504-516.
106. Dean L. Victoria M. Pratt, Stuart A. Scott, Munir Pirmohamed, Bernard Esquivel. Piroxicam Therapy and CYP2C9 Genotype // *Medical Genetics Summaries.* – 2019. – Vol. 1. – P. 121-124.
107. Dean L., Kane M. Celecoxib therapy and CYP2C9 genotype // *Medical Genetics Summaries.* – 2021. – Vol. 1, N. 1. – P. 2012-2015
108. DeWitt-Foy M. E., Nickel J. C. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *European urology focus.* – 2019. – Vol. 5, N. 1. – P. 2-4.
109. Dybowski C., Loewe B., Bruenahl C. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study // *Journal of psychosomatic research.* – 2018. – Vol. 112. – P. 99-106.

110. El-Yazbi A. F., Eid A. H., El-Mas M. M. Cardiovascular and renal interactions between cyclosporine and NSAIDs: underlying mechanisms and clinical relevance // *Pharmacological research*. – 2018. – Vol. 129, N. P. 251-261.
111. Engeler D. Baranowski A.P., Borovicka J., Cottrell A. M, Dinis-Oliveira P. et al. Guidelines Associates: Parsons B, Goonewardene S. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2018.
112. FDA. Alert: 4/7/2005.[http:// www.fda.gov/cder/consumerinfo/ default.htm](http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/default.htm)
113. Figueiras A., Estany-Gestal A., Aguirre C. et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2016. – Vol. 26, N. 2. – P. 66-73.
114. Fornasari D. Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review // *Pain and therapy*. – 2017. – Vol. 6, N.1. – P. 25-33.
115. Fuentes-Márquez P., Valenza M., Cabrera-Martos I. et al. Trigger points, pressure pain hyperalgesia, and mechanosensitivity of neural tissue in women with chronic pelvic pain // *Pain Medicine*. – 2019. – Vol. 20, N.1. – P. 5-13.
116. Fernandez-Lao C., Cantarero-Villanueva I., Fernández-de-Las-Peñas C., Del-Moral-Avila R., Arendt Nielsen. Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain: evidence of peripheral and central sensitization // *The Clinical journal of pain*. – 2010. – Vol. 26, N. 9. – P. 798-806.
117. García- Martín E., García- Menaya J. M., Esguevillas G., Cornejo- García J. A., Doña I., Jurado- Escobar R. et al. Deep sequencing of prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGE) genes reveals genetic susceptibility for cross-reactive hypersensitivity to NSAID // *British Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 178, N. 5. – P. 1218-1233.
118. Ghai V., Subramanian V., Jan H., Loganathan J. et al. Evaluation of clinical practice guidelines (CPG) on the management of female chronic pelvic pain (CPP) using the AGREE II instrument // *International Urogynecology Journal*. – 2021. – Vol. 32, N. 1. – P. 1-14.

119. Gonçalves P. Z. Influência do genótipo do citocromo P450 (CYP2C9) na eficácia clínica do tenoxicam após cirurgias de terceiros molares inferiores // Repositorio instit. Unesp. – 2019. – Vol. 1. – P. 1-7.
120. Griffith J.W., Stephens-Shields A. J., Hou X., Naliboff B. D., Pontari M., Edwards, T. C. et al. Pain and urinary symptoms should not be combined into a single score: psychometric findings from the MAPP Research Network // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 195, N. 4. – P. 949-954.
121. Grinberg K., Sela Y., Nissanholtz-Gannot R. New insights about chronic pelvic pain syndrome (CPPS) // *International journal of environmental research and public health.* – 2020. – Vol. 17, N. 9. – P. 3005- 3007.
122. Grosser T., Fries S., FitzGerald G. A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, N. 1. – P. 4-15.
123. Grosser T., Theken K.N., FitzGerald, G.A. Cyclooxygenase inhibition: pain, inflammation, and the cardiovascular system // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 102. – P. 611–622.
124. Hansrani V., Morris J., Caress A. L., Payne K. et al. Is pelvic vein incompetence associated with symptoms of chronic pelvic pain in women? A pilot study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 196, N. 1. – P. 21-25.
125. Harte S. E., Schrepf A., Gallop R., Kruger G. H., Lai H. H. et al. Quantitative assessment of non-pelvic pressure pain sensitivity in urological chronic pelvic pain syndrome: a MAPP research network study // *Pain.* – 2019. – Vol. 160, N. 6. – P. 1270.
126. Hatch M. N., Cushing T. R., Carlson G. D., Chang, E. Y. Neuropathic pain and SCI: identification and treatment strategies in the 21st century // *Journal of the neurological sciences.* – 2018. – Vol. 384. – P. 75-83.
127. Higashi M. K., Veenstra D. L., Kondo L.M., Wittkowsky A. K. et al. Association between CYP2C9 genetic variations and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 1690–1698.

128. Holloran S., Brigid M. Surgical Evaluation and Treatment of the Patient with Chronic Pelvic Pain // *Obstet. Gynecol. Clinics.* – 2014. – Vol. 41, N. 3. – P. 357 - 362.
129. <http://ruspromedic.ru/bolezni-simptomy-lechenie/zabolevanija/1365-sindrom-hronicheskoy-tazovoj-boli.html>.
130. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
131. <https://laesus-de-liro.livejournal.com/248038.html>
132. <https://laesus-de-liro.livejournal.com/tag>
133. Huang X., Qin Z., Cui H., Chen J., Liu, T., Zhu O. et al. Psychological factors and pain catastrophizing in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a meta-analysis // *Translational andrology and urology.* – 2020. – Vol. 9, N. 2. – P. 485-486.
134. Johnson J. A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 102, N. 1. – P. 397-404.
135. Kang D. O., Caudle K. E., Gong L., Whirl- Carrillo M., Stein C. M. et al. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2020. – Vol. 76, N. 5. – P. 518-529.
136. Katherine N. T., Craig R. L., Li Gong, Craig R. L. , Kelly E. C. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs // *Clin Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 108, N. 2. – P. 191-200.
137. Kessler T. M. Chronic pelvic pain syndrome: light at the end of the tunnel? // *Europ. Urol.* – 2016. – Vol. 69, N. 2. – P. 298-299.
138. Kim S. H., Kim D. H., Byeon J. Y., Kim Y. H., Kim D. H. et al. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite // *Archives of pharmacal research.* – 2017. – Vol. 40, N. 3. – P. 382-390.

139. Kim Y. H., Kang P., Cho C. K., Jung E. H., Park H. et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for prediction of celecoxib pharmacokinetics according to CYP2C9 genetic polymorphism // Archives of Pharmacal Research. – 2021. – Vol. 44, N. 7. – P. 1-12.
140. Kutch J. J., Yani M. S., Asavasopon S. et al. Altered resting state neuro-ma-tor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a MAPP: research network neuroimaging study // Neuroimage Clin. – 2015. – N. 8. – P. 493-502.
141. Lai H. H., Jemielita T., Sutcliffe S., Bradley C. S., Naliboff B., et al. Characterization of whole body pain in urological chronic pelvic pain syndrome at baseline: a MAPP research network study // The Journal of urolog. – 2017. – Vol. 198, N. 3. – P. 622-631.
142. Lauschke V. M., Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drug reactions: from twin studies to next generation sequencing // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 130, N. 3. – P. 65-77.
143. Lee M.-Y., Kim S. H., Oh Y.S. Role of interleukin-32 in the pathogenesis of endometriosis: in vitro, human and transgenic mouse data // Hum. Reprod. – 2018. – Vol. 33, N. 5. – P. 807-816.
144. Lee Y. J., Byeon J. Y., Kim Y. H., Kim S. H., Choi et al. Effects of CYP2C9\*1/\*3 genotype on the pharmacokinetics of flurbiprofen in Korean subjects // Arch. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 38, N. 6. – P. 1232-1237.
145. Lingutla K., Pollock R., Ahuja S. Sacroiliac joint fusion for low back pain: a systematic review and meta-analysis // Eur. Spine J. – 2016. – Vol. 25, N. 6. – P. 1924-1931.
146. Lu S., Nand R. A., Yang J. S., Chen G., Gross A. S. et al. Pharmacokinetics of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 substrates in healthy Chinese and European subjects // European journal of clinical pharmacology – 2018. – Vol. 74, N. 3. – P. 285-296.
147. McEvoy L., Carr D. F., Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1302-1303.

148. Moreira de Souza M., Gurian M., Moreira da Silva A. Effect of Acupuncture on Chronic Pelvic Pain Secondary to Abdominal Myofascial Syndrome Not Responsive to Local Anesthetic Block: A Pilot Study // *Med. Acupunct.* – 2017. – Vol. 29, N. 6. – P. 397-404.
149. Morotti M., Vincent K., Becker C. M. Mechanisms of pain in endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 209, N. 1. – P. 8-13.
150. Mu A., Erica W., Dwight E. M. Clarke et al. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement // *Canadian. Family Physician.* – 2017. – Vol. 63, N. 11. – P. 844-852.
151. Mui J., Allaire C., Williams Ch., Paul J. Yong Abdominal wall pain in women with chronic pelvic pain // *J.O.G.C.* – 2016. – Vol. 38, N. 2. – P. 154-159.
152. Mukthinuthalapati P. K., Fontana R. J., Vuppalanchi R., Chalasani N., Ghabril M. Celecoxib-induced liver injury // *Journal of clinical gastroenterology* – 2018. – Vol. 52, N. 2. – P. 114-122.
153. Muradian A. A., Sychev D. A., Blagovestnov D. A., Sozaeva Z. A., Akmalova K. A. et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy // *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* – 2021. – Vol. 37, N. 1. – P. 27-34.
154. Murnion B. P. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment // *Australian prescriber.* – 2018. – Vol. 41, N. 3. – P. 60-67.
155. Nickel J. C. Is chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome an infectious disease of the prostate? // *Investigative and clinical urology* – 2017. – Vol. 58, N. 3. – P. 149-151.
156. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis / Brown J., Crawford, T. J., Allen, C., Hopewell, S., & Prentice, A. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – Vol. 1. – P. 4753.
157. North C. S., Hong B. A., Lai H. H., Alpers D. H. Assessing somatization in urologic chronic pelvic pain syndrome // *BMC urology.* – 2019. – Vol. 19, N. 1. – P. 1-7.

158. O'Brien M.T., Gillespie D.L. Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* – 2015. – Vol. 3, N. 1. – P. 96-106.
159. Ochoa D., Prieto-Pérez, R., Roman, M., Talegón, M., Rivas, A. Effect of gender and CYP2C9 and CYP2C8 polymorphisms on the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers // *Pharmacogenomics.* – 2015. – Vol. 16, N. 9. – P. 939-948.
160. Onakpoya I. J., Thomas E. T., Lee J. J., Goldacre B., Heneghan C. J. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials // *BMJ.* – 2019. – Vol. 9, N. 1. – C. e023600.
161. Orazov M.R., Khamoshina M.B. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency // *Gynecological Endocrinology.* – 2017. – Vol. 33, N. 1. – P.1-4.
162. Parikh S. J., Kamat S., Phillips M., Boyson S. P., Yarbrough T., Davie, D et al. Insights into the Genetic Variations of Human Cytochrome P450 2C9: Structural Analysis, Characterization and Comparison // *International Journal of Molecular Sciences* – 2021. – Vol. 22, N. 19. – C. 10206.
163. Park T. S. W., Kuo A., Smith M. T. Chronic low back pain: a mini-review on pharmacological management and pathophysiological insights from clinical and pre-clinical data // *Inflammopharmacology.* – 2018. – Vol. 26, N. 4. – P. 881-898.
164. Piontek K., Ketels G., Albrecht R., Schnurr U., Dybowski C. et al. Somatic and psychosocial determinants of symptom severity and quality of life in male and female patients with chronic pelvic pain syndrome // *J. Psychosomatic Research.* – 2019. – Vol. 120. – P. 1-7.
165. Popkov V. M., Loyko V.S., Mikhaylov I.V. Evaluation of the development time and characteristics of the clinical manifestations of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men, taking into account the age and body weight according to UPOINT classification // *Urology.* – 2020. – Vol. 16, N. 1. – P. 69 -72.
166. Possover M., Forman A. Pelvic neuralgias by neuro-vascular entrapment: anatomical findings in a series of 97 consecutive patients treated by laparoscopic nerve decompression // *Pain Physician.* – 2015. – Vol. 18, N. 6. – P. 1139-1143.

167. Possover M., Andersson Karl-Erik, Forman A. Neuropelveology: An Emerging Discipline for the Management of Chronic Pelvic Pain // *Neurourology J.* – 2015. – Vol. 19, N. 2. – P. 131-210.
168. Qin Z., Zang Z., Zhou K., Wu J., Zhou J., et al. Acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, sham acupuncture controlled trial // *The Journal of urology.* – 2018. – Vol. 200, N. 4. – P. 815-822.
169. Riegel B., Bruenahl C.A., Ahyai S., Bingel U., Fisch M., Löwe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) in men - a systematic review // *J. Psychosomatic Research.* – 2014. – Vol. 77, N. 5. – P. 77-82.
170. Rosner J. et al. Characterization of Hyperacute Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury: A Prospective Study // *J. of Pain.* – 2021. – Vol. 23, N. 1. – P. 89-97.
171. Samplaski M. K., Li J., Shoskes D. A. Clustering of UPOINT domains and subdomains in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and contribution to symptom severity // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188, N. 5. – P. 1788-1793.
172. Santharam M. A., Khan F. U., Naveed M., Ali U., Ahsan M. Z. et al. Interventions to chronic prostatitis / Chronic pelvic pain syndrome treatment. Where are we standing and what's next? // *European J. Pharmacology.* – 2019. – Vol. 857. – P. 172429.
173. Schimrigk S., Marziniak M., Neubauer C., Kugler E. M., Werner G. Dronabinol is a safe long-term treatment option for neuropathic pain patients // *European Neurology.* – 2017. – Vol. 78, N. 5-6. – P. 320-329.
174. Schreijenberg M., Koes B. W., Lin C. W. C. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care – is there a need to change? // *Expert review of clinical pharmacology* – 2019. – Vol.12, N. 2. – P. 145-157.
175. Shafrir A. L., Martel E., Missmer S. A., Clauw D. J., Harte, S. E. Pelvic floor, abdominal and uterine tenderness in relation to pressure pain sensitivity among women with endometriosis and chronic pelvic pain // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2021. – Vol. 264. – P. 247-253.

176. Sokal P., Zielinski P., Harat M. Sacral roots stimulation in chronic pelvic pain // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2015. – Vol. 49, N. 5. – P. 307-312.

177. Suciu M., Vlaia L., Suciu L., Dragan L., Vlaia V. et al. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by the cardiovascular population // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 263. – P.183.

178. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics>.

179. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness / Champaneria R., Shah L., Moss J., Gupta J. K. et al. // *Health Technol Assess.* – 2016. – Vol. 20, N. 5. – P. 108-109.

180. Theken K. N. et al. Supplemental Material Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs // *CPIC GUIDELINE.* – 2020. – Vol. 108, N. 2 – P. 191-200.

181. Theken K. N. Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Prostaglandins and other lipid mediators* – 2018. – Vol. 139. – P. 63-70.

182. Trinh H. K. T., Le Duy Pham K. M. L., Park H. S. Pharmacogenomics of Hypersensitivity to Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs // *Frontiers in genetics* – 2021. – Vol. 12. – P. 647257.

183. Vancaillie T., Kite L., Howard E., Chow J. Sacral neuromodulation for pelvic pain and pelvic organ dysfunction: A case series. // *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 124. – P. 34-39.

184. Vasudevan V., Moldwin R. Addressing quality of life in the patient with interstitial cystitis/bladder pain syndrome // *Asian J. Urol.* – 2017. – Vol. 4, N. 1. – P. 50-54.

185. Veettil S. K., Nathisuwan S., Ching S. M., Jinatongthai P., Lim K. et al. Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis // *Cancer management and research* – 2019. – Vol. 11. – P. 561-567.

186. Vogl S., Lutz R. W., Schonfelder G., Lutz W. K. CYP2C9 genotype vs. metabolic phenotype for individual drug dosing – a correlation analysis using flurbiprofen as probe drug // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N. 3. – P. e0120403.

187. Vollert J., Magerl W., Baron R., Binder A., Enax-Krumova E. K. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models // *Pain.* – 2018. – Vol. 159, N. 6. – P. 1090-1102.

188. Wagner B., Steiner M., Huber D. F. X., Crevenna R. The effect of biofeedback interventions on pain, overall symptoms, quality of life and physiological parameters in patients with pelvic pain // *Wiener klinische Wochenschrift* – 2021. – Vol. – P. 1-38.

189. Wang Y., Yi X. D., Lu H. L. Influence of CYP2C9 and COX-2 genetic polymorphisms on clinical efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of ankylosing spondylitis // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* – 2017. – Vol. 23. – P. 1775-1779.

190. Wattier J.-M. Conventional analgesics and non-pharmacological multidisciplinary therapeutic treatment in endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines // *Gynecol. Obstet. Fertil. Sonol.* – 2018. – Vol. 46, N. 3. – P. 248-255.

191. Whitaker L.H.R., Reid J., Choa A. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain // *PloS One.* – 2016. – Vol. 11, N. 4. – P. 0151950.

192. Widerström-Noga E. Neuropathic pain and spinal cord injury: phenotypes and pharmacological management // *Drugs.* – 2017. – Vol. 77, N. 9. – P. 967-984.

193. Working group for recommendations on the diagnosis and management of bladder pain syndrome Recommendations for the diagnosis and management of bladder pain syndrome. Spanish Urological Association Consensus Document / M. Esteban [et al.] // *Actas Urol. Esp.* – 2015. – Vol. 39, N. 8 – P. 465-472.

194. Yang C. C. et al. Physical examination for men and women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain) Network Study // *Urology.* – 2018. – Vol. 116. – P. 23-29.

195. Zajic S. C., Jarvis J. P., Zhang P., Rajula K. D., Brangan A. et al. Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell Personalized Medicine Collaborative // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2019. – Vol. 29, N. 3. – P. 49-57.
196. Zavodovsky B. V., Sivordova L. E. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases // *Terapevticheski arkhiv* – 2018. – Vol. 90, N. 8. – P. 101-106.
197. Zeng C., Wei J., Persson M. S., Sarmanova A., Doherty M et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies // *British journal of sports medicine* – 2018. – Vol. 52, N.10. – P. 642-650.
198. Zhang J., C. Zhao L., Shang X., Li H. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A disease or symptom? Current perspectives on diagnosis, treatment, and prognosis // *Am. J. Mens. Health*. – 2020. – Vol. 14. – N.1: 1557988320903200. doi: 10.1177/1557988320903200.
199. Zhang J., Zhang H., Zhao L., Gu J., Feng Y. Population pharmacokinetic modeling of flurbiprofen, the active metabolite of flurbiprofen axetil, in Chinese patients with postoperative pain // *Journal of pain research* – 2018. – Vol. 11. – P. 3061-3067.
200. Zhang X., Donnan P. T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal antiinflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis // *BMC nephrology*. – 2017. – Vol. 18, N. 1. – P. 1-12.