

©Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова, 2020

# МЕКСИДОЛ® И МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 В РАМКАХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ СУСТАВОВ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИБС

**Л.Н. ЕЛИСЕЕВА, С.В. КАРТАШОВА**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар



**Цель исследования** – оценить эффективность, безопасность и возможность коррекции психоневрологических проявлений хронической ишемии мозга (ХИМ) препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии на фоне артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза (ИБС), остеоартрита (ОА) или ревматоидного артрита (РА).

**Материал и методы.** Обследованы 134 больных 45–75 лет с нейровизуализированной ХИМ, сочетанной с АГ, ИБС и суставной патологией. В группу 1 (наблюдения) вошли 79 пациентов – 30 больных с РА (подгруппа 1А) и 49 с ОА коленных суставов (подгруппа 1Б), которые получили в комплексной терапии Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250. Группу 2 (контроля) составили 55 пациентов – 25 больных с РА (подгруппа 2А) и 30 – с ОА (подгруппа 2Б), у которых применялась базисная терапия без добавления Мексидола. Оценивались динамика субъективных и физикальных симптомов, значения по шкалам CGI, MoCA, MFI 20, тревоги и депрессии Гамильтона, Тиннетти. Мексидол® назначался внутривенно капельно (500 мг в день) в течение 14 дней с последующим пероральным приемом препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза/сут еще 60 дней.

**Результаты.** Добавление к стандартному лечению препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии способствовало нарастающему улучшению по всем изучаемым показателям. В группах контроля когнитивный статус не менялся. Использование инициирующей внутривенной терапии Мексидолом повысило приверженность пациентов к длительному использованию препарата.

**Заключение.** Нарушения локомоторной функции у полиморбидных больных частично связаны с ХИМ. Дополнительное назначение последовательной инфузионной и таблетированной форм Мексидола значительно улучшает когнитивные функции с коррекцией устойчивости ходьбы, астенических проявлений, повышает мотивацию к активной жизнедеятельности.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, Мексидол®, Мексидол® ФОРТЕ 250, остеоартрит, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, ИБС.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования** Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова. Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии когнитивных нарушений у коморбидных пациентов с патологией суставов на фоне артериальной гипертензии и ИБС.

Терапия. 2020;6: 202–211.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.202-211>

## MEXIDOL® AND MEXIDOL® FORTE 250 IN CONSECUTIVE THERAPY OF COGNITIVE DISORDERS IN COMORBID PATIENTS WITH JOINT PATHOLOGY ON THE BACKGROUND OF ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE

**ELISEEVA L.N., KARTASHOVA S.V.**

Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Krasnodar

**The aim** of the study was to assess the efficacy, safety and possibility of correcting the neuropsychiatric manifestations of chronic cerebral ischemia (CCI) by Mexidol® on the background of arterial hypertension (AH), atherosclerosis (IHD), osteoarthritis (OA) or rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** We examined 134 patients 45–75 years old with neurovisualized CCI, combined with hypertension, coronary artery disease, and joints pathology. Group 1 (observation) included 79 patients – 30 patients with RA (subgroup 1A) and 49 patients with OA of knee joints (subgroup 1B), who got Mexidol® in their complex therapy. Group 2 (control) consisted of 30 patients – 25 patients with RA (subgroup 2A) and patients with OA (subgroup 2B), who got basic therapy without Mexidol® addition. The dynamics of subjective and physical symptoms, values on the CGI, MoCA, MFI 20 scales, anxiety and depression scales of Hamilton and Tinnetti were estimated. Mexidol® was administered intravenously (500 mg per day) for 14 days, followed by oral administration of Mexidol® FORTE 250 by 250 mg 3 times/day for another 60 days.

**Results.** On the background of constant standard complex therapy, an increasing improvement was revealed in all studied indexes in cases of additional use of Mexidol®. In control groups, the cognitive status did not change. The use of initiating intravenous therapy with Mexidol® increased the adherence of patients to long-term use of the drug.

**Conclusion.** Locomotor dysfunctions in polymorbid patients are partially associated with CCI. The additional appointment of sequential infusion and tablet forms of Mexidol® significantly improves cognitive functions with the correction of walking stability, asthenic manifestations, and increases motivation for active life.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, Mexidol®, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, arterial hypertension, ischemic heart disease.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Eliseeva L.N., Kartashova S.V. Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 in consecutive therapy of cognitive disorders in comorbid patients with joint pathology on the background of arterial hypertension and ischemic heart disease.

Therapy. 2020; 6: 202–211.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.202–211>

В клинической практике хорошо известны нарушения когнитивных функций, связанные с возрастными сосудисто-дегенеративными поражениями головного мозга [1, 2]. Эти изменения вызывают формирование сложного симптомокомплекса проявлений, отрицательно влияя на социальный статус, функциональную активность, приверженность к лечению и удовлетворенность результатами терапии основного и сопутствующих заболеваний [3].

Отечественные эпидемиологические исследования и анализ данных медицинских учреждений показывают, что наиболее частой причиной когнитивных расстройств разной степени тяжести в российской популяции служат острые и хронические цереброваскулярные заболевания [4].

Особый интерес в контексте когнитивных нарушений представляют пациенты с наличием болевых синдромов, обусловленных патологией суставов. Известно, что длительное влияние аллогенных раздражителей создает дополнительные эффекты сенситизации к болевым стимулам на центральном и периферическом уровнях, что закрепляет патологические воздействия, а выявленный вдобавок к этому высокий кардиоваскулярный риск у данной категории пациентов актуализирует проблему профилактики когнитивных расстройств [5]. Наличие

деформации суставов ограничивает возможность передвижения, активных физических нагрузок, социальной адаптации и вносит дополнительный вклад в формирование когнитивного дефицита [6].

При рассмотрении методов с доказанным профилактическим и терапевтическим действием в отношении коррекции когнитивных нарушений широко обсуждаются возможности дополнительного применения лекарственных препаратов с поливалентными эффектами. Среди таких средств особый интерес представляет использование этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®). К настоящему времени изучены его нейропротективные эффекты на клеточном и клиническом уровнях [7, 8], исследованы внутриклеточные энерготропные и метаболические механизмы действия [9, 10]. Помимо этого, доказаны цитопротективные влияния Мексидола на органном уровне (почки) на фоне острых ишемических событий [11]. Интересным с нашей точки зрения являются исследования, показавшие возможность устранения головных болей у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника [12].

Вместе с тем мы не встретили исследований по определению влияния дополнительного назначения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината на выраженность и обратимость когнитив-

ных параметров у пациентов с суставной патологией (деформирующим остеоартритом, ревматоидным артритом). Поэтому **целью нашего наблюдения** стало изучение эффективности и безопасности терапии Мексидолом у больных хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза при наличии коморбидной суставной патологии (остеоартрита или ревматоидного артрита).

У пациентов с ХИМ на фоне АГ, атеросклероза и суставной патологии (остеоартрита или ревматоидного артрита) планировалось оценить:

1. Эффективность последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в течение 74 дней. В рамках такой терапии пациентам в течение 14 дней проводились внутривенные инфузии Мексидола (фаза насыщения) с последующим пероральным приемом Мексидола ФОРТЕ 250 в течение 2 мес (фаза максимизации терапевтического эффекта) в составе комплексной терапии в сравнении с контролем.

2. Безопасность последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 по той же схеме в течение 74 дней.

3. Влияние последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 на динамику неврологических и психоневрологических проявлений ХИМ в сравнении с контролем.

204

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 134 пациента с признаками ХИМ I–II ст. на фоне остеоартрита (ОА) коленных суставов 3 стадии, включенные в лист ожидания для тотального эндопротезирования, или на фоне ревматоидного артрита (РА) со стажем заболевания более 5 лет. Все пациенты имели в качестве сопутствующих заболеваний АГ и проявления ишемической болезни сердца (ИБС), верифицированные на предшествующих этапах обследования. Возраст больных составил от 45 до 75 лет.

Диагноз ХИМ устанавливался на предшествующем приеме неврологом после дополнительного нейровизуализирующего обследования. У пациентов были диагностированы легкие и умеренные нарушения когнитивных функций (24–27 баллов по MMSE; менее 26 баллов по MoCA при любом результате теста рисования часов; 28 баллов и более по MMSE; более 26 баллов по MoCA при результате теста рисования часов менее 9 баллов).

Все пациенты имели стабильное состояние сопутствующих заболеваний в течение не менее 3 предшествующих мес. Антигипертензивная и антиишемическая терапия включали использование ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, малых доз индапамида или гидрохлоротиазида, аспирина и статинов в индивидуально подобранных дозах, поддерживающих целевые значения

артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), липидного спектра.

На протяжении предшествующих 3 мес и на фоне проводимого наблюдения терапия сопутствующих заболеваний не менялась. Также в предшествующие 3 мес пациенты не получали лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейрогенерационного и антиоксидантного действия, в том числе с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Пациенты с ОА коленных суставов в предшествующие 3 мес не получали специальной хондропротективной терапии. Больные с РА принимали в качестве базисной терапии метотрексат и фолиевую кислоту в индивидуально подобранных дозах, которые не менялись на фоне проводимой терапии.

Критериями исключения из исследования были: известная непереносимость этилметилгидроксипиридина сукцината, аллергические, онкологические, гематологические заболевания, перенесенные травмы головного мозга, нарушения психического статуса, сахарный диабет, прием пациентом более 5 сопутствующих препаратов, установленная при первичном осмотре низкая комплаентность к лечению, острые и тяжелые стадии хронических повреждений функции почек, печени, обструктивные заболевания органов дыхания, стойкие нарушения ритма сердца, низкая (менее 45%) фракция выброса сердца, злоупотребление алкоголем, беременность и лактация.

Для сравнительного анализа пациенты методом «конверта» были распределены на две группы:

- в группу 1 (наблюдения) вошли 79 пациентов, дополнительно разбитые на 2 подгруппы – 30 больных с РА (подгруппа 1А) и 49 – с ОА коленных суставов (подгруппа 1Б). Все они получали в составе комплексной терапии Мексидол®;
- группу 2 (контроля) составили 55 пациентов, дополнительно стратифицированные на 2 подгруппы – 25 больных с РА (подгруппа 2А) и 30 с ОА (подгруппа 2Б). Они получали аналогичную базисную терапию без Мексидол®.

Пациентам в группе 1 этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®) назначался внутривенно капельно (500 мг 1 раз/сут) в виде инфузий в течение 14 дней (фаза насыщения) с последующим переходом на пероральный прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза/сут на протяжении 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта) [13].

Оценка эффективности терапии проводилась в том числе с использованием следующих шкал и методов обследования:

- динамика субъективных жалоб пациентов;
- шкала Общего клинического впечатления – Clinical Global Impression (CGI);
- шкала MoCa;
- шкала астении MFI 20;
- шкала тревоги и депрессии Гамильтона;

- шкала Гиннетти;
- объективные методы обследования (АД, ЧСС и др.).

Исследование проводилось с динамической оценкой клинических, лабораторных когнитивных показателей (по специальным шкалам) перед началом терапии, через 14 дней и через 74±5 дней терапии. Приверженность к терапии контролировалась дополнительными общением с пациентами в телефонном режиме ежедневно.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы AtteStat (версия 12.0.5) при расчете средней и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), для сравнения количественных параметров, отвечающих нормальному распределению, применялся критерий

Стьюдента для независимых выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ состояния пациентов на момент включения в исследование показал наличие общесоматических жалоб, которые рассматривались больными как постоянное состояние без специальной дифференциации их причин. Наиболее значимыми среди этих жалоб были головная боль, на которую указывали более 80% пациентов во всех подгруппах (выраженность – от 4 до 6 баллов по визуальной аналоговой шкале, частота – от 1 до 3 раз в нед), а также головокружение и периодический звон в ушах, которые отмечали около половины обследованных (табл. 1 и 2). Интересным

Таблица 1. Особенности когнитивных нарушений у пациентов ревматоидным артритом и остеоартритом и влияние на них комбинированной терапии, включающей Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в виде последовательного курса внутривенного и таблетированного применения (группа 1)

Показатель	Ревматоидный артрит, n=30 (подгруппа 1А)			% изменений 1-2 визит/ 1-3 визит	Остеоартрит, n=49 (подгруппа 1Б)			% изменений 1-2 визит/ 1-3 визит
	1 визит	2 визит	3 визит		1 визит	2 визит	3 визит	
Головная боль, % (баллы)	86,67 (5,2±0,6)	60,0 (4,1±0,3)	30,0 (2,3±0,1)		63,26 (4,6±0,1)	46,93 (3,2±0,08)	24,49 (1,9±0,07)	
Головокружение, %	46,67	33,3	13,33		44,9	22,45	8,16	
Шаткость ходьбы, %	76,67	63,33	40,0		65,31	48,98	28,57	
Шум, звон в ушах, %	46,6	36,67	30,0		34,7	28,57	14,28	
<b>Бальная оценка по шкалам</b>								
Шкала CGI	4,1±0,03	3,9±0,02	2,8±0,04	4,88%/ 31,70%	3,1±0,02	2,6±0,02	1,6±0,01	14,30%/ 48,39%
<b>Шкала MFI-20</b>								
Общий балл	80,1±4,7	69,7±3,8	54,6±3,0	20,7%/ 31,83%	61,0±2,5	40,3±1,1	30,2±0,9	33,93%/ 50,49%
Общая астения	18,2±0,6	16,4±0,4	12,1±0,3	9,89%/ 33,5%	12,6±0,4	10,0±0,3	8,0±0,04	20,63% / 36,51%
Психическая астения	15,6±0,08	14,2±0,06	11,2±0,09	8,97%/ 28,2%	11,4±0,2	9,1±0,07	7,0±0,03	20,17%/ 38,60%
Снижение активности	17,0±0,04	14,1±0,07	12,2±0,2	17,05%/ 28,24%	12,8±0,4	9,0±0,04	7,1±0,05	29,68%/ 44,53%
Снижения мотивации	14,3±0,03	11,8±0,05	8,7±0,2	17,48%/ 39,16%	12,2±0,3	6,0±0,04	4,1±0,02	49,18%/ 66,39%
Физическая активность	15,0±0,07	13,2±0,06	10,4±0,7	12,0%/ 30,67%	12,0±0,2	6,2±0,05	4,0±0,04	48,3%/ 66,67%
Шкала тревоги Гамильтона	35,2±2,1	30,1± 3,4	23,8± 2,0	14,48%/ 32,39%	32,1 ±2,4	25,8±1,1	20± 0,9	19,63%/ 37,69%
Шкала депрессии Гамильтона	31,9±2,6	26,8±1,8	18,3±0,7	5,64%/ 42,63%	21,6±0,9	20,8±0,7	18,4±0,6	3,7%/ 14,8%
Шкала MoCa	25,6±1,7	26,1±1,3	27,4±1,4	1,95%/ 7,03%	24,8±0,9	25,1±1,1	26,9±0,9	1,21%/ 8,47%
<b>Шкала Гиннетти</b>								
А	11,2±0,3	15,1±0,2	18,8±0,5	34,82%/ 67,86%	11,2±0,6	14,3±0,8	19,9±0,8	27,68%/ 77,68%
Б	11,4±0,4	14,2±0,2	15,4±0,6	24,56%/ 35,09%	9,6±0,3	12,0±0,7	14,2±0,9	25,0%/ 47,92%
Общая	22,4±0,9	29,3±1,1	33,7±1,6	30,81%/ 50,45%	20,8±0,9	26,3±1,2	34,1±1,8	26,44%/ 63,9%

представляется тот факт, что шаткость ходьбы все пациенты связывали с наличием суставной патологии и считали ее не корригируемым симптомом.

Оценка двигательной активности по шкале Тиннетти выявила легкую (у больных РА) и умеренную (при ОА) степень нарушений. При этом степень нарушения устойчивости была оценена как умеренная в обеих группах суставной патологии, тогда как степень нарушения походки различалась: значительная – у пациентов с ОА и умеренная – при РА. Последнее можно объяснить тем, что больные РА страдали преимущественным поражением суставов кистей и верхнего плечевого пояса, в то время как пациенты с ОА включались в

исследование при наличии поражений коленных суставов, более значимо влияющих на локомоторные функции (см. табл. 1 и 2).

Исследование по шкале астении выявило выраженные нарушения в целом: при нормальных значениях общей балльной оценки, не превышающей 30 баллов, пациенты с РА в среднем набирали до 80 баллов, а больные ОА 61 балл. Это вызвало наш особый интерес в свете возможного влияния дополнительной терапии Мексидолом на составляющие компоненты астенической шкалы, поскольку все пациенты имели удовлетворительные результаты коррекции как суставной патологии, так и сосудистых заболеваний.

Таблица 2. Динамика когнитивных нарушений у пациентов контрольной группы с ревматоидным артритом и остеоартритом на фоне длительной стандартной терапии без Мексидола (группа 2)

Показатель	Ревматоидный артрит, n=25 (подгруппа 2А)			% изменений 1–2 визит/ 1–3 визит	Остеоартрит, n=30 (подгруппа 2Б)			% изменений 1–2 визит/ 1–3 визит
	1 визит	2 визит	3 визит		1 визит	2 визит	3 визит	
Головная боль, % (баллы)	84,0 (5,6±0,3)	80,0 (5,2±0,4)	76,0 (4,7±0,3)		64,4 (4,6±0,2)	60,1 (3,7±0,1)	58,3 (3,3±0,1)	
Головокружение, %	44,0	40,0	28,0		46,7	40,0	36,6	
Шаткость ходьбы, %	76,0	68,0	64,0		46,67	36,6	33,33	
Шум, звон в ушах, %	43,0	39,0	37,0		43,3	40,0	36,7	
<b>Балльная оценка по шкалам</b>								
Шкала CGI	3,95±0,6	3,9±0,4	3,6±0,4	1,2%/ 8,86%	3,7±0,08	3,1±0,09	3,0±0,08	16,2%/ 18,92%
<b>Шкала MFI-20</b>								
Общий балл	80,6±3,9	77,6±5,2	75,1±4,3	3,7%/ 5,58%	61,2±3,4	58,3±2,9	56,6±2,8	4,74%/ 7,52%
Общая астения	18,6±1,1	18,0±1,3	17,2±1,1	3,23%/ 7,5%	13,1±0,4	12,6±0,4	12,0±0,3	3,82%/ 8,4%
Психическая астения	15,6±0,7	15,1±1,2	14,8±0,9	3,2%/ 5,13%	12,0±0,3	11,8±0,3	11,7±0,09	1,67%/ 2,5%
Снижение активности	16,8±0,8	16,2±1,4	15,9±0,7	3,57%/ 5,36%	13,0±0,6	12,7±0,4	12,4±0,2	2,31%/ 4,62%
Снижения мотивации	14,2±0,6	13,4±0,9	13,0±0,8	5,63%/ 8,45%	11,1±0,5	10,9±0,2	10,5±0,1	1,8%/ 5,41%
Физическая активность	15,4±0,3	14,9±0,9	14,2±1,0	3,25%/ 7,79%	12,0±0,6	10,3±0,2	10,0±0,1	5,83%/ 8,33%
Шкала Тревоги Гамильтона	35,3± 2,1	30,9±2,2	29,6±2,1	12,46%/ 16,15%	32,5 ±2,0	30,6±1,8	28,4±2,0	5,85%/ 12,6%
Шкала Депрессии Гамильтона	33,2±1,9	30,1±1,2	28,4±1,7	9,34%/ 4,8%	21,6±1,2	20,9±1,0	20,6±0,9	3,24%/ 4,62%
Шкала MoCa	25,7±1,2	25,9±1,4	26,2±1,5	0,78%/ 1,95%	24,8±1,3	24,9±1,1	25,2±1,2	0,41%/ 1,6%
<b>Шкала Тиннетти</b>								
А	12,0±0,5	12,2±0,4	12,8±0,6	1,67%/ 6,67%	11,2±0,3	11,8±0,4	12,1±0,6	5,36%/ 8,03%
Б	11,4±0,3	11,8±0,5	12,6±0,8	3,51%/ 10,53%	9,6±0,07	10,1±0,06	10,6±0,05	5,21%/ 10,42%
Общая	23,4±0,9	24,0±0,6	25,4±1,1	2,56%/ 8,55%	20,8±0,8	22,2±0,6	22,9±0,9	6,73%/ 10,05%



Все пациенты при тестировании были отнесены к группе выраженного тревожного состояния и имели признаки депрессивных расстройств.

Включение в комплексную терапию препарата Мексидол® в форме внутривенных капельных инфузий позволило уменьшить через 14 дней выраженность головных болей с 5,2 до 4,1 баллов на фоне РА (подгруппа 1А) и с 4,6 до 3,2 баллов на фоне ОА (подгруппа 1А). Частота встречаемости жалоб на этот симптом уменьшилась с 87% до 60% при РА (подгруппа 1А) и с 63 до 47% при ОА (подгруппа 1А). Одновременно пациенты обеих подгрупп (РА и ОА) отметили снижение частоты появления звона в ушах и симптомов головокружения. В то же время в подгруппах без терапии Мексидолом (2А и 2Б) описанные изменения были незначимыми (см. табл. 2).

Некоторые положительные изменения произошли в группе 1 по шкалам астении, особенно в категориях «физическая активность» (улучшение на 12,0% при РА и на 48,3% при ОА), «снижение активности» (уменьшение баллов на 17,05% при РА и на 29,68% при ОА) и «сниженная мотивация» (уменьшение значений бальной оценки на 17,48% при РА и на 49,18% при ОА) (см. табл. 1). Около 30% составило улучшение по общей шкале Тинетти в обеих подгруппах вмешательства. Влияние 14-дневной терапии инфузионной формой Мексидола на показатели остальных шкал было незначимым. В контрольных подгруппах существенные изменения по исследуемым шкалам не определены.

Использование иницирующей терапии с внутривенным введением Мексидола оказывает дисциплинирующее влияние с повышением приверженности пациентов к длительному использованию препарата. С одной стороны, получив улучшение по некоторым показателям когнитивных нарушений, больные могут оценить эффект терапии, с другой, у них изменяется оценка болевого ощущения по суставному заболеванию, что позволяет улучшить функционирование и актуализировать социальные адаптивные реакции.

Повторное обследование пациентов через  $60 \pm 5$  дней пероральной терапии препаратом Мексидол® ФОРТЕ 250 в таблетках по 250 мг 3 раза/сут выявило хороший и очень хороший эффект у большинства пациентов группы 1 (наблюдения), тогда как в подгруппах контроля состояние больных оставалось практически неизменным при оценке по шкалам когнитивных изменений. В частности, значения когнитивных функций по шкале MoCA изменились к концу наблюдения в сторону улучшения на 7,03% в подгруппе пациентов с РА (1А) и на 8,47% в группе больных ОА (1Б). При этом в группе 2, не включавшей терапию Мексидолом, как при РА, так и ОА на протяжении всего наблюдения положительных когнитивных сдвигов

выявлено не было. Побочные и нежелательные эффекты, потребовавшие отмены Мексидола в обследованной группе пациентов не встречались. Из подгруппы ОА выбыл один пациент в связи с изменением места жительства.

В целом, при анализе эффективности дополнительного применения Мексидола на фоне постоянной ангиопротективной и базисной противоревматической терапии суставного синдрома было установлено нарастающее улучшение практически по всем изучаемым показателям с увеличением степени изменений.

Так, головная боль сохранялась у 30% больных с РА и 24,49% пациентов с ОА, но встречалась в 3 раза реже, причем ее интенсивность снизилась, соответственно, до 2,3 и 1,9 баллов.

Шаткость ходьбы по общему восприятию больными снизилась в 1,8 раза при РА и в 2,4 раза при ОА. Частота встречаемости ощущения шума и звона в ушах снизилась с 46,6% до 30% в подгруппе пациентов с РА и с 34,7% до 14,28% в подгруппе ОА (см. табл. 1).

Существенные положительные сдвиги выявлены и при оценке объективного статуса по исследуемым шкалам когнитивных составляющих. Так, уровень тревоги по опроснику Гамильтона уменьшился за весь курс терапии на 32,39% у пациентов с РА и на 37,69% у больных ОА, а проявления депрессивных реакций на 42,63% и 14,8%, соответственно. Двигательная активность по шкале Тинетти показала положительные изменения на 50,45% в группе РА и 63,9% в группе ОА. Достоверные изменения отмечены в плане коррекции симптомов астенического ряда. Так, значимые сдвиги были выявлены по субшкале общей астении со снижением бальной оценки на 33,5% в группе РА и на 36,51% в группе ОА. Аналогичным образом снижалась и тяжесть мотивационных нарушений – на 39,16% и 66,39%, соответственно. Значения по субшкале психической астении уменьшались на 28,2% при РА и на 38,6% при ОА.

Особое значение для пациентов с суставной патологией имеет улучшение симптоматики по субшкале «физическая активность»; значения этого показателя снизились на 30,67% у пациентов с РА и на 66,67% у больных ОА. Однонаправленные изменения были установлены при анализе общего клинического впечатления по шкале CGI, значения которой снижались на 31,70% у пациентов с РА и на 48,39% при ОА, и, в целом, по результатам курса лечения приобретали цифровую градацию, соответствующую «значительному улучшению» и «очень значительному улучшению».

Ретроспективный анализ динамического наблюдения за пациентами с РА и ОА, имеющими коморбидные заболевания (АГ и ИБС) с признаками ХИМ, показал, что на фоне стабильной целевой коррекции заболеваний сердечно-сосу-

дистой и суставной патологии дополнительные положительные эффекты приносит коррекция когнитивных нарушений с помощью последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250. Положительные изменения отмечаются в течение первых двух недель терапии и прогрессирующе нарастают к окончанию 10–11-недельной терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффекты препарата Мексидол® достаточно хорошо изучены [14–16].

Анализ литературных данных [17] свидетельствует о положительных результатах последовательной терапии Мексидолом (инициирующее внутривенное применение с последующим пероральным) в комплексном лечении ишемических заболеваний головного мозга у различных категорий больных: в сосудистой хирургии, при терапии и реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, нейропатиями, нейропсихологическими и вегетативными расстройствами.

Выполненное нами исследование с проспективным наблюдением за пациентами с РА и ОА, имеющими в качестве сопутствующих заболеваний ХИМ на фоне АГ и ИБС, позволило определить наличие когнитивных повреждений, влияющих на параметры восприятия боли, функциональную активность, социальную адаптацию. Использование Мексидола в качестве комбинированной терапии при индивидуально подобранной целевой коррекции как суставной, так и кардиоваскулярной патологии позволило продемонстрировать дополнительные возможности комплексной терапии в аспекте улучшения функционирования пациентов.

Доказанные в предшествующих исследованиях [18, 19] внутриклеточные механизмы действия Мексидола, с нашей точки зрения, могут быть причиной полученных нами положительных сдвигов в коррекции координации (шаткости при ходьбе) и снижении интенсивности и частоты встречаемости головной боли, ощущения звона и шума в ушах. Наше исследование, с одной стороны, показало эффективность Мексидола на этапе внутривенного введения, с другой — нарастание степени эффективности к окончанию курса через 74±5 дней с продленным применением таблетированной формы Мексидола ФОРТЕ 250. Выбор такой схемы применения обоснован клиническими и экспериментальными исследованиями препарата при различных заболеваниях как в составе лечения, так и профилактики [20–22].

Эффективность Мексидола доказана при различных поражениях головного мозга у пациентов как пожилого, так и молодого возраста [23,

24]. Определен положительный корригирующий эффект препарата в отношении когнитивных функций при его добавлении к антигипертензивной терапии у больных с АГ, нарушениями ритма [25, 26], сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нарушениями ритма сердца [27, 28]. Однако, особый интерес в этом плане, на наш взгляд, представляют пациенты с дегенеративными поражениями опорно-двигательного аппарата [29–32].

Результаты нашего наблюдения позволяют рассмотреть возможность применения Мексидола в группе пациентов с когнитивными нарушениями, имеющими длительные болевые ощущения, обусловленные воспалительными поражениями суставов, такими как РА и ОА. Рецидивирующие болевые синдромы служат дополнительными истощающими стимулами, которые на фоне коморбидной патологии с АГ, ИБС и ХИМ усиливают влияния негативных факторов риска на формирование когнитивных повреждений. Важно, что частичная коррекция отдельных когнитивных нарушений, выявленная нами, доказывает возможность обратного развития этих нарушений и улучшает функционирование больных с суставной патологией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с длительно существующим болевым синдромом, связанным с суставной патологией, наблюдаются когнитивные расстройства на фоне депрессивных, тревожных и астенических нарушений.

Имеющиеся нарушения локомоторной функции у больных РА и ОА, сосуществующих с АГ и ИБС, не только обусловлены непосредственной тяжестью суставного процесса, но и в определенной степени могут быть объяснены течением ХИМ и когнитивным дефицитом.

Дополнительное применение последовательной терапии Мексидолом (внутривенные инфузии в течение 14 дней (фаза насыщения) + последующий пероральный прием Мексидола ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг 3 раза/сут в течение 2 мес (фаза максимизации терапевтического эффекта) = суммарный курс 74±5 дней) в комплексном лечении позволяет значительно улучшить когнитивные функции, добиться коррекции устойчивости ходьбы, астенических проявлений, снижения выраженности депрессии и тревоги, повышения мотивации к активной жизнедеятельности.

Последовательная терапия препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 может быть рекомендована в качестве комбинированной терапии пациентам с коморбидными поражениями функционирования головного мозга при сочетании сосудистых (АГ и ИБС) и суставных (РА и ОА) заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей. Под ред. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимовой М.Ю. М.: МЕДпресс-информ. 2018; 360 с. [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies. A guide for physicians. Ed. by Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. M.: MEDpress-inform. 2018; 360 p. (In Russ.).]
2. Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. Врач. 2009; 4: 21–25. [Lokshina A.B., Zakharov V.V. Cognitive disorders in general clinical practice. Vrach. 2009; 4: 21–25 (In Russ.).]
3. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями. Нервные болезни. 2015; 4: 18–22. [Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya., Chugunov A.V. Management of patients with cognitive disorders. Nervnye bolezni. 2015; 4: 18–22 (In Russ.).]
4. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. с соавт. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 30–35. [Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V. et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika. 2012; 2: 30–35 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>.
5. Попкова Т.В., Новикова Д.С. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018; 3: 272–279. [Popkova T.V., Novikova D.S. According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. Nauchno-practicheskaya revmatologiya. 2018; 3: 272–279 (In Russ.). doi: [10.14412/1995-4484-2018-272-279](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-272-279).
6. Lv S., Liu Y., Zou Z. et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33(1): 69–76.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. с соавт. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 12: 71–77. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V. et al. A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 12: 71–77. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201711712171-77](https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77).
8. Мирзоян Н.Р., Багдасарян Н.А., Алиханян К.Б. с соавт. Влияние Мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на содержание липофусцина в ткани головного мозга крыс в условиях локальной перманентной ишемии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 8: 3–6. [Mirzoyan N.R., Bagdasaryan N.A., Alikhanyan K.B. et al. The influence of mexidol and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate on lipofuscine content in rat brain under local permanent ischemia conditions. Eksperimental' naya i klinicheskaya farmakologiya. 2015; 8: 3–6 (In Russ.). doi: [10.30906/0869-2092-2015-78-8-3-6](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-8-3-6).
9. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия Мексидола. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 4: 36–40. [Kirova Yu.I., Germanova E.L. New aspects of the energy-tropic action of Mexidol. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental' naya terapiya. 2018; 4: 36–40. (In Russ.). doi: [10.25557/0031-2991.2018.04.36-40](https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40).
10. Кнни К.С., Демин Т.В., Адеева Л.Б. Влияние применения Мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 3: 86–90. [Knni K.S., Dyomin T.V., Adeeva L.B. Effect of Mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika. 2018; 3: 86–90 (In Russ.). doi: [10.14412/2074-2711-2018-3-86-90](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-86-90).
11. Боровкова Н.Ю., Ильина А.С., Спасский А.А. с соавт. Цитопротективная терапия при почечном повреждении у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 1: 38–41. [Borovkova N.Yu., Ilyina A.S., Spassky A.A. et al. Cytoprotective therapy for kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2017; 1: 38–41 (In Russ.). doi: [10.17116/kardio201710138-41](https://doi.org/10.17116/kardio201710138-41).
12. Медведева Л.А., Дутикова Е.Ф., Щербачева Н.Е. с соавт. Комплексная патогенетическая терапия головных болей, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника с явлениями венозного застоя. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 11: 36–40. [Medvedeva L.A., Dutikova E.F., Shcherbakova N.E. et al. The complex pathogenetic therapy of headache caused by the degenerative dystrophic changes of the cervical spine with signs of passive congestion. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2007; 11: 36–40 (In Russ.).]
13. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Мексидол®. Доступ: [10.17116/jnevro201811810197](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t= (дата обращения – 01.09.2020). [State Register of Medicines. Instructions for use of Mexidol®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t= (date of access – 01.09.2020) (In Russ.).]</a></li>
<li>14. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 12: 86–90. [Voronina T.A. Mexidol: a spectrum of pharmacological effects. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 12: 86–90 (In Russ.).]</li>
<li>15. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Олейник Н.А. Регуляторное действие Мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007; 5: 24–26. [Deviatkina T.A., Vazhnichaya E.M., Oleinik N.A. The regulatory effect of Mexidol on the hemoglobin level under acute stress conditions. Eksperimental' naya i klinicheskaya farmakologiya. 2007; 5: 24–26 (In Russ.).]</li>
<li>16. Лозникова С.Ж., Суходола А.А., Шчарбина Н.Ю., Шчарбин Д.Г. Влияние магния, ацетилсалициловой кислоты и эмоксипина на агрегацию тромбоцитов. Биофизика. 2014; 6: 1108–1112. [Loznikova S.Zh., Sukhodola A.A., Shcharbina N.Yu., Shcharbin D.G. Effect of magnesium, acetylsalicylic acid and emoxipine on aggregation of platelets. Biofizika. 2014; 59: 1108–1112 (In Russ.).]</li>
<li>17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. с соавт. Опыт применения Мексидола в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 10: 97–107. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stakhovskaya L.V. et al. Experience with Mexidol in neurological practice. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2018; 10: 97–107 (In Russ.). doi: <a href=).



18. Gonchar O.A., Steshenko N.N., Mankovskaya I.N., Frantsuzova S.B. Correction of the mitochondrial dysfunction in rat myocardium during oxidative stress caused by hypoxia. *General Pathology and Pathological Physiology*. 2010; 5(3): 44–48.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный анализ Мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 1–2: 75–83. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 1–2: 75–83 [In Russ.]]. doi: 10.17116/jnevro201711171275-84.
20. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. Фармация и фармакология. 2015; S1: 8–17. [Voronina T.A. The role of oxidative stress and antioxidants in maladaptation of various genesis. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2015; S1: 8–17 [In Russ.]]. doi: 10.19163/2307-9266-2015-3-5s.
21. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение Мексидола с известными лекарственными средствами. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 4: 115–124. [Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of Mexidol with known medicines. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 4: 115–124 [In Russ.]]. doi: 10.17116/jnevro2019119041115.
22. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом Мексидол. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 4: 61–64. [Bolotova E.V., Lushpay N.Yu., Kovrigina I.V. Improvement of the efficacy of treatment of hypertensive encephalopathy by using Mexidol. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 4: 61–64 [In Russ.]]. doi: 10.17116/jnevro20181184161-64.
23. Аристова И.В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 11: 88–90. [Aristova I.V. Correction of emotional disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 11: 88–90 [In Russ.]].
24. Одинцова Н.Ф. Мексидол в комплексной терапии артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Фарматека. 2006; 20: 10–20. [Odintsova N.F. Mexidol in complex therapy of arterial hypertension in elderly and senile patients. *Farmateka*. 2006; 20: 10–20 [In Russ.]].
25. Картина Н.П. Опыт применения Мексидола в лечении артериальной гипертензии у пациентов с дорсопатиями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 1: 146–153. [Kartina N.P. Experience with the use of Mexidol in the treatment of hypertension in patients with dorsopathy. *Byulleten` eksperimental` noy biologii i meditsiny*. 2012; 1: 146–153 [In Russ.]].
26. Крюков Н.Н., Портнова Е.В. Роль артериальной гипертензии и суправентрикулярных аритмий в нарушении когнитивной функции: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 5: 519–524. [Kryukov N.N., Portnova E.V. Role of hypertension and supraventricular arrhythmias in cognitive impairments: the current problem state. *Ratsional`naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013; 5: 519–524 [In Russ.]]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-519-524.
27. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 2: 42–45. [Scherpankevich L.A., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Chipova D.T. Optimization of lipid-containing therapy in patients with ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 2: 42–45 [In Russ.]]. doi: 10.17116/jnevro20161162142-45.
28. Танащян М. М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 11: 21–26. [Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 11: 21–26 [In Russ.]].
29. Хужахметова Д.Х. Применение Мексидола по стандартизированной схеме введения в лечении остеохондрозов позвоночника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 1: 219–225. [Khuzhakhmetova D.H. The use of Mexidol in a standardized regimen for the treatment of osteochondrosis of the spine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 1: 219–225. [In Russ.]].
30. Синченко О.Г. Использование антигипоксикантных и нейрометаболических свойств Мексидола в лечении вертеброгенного радикулоишемического синдрома. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 1: 60–67. [Sinchenko O.G. Use of antihypoxic and neurometabolic properties of Mexidol in the treatment of vertebrogenic radiculo-ischemic syndrome. *Byulleten` eksperimental` noy biologii i meditsiny*. 2012; 1: 60–67 [In Russ.]].
31. Лихачева Е.Б. Мексидол в консервативном лечении пояснично-крестцовых радикулопатий. Фарматека. 2012; 6: 83–87. [Likhacheva E.B. Mexidol in the conservative treatment of lumbosacral radiculopathy. *Farmateka*. 2012; 6: 83–87 [In Russ.]].
32. Андреев В.В. Комплексное лечение спондилогенных радикулоишемий с применением Мексидола. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; S1: 63–68. [Andreev V.V. Complex treatment of spondylo genic radiculo-ischemia with the use of Mexidol. *Byulleten` eksperimental` noy biologii i meditsiny*. 2012; S1: 63–68 [In Russ.]].

Поступила/Received: 22.08.2020  
Принята в печать/Accepted: 14.09.2020



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Людмила Николаевна Елисева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350012, г. Краснодар, ул. Сочинская, д. 23. Тел.: 8 (918) 437-59-23. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5275-3261

**Светлана Владимировна Карташова**, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350028, г. Краснодар, ул. Героя Аверкиева, д.6. Тел.: 8 (918)-026-28-47. E-mail: malyvinasv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8383-5032

### ABOUT THE AUTHORS:

**Lyudmila N. Eliseeva**, MD, professor, head of the Department of faculty therapy of Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 350012, Krasnodar, 23 Sochinskaya Str. Tel.: +7 (918) 437-59-23. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5275-3261

**Svetlana V. Kartashova**, post-graduate student of the Department of faculty therapy of Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 350028, Krasnodar, 6 Heroya Averkieva Str. Tel.: +7 (918) 026-28-47. E-mail: malyvinasv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8383-5032