

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издаётся при поддержке Российского общества по изучению боли

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ЯХНО Николай Николаевич (главный редактор) — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, зав. кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Алексеев Валерий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Данилов Андрей Борисович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Древалев Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Крупина Наталия Александровна (ответственный секретарь) — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Крыжановский Георгий Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАМН, руководитель отдела общей патологии ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Кукушкин Михаил Львович (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Майчук Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Мейзеров Евгений Емельянович — д.м.н., директор Института рефлексотерапии ФГУ «Федеральный научно-клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения» Минздрава России

Осипова Надежда Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

Подчурфарава Екатерина Владимировна (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Решетняк Виталий Кузьмич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, зам. директора ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Табеева Гюзаль Рафкатовна (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. отделом неврологии и клинической нейрофизиологии, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины ГБОУ ВПО Владивостокского государственного медицинского университета Минздрава России

Благодарный Леонид Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры проктологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Грачев Сергей Витальевич — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Иваничев Георгий Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии ГБОУ ВПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Игнатов Юрий Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ГБОУ ВПО СПбГМУ Минздрава России

Косов Игорь Семенович — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической физиологии и биомеханики ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

Назаров Вячеслав Михайлович — д.м.н., профессор кафедры дистантного образования (неврология, нейрохирургия) ГОУ ВПО Нижегородский Военно-медицинский институт ФПС Росздрава, председатель Нижегородского общества по изучению боли

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «НИИР» РАМН

Новиков Георгий Андреевич — д.м.н., профессор, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни»

Овечкин Алексей Михайлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Смулевич Анатолий Болеславович — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

Соков Евгений Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов Минздрава России

Строков Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Тхостов Александр Шамилович — д.п.н., профессор, зав. кафедрой нейро- и патопсихологии ГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Хабиров Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертебро-неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России

Цыпин Леонид Ефимович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- С.А. Лихачев, В.В. Алексевиц, М.А. Щуревич, Н.А. Наумовская*
 Нейрохирургические методы лечения лицевой невралгической боли 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Б. Мулик, Ю.А. Шатыр*
 Универсальный метод определения порога болевой чувствительности
 у традиционных видов лабораторных животных 7
- М.Г. Пшенникова, В.С. Смирнова, М.Л. Кукушкин*
 Влияние клофелина на динамику невралгического
 болевого синдрома у крыс линии Август и популяции Вистар,
 обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессу 10
- Н.А. Нифатова, В.Н. Григорьева, Ю.Д. Авдонина*
 Особенности болевого синдрома у больных с опухолями
 спинного мозга до и после хирургического лечения 12

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- М.Л. Кукушкин*
 Современный взгляд на механизм действия мидокалма 15
- В.А. Широков*
 Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника и остеопорозе 20
- А.В. Родионов*
 Стратегия минимизации кардиоваскулярных рисков терапии
 нестероидными противовоспалительными препаратами:
 результаты клинических исследований, рекомендации экспертов,
 стандарты безопасной терапии 23

ОБЗОР

- А.В. Сергеев, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева, Е.В. Снопкова*
 Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции 30
- Е.Ю. Майчук, О.Л. Гумина*
 Особенности кардиалгий у женщин в перименопаузальном периоде 37

ОБОЗРЕНИЕ

- М.В. Чурюканов*
 XVIII Российская научно-практическая конференция
 с международным участием «Хроническая боль»,
 Кисловодск, 16–17 марта 2012 г. 42

Предпечатная подготовка:
 ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва, а/я 68,
 ООО «ИМА-ПРЕСС»
 Телефон: (495) 926-78-14
 e-mail: info@ima-press.net

Статьи направлять по e-mail:
 rusbolinet@yandex.ru

При перепечатке материалов
 ссылка на журнал обязательна.
 Мнение редакции может не совпадать
 с точкой зрения авторов публикуемых
 материалов. Ответственность
 за содержание рекламы несут
 рекламодатели.

Российский журнал боли,
 2012, № 2 (35), 1–44.

Отпечатано в типографии «Деком».
 Тираж 900 экз.

НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИЦЕВОЙ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

С.А. Лихачев, В.В. Алексеев, М.А. Щуревич, Н.А. Наумовская
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск

Представлены современные нейрохирургические методы лечения лицевой невропатической боли. Приведена сравнительная характеристика эффективности лечения прозопалгий различными нейрохирургическими методами.

Ключевые слова: лицевая невропатическая боль, невралгия тройничного нерва, микроваскулярная декомпрессия, высокочастотная селективная ризотомия.

Контакты: Сергей Алексеевич Лихачев sergeilikhachev@mail.ru

Neurosurgical methods for treatment of neuropathic facial pain
S.A. Lihachev, V.V. Alekseev, M.A. Shurevich, N.A. Naumovskaya
Republican Research and Practice Centre of neurology and neurosurgery, Minsk

The lecture presents a modern neurosurgical management of neuropathic facial pain. The efficiencies of different neurosurgical methods for treatment of prosopalgia are compared.

Key words: neuropathic facial pain, trigeminal neuralgia, microvascular decompression, high-frequency differentiated rhizotomy.

Contacts: Sergei Alekseevich Lihachev sergeilikhachev@mail.ru

Самая частая причина лицевой боли (прозопалгии) — идиопатическая невралгия тройничного нерва. Ее распространенность составляет 30–50 больных на 100 тыс. населения, а показатели ежегодной заболеваемости, скорректированные по возрасту, в США достигают 5,9 на 100 тыс. женщин и 3,4 на 100 тыс. мужчин [1]. Лицевой болевой синдром может быть самостоятельной нозологией (невралгия тройничного нерва) или входить в состав синдрома иного заболевания нервной системы, челюстно-лицевого аппарата, ЛОР-органов, психического расстройства. В ряде случаев лицевая боль имеет ведущее значение как инвалидизирующий фактор и иногда сохраняется после клинического излечения основного заболевания.

Патогенез идиопатической невралгии тройничного нерва изучен недостаточно. В одном из первых исследований, проведенном W. Dandy в 1934 г. и охватывающем 250 операций, компрессия корешка тройничного нерва расширенным и извитым сосудом встречалась в 60% случаев. В более поздних работах вероятность данной этиологии невралгии тройничного нерва составляет 75–80% [2] (табл. 1).

Среди патологических процессов, воздействующих на различные участки периферического отдела тройничного нерва и приводящих к прозопалгии, можно выделить компрессию нерва кровеносным сосудом (классическая невралгия тройничного нерва), опухолью мостомозжечкового угла и ската (вторичная, симптоматическая невралгия тройничного нерва).

Вторичная прозопалгия также формируется при базальных менингитах, заболеваниях придаточных пазух носа, травмах, воспалительных заболеваниях челюстно-лицевого аппарата (гайморит, синусит, пульпит, периодонтит), вирусных поражениях нерва, одновременном удалении большого количества зубов, наличии их отломков, явлениях гальванизма при использовании пломб из разных метал-

лов.

Несмотря на различную этиологию вторичной прозопалгии, патогенез боли у таких пациентов принципиально не различается. Повреждение нерва приводит к сенситизации ноцицептивных нейронов. В основе этого процесса лежат повышение чувствительности аксональных клеток к алгогенам, синтез не характерных для данного нейрона нейропептидов, увеличение количества натриевых каналов на мембране аксона и другие нейропластические изменения, которые являются причиной нарушения электрогенеза в виде формирования спонтанной эктопической электрической активности. Описанные фенотипические изменения приводят к повышению возбуждения нейронов не только в зоне повреждения нервного ствола, но и в вышележащих ноцицептивных структурах, включая клетки дорсальных ганглиев, нейроны задних рогов спинного мозга, а также ядро таламуса и нейроны соматосенсорной коры. Считается, что сенситизация ноцицептивных образований всех уровней при неврогенной боли обусловлена феноменом деафферентационной гиперчувствительности, т. е. частичной гибелью ноцицептивных нейронов в результате «глутаматного удара» — массивного выброса воз-

Таблица 1. Частота компрессии корешка тройничного нерва в зависимости от компримирующего сосуда

Сосуд	Частота, %
Верхняя мозжечковая артерия	75,5
Малые безымянные артерии	11,7
Передняя нижняя мозжечковая артерия	9,6
Позвоночная артерия	1,6
Задняя нижняя мозжечковая артерия	0,7
Базиллярная артерия	0,7
Лабиринтная артерия	0,2
Сочетанная компрессия веной и артерией	55,7

буждающих аминокислот и нейрокининов центральными терминалями поврежденных нейронов. Существенную роль в формировании невропатической боли играют нарушения антиноцицептивной системы, заключающиеся в уменьшении количества опиоидных и ГАМКергических рецепторов в дорсальных ганглиях и дорсальных рогах спинного мозга, создающие благоприятные условия для формирования длительного самоподдерживающегося перевозбуждения ноцицептивных нейронов [3].

Таким образом, при развитии описанного каскада структурных изменений у поврежденного нейрона появляется механочувствительность, отсутствующая в норме. Она обуславливает расширение спектра раздражителей, способных вызвать стойкую сенситизацию центральных и периферических ноцицептивных нейронов и привести к формированию устойчивого к медикаментозному воздействию неврогенного болевого синдрома.

Несмотря на большое количество современных препаратов, используемых для лечения тригеминальной невралгии, и комплексный подход к лечению данного заболевания, эффект консервативной терапии в большинстве случаев имеет волнообразный характер с тенденцией к увеличению периодов обострения и уменьшению периодов ремиссии и изменением характера боли в сторону невропатического болевого синдрома.

В 30% случаев значимого снижения боли не отмечается [4], что привело к поиску и разработке ряда хирургических методов лечения. Оперативные вмешательства на центральных структурах разделяют на чрескожные; выполняемые посредством краниотомии; радиохирургические.

К чрескожным вмешательствам относят высокочастотную селективную ризотомию (ВЧС-ризомия), ретрогассериальную ризотомию глицеролом и баллонную компрессию. Методы, выполняемые посредством краниотомии, — микроваскулярная декомпрессия (МВД) корешка тройничного нерва, открытая или стереотаксическая тригеминальная нуклеотракотомия, эпидуральная стимуляция моторной коры головного мозга. Наиболее эффективными и широко распространенными являются ВЧС-ризомия и МВД корешка тройничного нерва. Другие методики, такие как ретрогассериальная ризотомия глицеролом, баллонная компрессия гассерова узла, либо малоэффективны, либо, как нуклеотракотомия, травматичны, либо, как нейромодуляционный метод (эпидуральная стимуляция моторной коры головного мозга, стимуляция перифе-

Микроваскулярная декомпрессия

Если причина боли определена верно, данная операция является эффективным этиологическим методом лечения, дающим стойкий противоболевой эффект (в течение первого года наблюдается не более 20% рецидивов, в течение 5 первых лет — 27%) [5]. В ходе МВД устраняется причина боли — компрессия корешка сосудом. Однако МВД — наиболее травматичная методика, при которой встречаются летальные исходы, их частота в клиниках с большим объемом хирургических вмешательств на задней черепной ямке достигает 0,2–1% [5, 6]. Среди осложнений встречаются: ликворея, инфаркт головного мозга и внутрочерепная гематома (4%), асептический менингит (4%), снижение или потеря слуха (10%) [6–8]. Сравнительная частота осложнений МВД корешка тройничного нерва и ВЧС-ризомии представлена на рисунке.

МВД чаще выполняется из ретроаурикулярного (ретросигмоидного) доступа. При ревизии области мостомозжечкового угла под операционным микроскопом определяют корешок тройничного нерва (при сложной анатомии мостомозжечкового угла для идентификации тройничного нерва иногда используют нейрофизиологическую диагностику). После этого проводят разделение нерва и сосуда и устанавливают между ними тефлоновую прокладку для предотвращения повторного контакта сосуда и корешка.

Операция заканчивается восстановлением анатомической целостности твердой мозговой оболочки и черепа. Показания и противопоказания для данного вида операции тригеминального болевого синдрома те же, что и для других хирургических методов. Однако, учитывая объем данного вмешательства, всегда необходимо уделять большое внимание этиологии болевого синдрома, а также соматическому статусу пациента.

Высокочастотная селективная ризотомия тройничного нерва

ВЧС-ризомия — эффективный метод лечения (в первый год после операции эффект сохраняется у 68–85% пациентов, в течение 5 лет — у 57,7%), который сопровождается небольшим числом осложнений [9]. Отличительной чертой данного метода является его низкая специфичность в отношении этиологии боли, что позволяет использовать его при лечении хронической одонтогенной и ЛОР-ассоциированной боли. Несмотря на более низкую стойкость ле-

Таблица 2. Сравнительная характеристика методов хирургического лечения тригеминальной невралгии

Метод	раннего послеоперационного противоболевого эффекта	Вероятность, % рецидива при средней длительности наблюдения	эффекта при длительном наблюдении
МВД	85–98	15 — в течение 5 лет	30 — в течение 30 лет
ВЧС-ризомия	91–99	19 — в течение 6 лет	80 — в течение 12 лет
Инъекция глицерола	91	54 — в течение 4 лет	Нет данных
Баллонная дилатация	93	21 — в течение 2 лет	Нет данных

рического участка нерва) и радиохирургическое вмешательство на корешке тройничного нерва, являются дорогостоящими, требуют специального оборудования и поэтому не нашли широкого применения (табл. 2).

чебного эффекта по сравнению с МВД, благодаря малой травматичности этот метод можно применять многократно.

Радиочастотная деструкция базируется на точном подведении под контролем рентгеновского электронно-

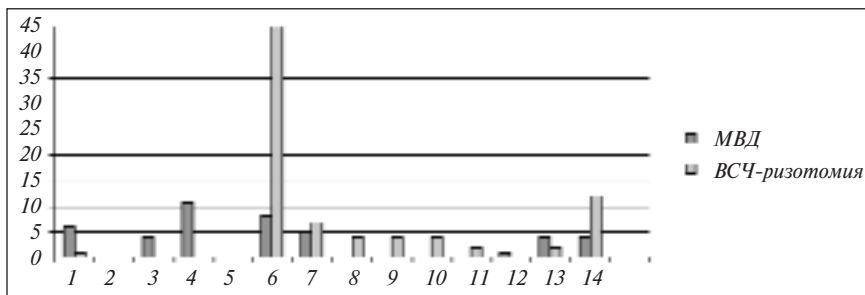
оптического преобразователя канюли к корешку тройничного нерва через овальное отверстие, диагностической стимуляции корешка для уточнения нахождения иглы по отношению к корешку и физическом принципе частичной термокоагуляции нерва.

Выделение тепловой энергии происходит при прохождении через биологические ткани токов ультравысокой частоты (радиочастоты). При ВЧС-ризотомии разрушению подвергаются в первую очередь А-дельта- и С-волокна (ноцицептивные) и в меньшей степени А-альфа и А-бета (тактильные афференты) [10]. Основное преимущество метода состоит в том, что размер зоны повреждения можно адекватно контролировать благодаря электроду, выполняющему роль термодатчика, и возможности задавать точные параметры нагрева и экспозицию воздействия.

При изучении большой статистической выборки (2785 операций в 14 исследованиях) отмечены единичные случаи летальных исходов [11]. В ряде наблюдений выявлены следующие побочные эффекты и осложнения: слабость жевательных мышц на стороне ВЧС-ризотомии (4%); снижение чувствительности кожи отдельных областей лица (около 50%); снижение корнеального рефлекса (4%), *anaesthesia dolorosa* (4%), менингит (0,2%) [7]. В обзорном исследовании, выполненном в США, на 22 тыс. операций приходилось 17 летальных исходов. Среди осложнений были: менингит (0,3%), нарушение слюноотделения (гипо-, гиперсаливация – 20%), дизестезия (2–9%), *anaesthesia dolorosa* (0,2–4%) [9].

Хроническая стимуляция моторной зоны коры головного мозга

Данный метод хирургического лечения применяют при трудно купируемых болевых синдромах, вызванных герпетическим поражением системы тройничного нерва, поражением таламических структур. Механизм антиноцицептивного действия этой методики до конца не изучен, однако ряд авторов указывает на увеличение кровотока в таламусе при хронической стимуляции коры головного мозга. Методика заключается в контралатеральной по отношению к стороне болевого синдрома эпидуральной установке электродов в области проекции моторной коры го-



Сравнительная частота осложнений при хирургическом лечении прозопагии. 1 – периоперационные осложнения, 2 – повреждения мозжечка, 3 – ликворея, 4 – асептический менингит, 5 – бактериальный менингит, 6 – сенсорные нарушения Vn., 7 – дизестезия, 8 – *anesthesia dolorosa*, 9 – снижение корнеального рефлекса, 10 – кератит, 11 – моторные нарушения Vn., 12 – диплопия, 13 – повреждение VIII п., 14 – другие болевые расстройства

лового мозга посредством краниотомии. В надключичную область имплантируют стимулятор, который подключают к электродам. В послеоперационном периоде подбирают эффективную, не вызывающую судорожных приступов программу стимуляции посредством программирования стимулятора. Однако данный метод в настоящее время имеет ограниченное применение вследствие высокой стоимости имплантируемого стимулятора.

Показания к хирургическому лечению прозопагии

Таковыми показаниями служат:

- неэффективность медикаментозного и других методов консервативного лечения в течение 4 мес и более, а также нестойкий эффект медикаментозного лечения;
- тяжесть болевого синдрома (>5 баллов по визуальной аналоговой шкале) и ухудшение качества жизни;
- оценка боли как невропатической по опросникам DN4 и Paindetect;
- симптоматическая невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе, внутричерепных опухолях;
- высокая вероятность осложнений или противопоказания к МВД корешка тройничного нерва.

Среди противопоказаний выделяют:

- синдром зависимости, вызванный употреблением наркотиков, седативных и снотворных средств;
- наличие социальных и психологических факторов, доминирующих над восприятием боли и способствующих увеличению соматических и неврологических симптомов;
- воспалительные процессы и образования с риском малигнизации на коже оперируемой части лица.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katusic S., Williams D.B., Beard C.M. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences. Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Neuroepidemiology* 1991;10:276–81.
2. Jannetta P.J. Microvascular Decompression of the Trigeminal Nerve for Tic Douloureux. In: Youmans – Neurological Surgery. Saunders Company. 4th ed. V. 5. 1996; 3404–15.
3. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. *Боль* 2003;1(1):5–12.
4. Cruccu G., Truini A. Management of Pain Neurology Facial Pain. Department of

- Neurological Sciences. Rome: La Sapienza University, 2009; 12.
5. Broggi G., Ferroli P., Franzini A. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: Comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:59–64.
6. Kalkanis S.N., Eskandar E.N., Carter B.S. Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates and the effects of hospital and surgeon volumes. *Neurosurgery* 2003;52:1251–61.
7. Cruccu G., Truini A. Management of Pain Neurology Facial Pain. Department of

- Neurological Sciences. Rome: La Sapienza University, 2009; 11.
8. McLaughlin M.R., Jannetta P.J., Clyde B.L. et al. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurgery* 1999;90–1.
9. Mittal B., Thomas D.G. Controlled thermocoagulation in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;49:932–6.
10. Greenberg M. Handbook of Neurosurgery. New York: Thieme, 2006; 406 p.
11. Zakrzewska J.M. Trigeminal neuralgia. In: Assessment and management of orofacial pain. V. 14. Amsterdam: Elsevier, 2002;267–76.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРОГА БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ТРАДИЦИОННЫХ ВИДОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

А.Б. Мулик, Ю.А. Шатыр

ФГАОУ ВПО Волгоградский государственный университет, научно-образовательный центр физиологии гомеостаза

Разработан универсальный способ определения порога болевой чувствительности у лабораторных животных. Определены границы варьирования значений порога болевой чувствительности у различных видов лабораторных животных: кролики (6–69 В), морские свинки (11–25 В); белые крысы (18–26 В), золотистые хомячки (17–28 В), белые мыши (10–18 В). Предлагаемый метод является гуманным, неинвазивным, обеспечивает стандартность и простоту измерения, может быть задействован при массовых исследованиях.

Ключевые слова: порог болевой чувствительности, метод определения ноцицептивной чувствительности.

Контакты: Александр Борисович Мулик mulikab@mail.ru

A universal method for determining the pain sensitivity threshold in traditional laboratory animals

A.B. Mulik, U.A. Shatyр

Volgograd State University, Research and Educational centre of the physiology of homeostasis

A universal method for determining the threshold of pain sensitivity in laboratory animals is designed. The limits of variability of the threshold of pain sensitivity in different species of laboratory animals are identified: rabbits (6 to 69 V), guinea pigs (11 to 25 V), white rats (18 to 26 V), golden hamsters (17 to 28 V), white mice (10 to 18 V). The proposed method is humane, non-invasive, provides standardization and simplicity of measurement and may be used in mass trials.

Key words: pain threshold, method for determination of nociceptive sensitivity.

Contacts: Aleksandr Borisovich Mulik mulikab@mail.ru

Определение порога болевой чувствительности организма является неотъемлемой частью многих медико-биологических, физиологических и психофизиологических исследований. Так, показатели болевого порога зависят от состояния иммунного статуса [1, 2], эмоционального фона [3], степени стрессорного воздействия [4, 5] и адаптации к нему [6]. Регистрация болевого порога также актуальна при исследовании эффективности ряда лекарственных средств, в частности, анальгетиков, противосудорожных препаратов, антидепрессантов [7–11].

Существующие методы определения порога болевой чувствительности подразделяются на субъективные, основанные на оценке человеком собственных болевых ощущений, и объективные, дающие возможность оценивать болевой порог у человека и лабораторных животных. К объективным методам относятся механоальгометрия (измерение величины давления на кожу, необходимого для возникновения боли), термоальгометрия (регистрация температуры, необходимой для возникновения болевого ощущения при воздействии на участок кожи сфокусированным световым, лазерным или инфракрасным излучением либо прикосновением горячего предмета), хемоальгометрия (дозированное инъекционное введение химических веществ-альгогенов различных концентраций и объемов, вызывающих ощущение боли) и электроальгометрия (определение величины тока или напряжения, вызывающих болевое ощущение) [12]. При предъявлении ноцицептивного стимула необходимо учитывать, что именно первые поведенческие защитные реакции животных (флексия конечностей, отведение хвоста или тела) отражают двигательный компонент боли, в то время как последующие реакции, возникающие при увеличении интенсивности болевого воздействия (крик, кусание электродов и т. п.) имеют эмоциональный компонент, зависящий не только от

воспринимаемого болевого ощущения, но и от различных субъективных факторов; при этом чем выше интенсивность предъявляемого ноцицептивного воздействия, тем более выражен эмоциональный компонент.

Механоальгометрические методы используются при диагностике ряда заболеваний у человека [13]. Хемоальгометрические методы применяются в основном при изучении хронической боли и имеют ряд существенных недостатков: травматичность, наличие эмоционального компонента, возможность искажения результатов при нарушении передачи нервного импульса через эфферентный механизм мышечной активизации, который может быть заторможен миорелаксантами и седативными средствами [14].

Для изучения болевой чувствительности у лабораторных животных широко применяются термоальгометрические методы – тест tail-flick (поведенческая реакция отведения хвоста при воздействии инфракрасным излучением) и тест hot-plate (поведенческая реакция убегания с горячей пластины), являющиеся щадящими по отношению к животному и одновременно позволяющие зафиксировать величину болевой чувствительности на пороговом уровне [14]. Однако эти методы не лишены недостатков. Так, доказано, что при использовании tail-flick-теста имеется корреляция между начальной температурой хвоста и ответными поведенческими реакциями, регистрируемыми при предъявлении ноцицептивного раздражителя [15, 16]; в случае предварительного стрессорного воздействия результаты измерения порога ноцицептивной чувствительности искажены сужением кровеносных сосудов, в результате чего замедляется проводимость нервных импульсов, в том числе ноцицептивного сигнала. Данная погрешность может составлять более 30% от полученного результата [17]. Кроме того, физически невозможно обеспечить мгновенный нагрев кожи, в результате чего непосредственно

перед ощущением боли животное испытывает чувство тепла, которое при повторяющихся экспериментах может стать условным раздражителем, сигнализирующим о последующем ноцицептивном воздействии [16].

Исключить тепловое воздействие позволяют электроальгометрические методы. Однако существующие методы электроальгометрии неприемлемы для массового обследования животных, так как требуют подготовки тщательно депилированных участков кожи для контакта с ней проводника. Кроме того, ряд электрофизиологических методов предполагает инвазивное воздействие на организм животного с целью наложения электродов непосредственно на нервные или мышечные волокна [14].

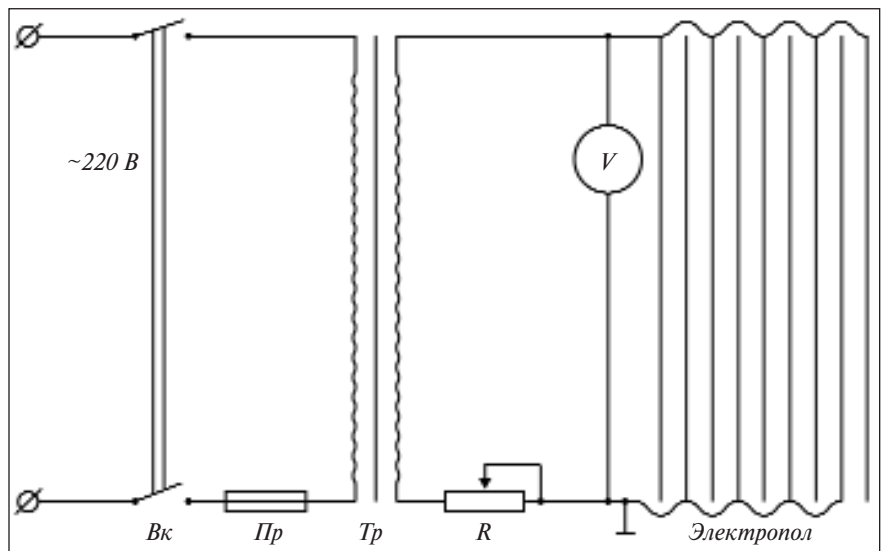
С целью обеспечения стандартности ноцицептивного стимулирования и однотипности оценки ответных реакций был разработан способ неинвазивного определения порога болевой чувствительности у лабораторных животных путем воздействия электрического тока.

Материал и методы исследования

В исследовании было задействовано по 100 особей обоего пола традиционных видов аутбредных лабораторных животных (при соотношении полов 1:1): кролики (*Oryctolagus cuniculus*) породы «советская шиншилла» в возрасте 4,5–5,5 мес, массой 3,0–3,5 кг; гладкошерстные морские свинки 2,5–3 мес, массой 300–350 г; белые крысы 3,5–4,5 мес, массой 160–220 г; золотистые хомячки 3,3–4,4 мес, массой 100–150 г; белые мыши 50–80 дней, массой 16–22 г. Все животные клинически здоровы, стандартного срока разведения, получены в питомнике Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, имеющего разрешение на работу с экспериментальными животными. Животные содержались в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники (вивария). Кормление проводилось по типовому рациону согласно приказу МЗ № 1179 от 10.10.1983 г. при свободном доступе к воде. Температура воздуха в помещении вивария поддерживалась в пределах 18–20 °С, относительная влажность — 50–60%. Все эксперименты были выполнены в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755) и требованиями Директивы Совета европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований.

В качестве базового подхода к оценке порога болевой чувствительности у традиционных видов лабораторных животных был использован метод электроальгометрии.

Результаты исследования. В режиме предварительной оценки методических подходов к определению болевой чувствительности у лабораторных животных были опробованы различные варианты технического решения. При этом большинство методов предусматривает индивидуальный подход к тестированию и соблюдение особых требований к обеспечению контакта поверхности кожи с рабочими электродами. У отдельных видов животных требуется пред-



Принципиальная схема прибора для определения болевой чувствительности у животных. Вк — выключатель; Пр — предохранитель; Тр — трансформатор; R — реостат

варительная депиляция кожных покровов. Кроме того, отсутствуют методы, универсально обеспечивающие тестирование всех традиционных видов (мыши, крысы, хомячки, морские свинки, кролики) лабораторных животных.

Для максимальной унификации определения болевой чувствительности у различных видов животных за основу был взят принцип обеспечения электрораздражения подошвенной поверхности конечностей через стандартный электролит (0,005 М раствор NaCl) при свободном размещении животных на контактирующей поверхности электропола.

Схема прибора представлена на рисунке. Основным условием электроболевого воздействия являлось обеспечение достаточно широкой амплитуды разброса значений болевой чувствительности у различных особей одного вида при минимальных величинах напряжения. Определив абсолютную и относительную электрочувствительность, присущую различным видам лабораторных животных, разработали два варианта электропола.

Первый вариант предназначен для тестирования мелких животных (мыши, хомячки, крысы), второй — для тестирования крупных животных (кролики, морские свинки). В обоих случаях основой электропола является стеклотекстолитовая пластина 30×50 см с поперечно закрепленными на ней медными шинами шириной 6 мм с интервалом 3 мм для кроликов и морских свинок, а для мышей, хомячков, крыс — шириной 3 мм с интервалом 1,5 мм. Площадка электропола по периметру ограничивается диэлектрическим открытым пластиковым боксом с прозрачными стенками высотой 25 см.

В зависимости от тестируемого вида животных в схему прибора включается соответствующий электропол, на рабочую поверхность которого помещают определенное количество особей (кроликов — 1, или морских свинок — 6, крыс — 8, или хомячков — 10, или мышей — 15) без дополнительной фиксации, предварительно смочив их конечности электролитом. Напряжение подается между соседними токопроводящими шинами через лабораторный автотрансформатор и плавно повышается реостатом от 1 В и выше с одновременной фиксацией на вольтметре до мо-

мента возникновения реакции устранения конечностей от поверхности электропола. Именно данную реакцию, отражающую порог болевой чувствительности, принимают за критерий восприятия электротока организмом. Легко наблюдаемая флексия конечностей в отличие от предшествующей реакции «настороженности» позволяет объективно судить о конкретном моменте проявления болевого порога и в то же время исключает травматическое действие электротока, наступающее при регистрации последующей реакции «вокализации».

В результате наблюдения определены границы варьирования значений порога болевой чувствительности у различных видов лабораторных животных: кролики — от 6 до 69 В; морские свинки — от 11 до 25 В; белые крысы — от 18 до 26 В; золотистые хомячки — от 17 до 28 В; белые мыши — от 10 до 18 В.

С целью применения полученных результатов в экспериментальных исследованиях, предусматривающих использование различных видов лабораторных животных, было дополнительно рассчитано видовое биометрическое распределение величин ноцицептивной чувствительности по классам (см. таблицу).

Это распределение обеспечивает возможность соотнесения уровня болевой чувствительности между традиционными видами лабораторных животных.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности использования разработанного унифицированного метода, обеспечивающего определение порога болевой чувствительности у лабораторных животных, в микробиологическом эксперименте.

Предлагаемый метод определения порога болевой чувствительности у лабораторных животных с использованием электротока является неинвазивным и гуманным. Возможность плавного повышения напряжения с одновременной фиксацией его величины на вольтметре обеспечивает стандартность воздействия, простоту изменения и измерения его силы. Легко наблюдаемая флексия конечностей при тестировании животных позволяет четко зафиксировать двигательный компонент, характеризующий пороговый уровень болевой чувствительности, и исключить эмоциональную составляющую ноцицептивной реакции, имеющую субъективный характер и искажающую результаты исследования. Подготовка животных к исследованию не требует дополнительных манипуляций. Контактное раздражение с электрополом подошвенной поверхности конечностей животных позволяет избежать депиляции кожных покровов для обеспечения контакта электропроводника с кожей, необходимой в случае использования стандартных электроалгометрических методов. Использование электролита — 0,005 М раствора NaCl — позволяет обеспечить стандартность электрораздражения подошвенной поверхности конечностей у всех традиционных видов лабораторных животных. Применение разработанного метода обеспечивает соотносимость межвидового количественного и качественного проявления ноцицептивной чувствительности организма лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветрилэ Л.А., Игонькина С.Е., Евсеев В.А. Патологическая боль и иммунная система. Вестн РАМН 2003;6:12–6.
2. Никенина Е.В., Абрамова А.Ю., Умрюхин А.Е. Влияние иммунизации крыс бычьим сывороточным альбумином и поливалентным адьювантом Фрейнда на болевую чувствительность. Росс журн боли 2011;1:16–9.
3. Lumley M.A., Cohen J.L., Borszcz G.S. et al. Pain and Emotion: A Biopsychosocial Review of Recent Research. J Clin Psychol 2011;67(9):942–68.
4. Alexander J.K., DeVries A.C., Kigerl K.A. et al. Stress Exacerbates Neuropathic Pain via Glucocorticoid and NMDA Receptor Activation. Brain Behav Immun 2009;23(6):851–60.
5. Khasar S.G., Burkham J., Dina O.A. et al. Stress Induced a Switch of Intracellular Signaling in Sensory Neurons in a Model of Generalized Pain. J Neurosci 2008;28(22):5721–30.
6. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Круглов С.В. и др. Изменение устойчивости к невропатическому болевому синдрому у крыс линии Август под влиянием адаптации к гипоксии. Росс журн боли 2010;2:17–21.
7. Premkumar L.S. Targeting TRPV1 as an Alternative Approach to Narcotic Analgesics to Treat Chronic Pain Conditions. AAPS J 2010;12(3):361–70.
8. Savage S.R., Kirsh K.L., Passik S.D. Challenges in Using Opioids to Treat Pain in Persons With Substance Use Disorders. Addic Sci Clin Pract 2008;4(2):4–25.
9. Staahl C., Olesen A.E., Andresen T. et al. Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers — an updated review. Brit J Clin Pharmacol 2009;68(2):149–68.
10. Staahl C., Olesen A.E., Andresen T. et al. Assessing efficacy of non-opioid analgesics in experimental pain models in healthy volunteers: an updated review. Brit J Clin Pharmacol

Соотнесение видовых границ классов порога болевой чувствительности у традиционных видов лабораторных животных

Вид	Эмпирические границы порога, В	λ	x _н	Класс								
				1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кролики	6–69	8,0	2,0	2–9	10–17	18–25	26–33	34–41	42–49	50–57	58–65	66–73
Морские свинки	11–25	1,8	10,1	10,1–11,8	11,9–13,6	13,7–15,4	15,5–17,2	17,3–19,0	19,1–20,8	20,9–22,6	22,7–24,4	24,5–26,2
Белые крысы	18–26	1,0	17,5	17,5–18,4	18,5–19,4	19,5–20,4	20,5–21,4	21,5–22,4	22,5–23,4	23,5–24,4	24,5–25,4	25,5–26,4
Золотистые хомячки	17–28	1,4	16,3	16,3–17,6	17,7–19,0	19,1–20,4	20,5–21,8	21,9–23,2	23,3–24,6	24,7–26,0	26,1–27,4	27,5–28,8
Белые мыши	10–18	1,0	9,5	9,5–10,4	10,5–11,4	11,5–12,4	12,5–13,4	13,5–14,4	14,5–15,4	15,5–16,4	16,5–17,4	17,5–18,4

2009;68(3):322–41.
 11. Teasell R.W., Mehta S., Aubut J.-L.B. A Systematic Review of Pharmacological Treatments of Pain Following Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil 2010;91(5):816–31.
 12. Дегтярев В.П., Будылина С.М. Нормальная физиология. М.: Медицина, 2006;735 с.
 13. Юров В.В., Бугровецкая О.Г., Стецю-

ра О.А. и др. Динамическое исследование порогов боли при мануальной терапии дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Мануал тер 2006;2(22):75–9.
 14. Калужный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1984;216 с.
 15. Benoist J.M., Pinede I., Ballantyne K. et al. Peripheral and central determinants of a nociceptive reaction: an approach to psy-

chophysics in the rat. PLoS ONE 2008;3(9):e3125.
 16. Plaghki L., Decruynaere C., Dooren P.V. et al. The Fine Tuning of Pain Thresholds: A Sophisticated Double Alarm System. PLoS One 2010;5(4):e10269.
 17. Carrive P., Churyukanov M., Le Bars D. A reassessment of stress-induced «analgesia» in the rat using an unbiased method. Pain 2011;152(3):676–86.

ВЛИЯНИЕ КЛОФЕЛИНА НА ДИНАМИКУ НЕВРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У КРЫС ЛИНИИ АВГУСТ И ПОПУЛЯЦИИ ВИСТАР, ОБЛАДАЮЩИХ РАЗНОЙ ВРОЖДЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К СТРЕССУ

М.Г. Пшениčkова, В.С. Смирнова, М.Л. Кукушкин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

В работе представлены данные, отражающие разнонаправленное влияние клофелина (агониста альфа-2-адренорецепторов) на динамику невропатического болевого синдрома у крыс разных генетических линий. Полученные результаты обсуждаются в рамках концепции «персонализированной медицины».

Ключевые слова: невропатическая боль, клофелин, геномная медицина.

Контакты: Майя Григорьевна Пшениčkова painkuk@yandex.ru

The influence of clonidine on dynamics of development of neuropathic pain syndrome in rats of August and Wistar lines characterized by different congenital stability to emotional stress

M.G. Pshennikova, V.S. Smirnova, M.L. Kukushkin

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences

The article presents the results of multidirectional influence of alpha-2-adrenoceptors agonist, clonidine, on dynamics of development of neuropathic pain syndrome in rats of different genetic lines. The findings are discussed under conception of «patient specific medicine».

Key words: neuropathic pain, clonidine, genomic medicine.

Contacts: Maya Grigoryevna Pshennikova painkuk@yandex.ru

Ранее нами показано, что невропатический болевой синдром (НБС), возникающий при перерезке седалищного нерва, у крыс линии Август и популяции Вистар развивается различно как в норме, так и на фоне стрессорного воздействия [1]. Известно, что устойчивость крыс разных генетических линий к стрессорным воздействиям в значительной мере определяется генетическими особенностями активности моноаминовых систем мозга, играющих также ключевую роль в механизмах регуляции болевой чувствительности [2–6]. Целью данной работы была оценка влияния клофелина (агониста альфа-2-адренорецепторов) на динамику НБС у крыс линии Август и популяции Вистар.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на взрослых крысах-самцах линии Август и популяции Вистар с исходной массой тела 200 ± 20 и 320 ± 20 г соответственно, согласно требованиям, предусмотренным решением Международной ассоциации по изучению боли при проведении поведенческих исследований на животных. НБС воспроизводили путем перерезки левого седалищного нерва на уровне подколенной ямки под эфирным наркозом по принятой методике [7, 8]. Развитие НБС оценивали по времени появления и выраженности аутономии на оперированной лапе. Интенсивность аутономии определя-

ли по условной шкале в баллах [7]: повреждение 1 когтя оценивали в 1 балл, 2, 3, 4 и 5 когтей – соответственно в 2, 3, 4 и 5 баллов, повреждение фаланги на 1 пальце – в 6 баллов, на 2, 3, 4 и 5 пальцах – соответственно в 7, 8, 9 и 10 баллов. Максимальный показатель 11 баллов присваивали при распространении аутономии до плюсневых костей и выше. Динамику НБС оценивали, регистрируя число крыс с аутономией и интенсивность аутономии в баллах в разные сроки после операции в течение 4 нед. Животные каждой популяции были разделены на две группы: контрольные крысы (не получавшие клофелин, после перерезки седалищного нерва) и опытные крысы (получавшие клофелин с 1-го дня после операции по созданию НБС на протяжении 23 дней ежедневно с питьевой водой в суточной дозе 0,2 мг/кг). Контрольные крысы в те же сроки получали чистую воду в том же объеме. Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования. Динамика НБС, оцениваемая по числу крыс с аутономией, показала (табл. 1), что у крыс Вистар под влиянием клофелина происходила задержка развития НБС, в то время как у крыс Август картина была обратной.

Схожая картина наблюдалась и при оценке интенсивности НБС.

Таблица 1. Влияние клофелина на динамику невропатического болевого синдрома, оцениваемого по числу животных (в %)

Сутки после операции	Число крыс с аутоиммией, %			
	популяция Вистар контроль	клофелин	линия Август контроль	клофелин
1-е	22	0*	0	50***
2-е	33	0*	0	50***
3-и	33	0*	10**	70***
5-е	44	40	10**	70***
6-е	44	50	10**	70***
9-е	44	50	40	90***
13-е	78	70	70	90**
17-е	78	70	70	90**
23-и	78	70	70	90**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – отличия от контроля ($p < 0,05$); ** – отличия от показателя у крыс Вистар ($p < 0,05$).

Таблица 2. Влияние клофелина на динамику невропатического болевого синдрома, оцениваемого по интенсивности аутоиммунитет (в баллах; $M \pm m$)

Сутки после операции	Число крыс с аутоиммией, %			
	популяция Вистар контроль	клофелин	линия Август контроль	клофелин
1-е	0,66±0,44	0	0	1,30±0,10 **
2-е	1,00±0,44	0	0	1,30±0,10 **
3-и	1,00±0,44	0	0,40±0,41**	2,20±0,20 **
5-е	1,44±0,44	1,10±0,20	0,40±0,41**	2,20±0,20 **
6-е	1,55±0,44	1,50±0,20	0,40±0,41**	2,20±0,20 **
9-е	1,55±0,44	1,50±0,20	1,30±0,41	2,90±0,20 **
13-е	2,56±0,44	2,20±0,20	3,40±1,13	3,00±0,20 **
17-е	2,56±0,44	2,40±0,20	3,40±1,13	3,00±0,20 **
23-и	2,56±0,44	2,50±0,20	3,40±1,13	3,10±0,20 **

Как показано в табл. 2, у крыс Август в контроле интенсивность НБС была существенно ниже, чем у крыс Вистар. Под влиянием клофелина, напротив, интенсивность

НБС у крыс Август статистически значимо повысилась по сравнению с таковой у крыс Вистар. Таким образом, у крыс Вистар клофелин вызывал анальгетический эффект и препятствовал развитию НБС, а у крыс Август, напротив, ускорял развитие НБС и увеличивал его интенсивность. Каковы могут быть механизмы этих различий?

Обсуждение. Известно, что клофелин активизирует адренергические нейроны в головном мозге и приводит к увеличению уровня норадреналина (НА) в спинном мозге [2, 3, 5, 6]. У крыс Август в гипоталамусе и стриатуме уровень НА в норме выше, чем у крыс Вистар [4]. Это позволяет предположить, что клофелин у крыс Вистар, повышая активность адренергической системы в головном мозге, приводит к увеличению антиноцицептивной активности и торможению развития НБС. У крыс Август действие клофелина осуществляется на фоне увеличенного исходного содержания в головном мозге катехоламинов, что, возможно, вызывает обратную картину, т. е. компенсаторное подавление адренергической активности в головном мозге, в результате чего у крыс Август под влиянием клофелина НБС развивается быстрее и интенсивнее, чем у контрольных животных. Эти предположения подтверждаются данными о том, что на фоне острого стресса у крыс Август происходит снижение уровня НА в стриатуме и НБС развивается быстрее, чем без стресса [4].

Полученные данные свидетельствуют о том, что для обеспечения максимальной эффективности обезболивающих средств при минимальном побочном действии необходимо учитывать особенности генотипа, поэтому внедрение в клиническую практику «концепции персонализации», или «геномной медицины», позволит снизить вероятность неудач и повысить эффективность лечения конкретных групп больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии Август и популяции Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию. *Боль* 2008;2(19):13–6.
2. Зайцев А.А. Адренергические механизмы регуляции болевой чувствительности и болеутоляющего действия наркотических анальгетиков. В кн.: Фармакодина-

3. Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д. Нейрохимический анализ роли адренергических процессов в регуляции боли. В кн.: *Нейрофармакология болеутоляющих средств*. Л., 1986;30–43.
4. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Смирнова В.С. и др. Роль катехоламинов в изменении устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома при стрессорном воздействии у крыс ли-

5. Andurkar S.V., Gendler L., Gulati A. Tramadol antinociception is potentiated by clonidine through α_2 -adrenergic and 1 α -imidazole but not by endothelin ET(A) receptors in mice. *Eur J Pharmacol* 2012;683:109–15.
6. Zhang F., Feng X., Dong R. et al. Effects of clonidine on bilateral pain behaviors and inflammatory response in rats under the state of neuropathic pain. *Neurosci Lett*

2011;505:254–9.

7. Кукушкин М.Л., Смирнова В.С. Значение функционального состояния седалищного нерва в момент его перерезки

для последующего развития болевого синдрома у крыс. Патол физиол и эксперим тер 1993;1:7–8.

8. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние

стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седалищного нерва. Бюл эксперим биол и мед 1993;115(5):471–3.

ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ СПИННОГО МОЗГА ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. Нифатова, В.Н. Григорьева, Ю.Д. Авдонина

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России

Цель работы — изучение особенностей болевого синдрома у больных с экстрамедуллярными и интрамедуллярными спинальными опухолями до и после операции.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 17 больных с экстрамедуллярными интрадуральными и 4 с интрамедуллярными опухолями спинного мозга (ОСМ). Все больные были оперированы. До и через 10 дней после операции оценивали болевой синдром с помощью визуальной аналоговой шкалы и мак-гилловского болевого опросника.

Результаты исследования. Боль — наиболее раннее и частое клиническое проявление ОСМ. Около трети больных с ОСМ на ранних стадиях заболевания игнорируют имеющиеся у них дискомфортные ощущения в спине и конечностях. Интенсивность и эмоциональная окраска болевого синдрома у больных с ОСМ зависят от типа роста опухоли: при интрамедуллярных новообразованиях эти показатели выше, чем при экстрамедуллярных. В ближайшем послеоперационном периоде боль в спине и конечностях значительно уменьшается.

Ключевые слова: опухоли спинного мозга, боль, хирургическое лечение.

Контакты: Юлия Дмитриевна Авдонина J.D.Avdonina@gmail.com

Characteristics of pain syndrome in patients with spinal tumors before and after surgical treatment

N.A. Nifatova, V.N. Grigoryeva, J.D. Avdonina

NNSMA, Department of neurology, neurosurgery and medical genetic, Ministry of Health of Russia

The aim of the study was to determine the peculiarities of pain syndrome in patients with extramedullar and intramedullar spinal cord tumors before and after surgical treatment.

Patients and methods. We examined 17 patients with extramedullar intradural spinal cord tumors and 4 patients with intramedullar spinal cord tumors before surgery and 10 days later using visual analogue scale and McGill Pain Questionnaire.

Results. The pain appeared to be the most common initial sign of spinal tumors. About one third of the patients with spinal tumors ignored the unpleasant feeling in the back and limbs at the early stages of disease. Intensity and emotional component of pain were higher in the patients with intramedullar tumors than in the patients with extramedullar tumors. Pain significantly reduced after surgical removal of a tumor in immediate postoperative period.

Key words: spinal cord tumors, pain, surgical treatment.

Contacts: Uliya Dmitrievna Avdonina J.D.Avdonina@gmail.com

Одним из основных и первых симптомов спинальных опухолей является боль в спине, что определяет важность изучения данного синдрома для улучшения ранней диагностики новообразований спинного мозга и улучшения качества жизни больных [1–3]. Однако до сих пор недостаточно изучены особенности болевого синдрома в зависимости от типа роста опухоли спинного мозга (ОСМ), а также динамика выраженности боли после операции.

Цель настоящей работы — изучение характеристик болевого синдрома во взаимосвязи с другими неврологическими проявлениями у больных с экстра- и интрамедуллярными ОСМ до и после хирургического лечения.

Пациенты и методы. Под наблюдением находился 21 больной (3 мужчины и 18 женщин) с ОСМ (экстрамедуллярный рост — у 17 пациентов, интрамедуллярный — у 4) в возрасте от 17 до 73 лет (средний возраст $48,2 \pm 14,8$ года). Ламинэктомия выполнена 19 (90,5%) больным, гемиламинэктомия — 2 (9,5%).

До и после операции проводили клинико-неврологическое обследование пациентов, магнитно-резонансную

томографию (МРТ) позвоночного столба и спинного мозга на различных уровнях, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), МСКТ с контрастированием.

Оценку болевого синдрома осуществляли до лечения и на 10-е сутки после операции с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и мак-гилловского болевого опросника (МГБО). Использовали модификацию ВАШ, которая представляла собой 10-сантиметровую шкалу, на которой через каждые 2 см были нанесены опорные слова: 2 см — «слабая боль», 4 см — «умеренная», 6 см — «сильная», 8 см — «очень сильная», 10 см — «нестерпимая». При оценке боли по ВАШ мы использовали две шкалы: интенсивность боли на момент осмотра и среднюю интенсивность боли за предшествующий осмотру месяц. С помощью МГБО определяли следующие показатели: индекс дескрипторов и индекс рангов.

Математическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 6.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова — Смирнова) была представлена в виде среднего значения и стандартно-

го отклонения ($M \pm SD$); описательная статистика качественных признаков – в виде абсолютных и относительных (в процентах) частот. При нормальном распределении первичных данных для оценки статистической значимости разности средних значений в двух выборках применяли t -критерий Стьюдента. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий Фишера.

Результаты исследования. По возрасту больные с интрамедуллярным ростом ОСМ ($44,3 \pm 11,8$ года) в среднем статистически значимо не отличались от больных с экстрамедуллярным ростом ($50,7 \pm 15,3$ года); $p > 0,05$.

Опухоли грудной и поясничной локализации встречались чаще, чем шейной локализации. Опухоли шейного отдела спинного мозга (независимо от экстра- или интрамедуллярного роста) отмечались у 1 (4,8%) из 21 пациента, грудного отдела – у 10 (47,7%), поясничного отдела – у 9 (42,7%); у 1 (4,8%) пациентки имелись опухоли во всех отделах спинного мозга.

Активные жалобы на боль в спине до операции предъявляли 13 (76,5%) из 17 пациентов с экстрамедуллярным и 2 (50,0%) из 4 с интрамедуллярным ростом ОСМ. Однако тщательный расспрос 6 больных, изначально не предъявлявших жалобы на боль, позволил выяснить, что у них все же имелись дискомфортные ощущения, но они не придавали им значения и не считали нужным сообщить о них врачу, поскольку эти ощущения не слишком их беспокоили. При неврологическом осмотре у этих 6 пациентов отмечались дизестезии (неприятные спонтанные ощущения по типу «ползания мурашек», «дискомфортного растягивания»).

Жалобы на слабость в конечностях предъявляли 13 обследованных: 9 с экстрамедуллярным ростом ОСМ и 4 с интрамедуллярным.

Онемение отмечали 11 пациентов: 8 с экстрамедуллярным ростом ОСМ и 3 с интрамедуллярным.

Первым симптомом заболевания, по данным анамнеза, у больных с экстрамедуллярным ростом ОСМ были: боль у 13 (76,5%) из 17, слабость в конечности у 2 (11,8%), боль и слабость в конечности еще у 2 (11,8%) больных.

Таким образом, по данным анамнеза, боль в качестве первого симптома болезни при экстрамедуллярных опухолях отмечалась значимо чаще, чем двигательные и чувствительные расстройства ($p = 0,0006$). У всех больных с интрамедуллярным ростом ОСМ первым симптомом была слабость в конечностях, которая как первый симптом болезни отмечалась статистически значимо чаще, чем при экстрамедуллярном росте опухоли ($p = 0,0025$).

У 88,2% пациентов с экстрамедуллярным ростом ОСМ длительность клинических проявлений была более 6 мес, при интрамедуллярной локализации опухоли таких пациентов было 50%.

Чувствительные нарушения выявлены в 91% случаев, двигательные – в 71%, нарушения функции тазовых органов – в 29%.

Дизестезии реже отмечались при экстрамедуллярном росте ОСМ, чем при интрамедуллярном ($p = 0,003$).

Проводниковый тип расстройства всех видов чувствительности с обеих сторон чаще наблюдался у больных с интрамедуллярным ростом ОСМ, а заднекорешковый тип – у пациентов с экстрамедуллярным ростом опухоли. Среди всех больных лишь у 1 пациентки с экстрамедуллярным типом роста опухоли отмечался неполный синдром Броун-Секара.

В дооперационном периоде (за 1 сут до операции) пациенты с ОСМ чаще описывали интенсивность ощущаемой боли как «сильнейшую», а в ближайшем послеоперационном периоде (10-е сутки) – как «умеренную». Средняя оценка по ВАШ интенсивности боли в момент осмотра в послеоперационном периоде оказалась ниже ($3,2 \pm 2,0$ балла), чем до операции ($6,1 \pm 3,1$ балл); $p = 0,0009$. Боль на протяжении последнего месяца перед операцией пациенты описывали как «сильную» ($5,9 \pm 1,6$ балла по ВАШ), а в ближайшем послеоперационном периоде (10-е сутки) – как «умеренную» ($3,3 \pm 1,8$ балла по ВАШ), т. е. менее интенсивную, чем до операции ($p = 0,00002$).

По данным МГБО, индекс дескрипторов до операции по группе в целом составил в среднем $10,8 \pm 4,6$ балла, а после операции он снизился до $6,1 \pm 4,2$ балла ($p = 0,001$). Общая сумма рангов в дооперационном периоде в среднем по группе составляла $23,3 \pm 14,6$ балла, а в послеоперационном периоде этот показатель также уменьшился до $11,8 \pm 11,5$ балла ($p = 0,007$).

Все 4 (100%) пациента с интрамедуллярным ростом ОСМ до операции описывали боль как «стреляющую» и 2 (50%) из этих 4 больных – еще и как «острую». Больные с экстрамедуллярным ростом ОСМ характеризовали боль в основном как «острую» (13 из 17 больных, или 76,4%), «стреляющую» (12 из 17, или 70,6%), «приступообразную» (11 из 17, или 64,7%), «выкручивающую» (10 из 17, или 58,8%).

Частота использования таких характеристик боли, как «стреляющая» и «острая», не различалась у пациентов с интрамедуллярным (4 из 4, или 100%, и 2 из 4, или 50%, соответственно) и с экстрамедуллярным (12 из 17, или 70,6%, и 13 из 17, или 76,4%) ростом ОСМ ($p > 0,05$).

При описании интенсивности боли (16-я категория по МГБО) до операции пациенты с интрамедуллярным ростом ОСМ чаще характеризовали ее как «мучительную» (2 из 4, или 50%), чем больные с экстрамедуллярным ростом опухоли (1 из 17, или 5,9%); $p = 0,04$. В то же время пациенты с экстрамедуллярным ростом опухоли в дооперационном периоде чаще описывали боль как «раздражающую» (8 из 17, или 47%), чем пациенты с интрамедуллярным ростом (1 из 4, или 25%); $p = 0,05$.

Показатель «интенсивность болевого синдрома» в дооперационном периоде при интрамедуллярном росте ОСМ был выше ($14,3 \pm 6,2$), чем при экстрамедуллярном ($9,9 \pm 3,9$); $p = 0,09$.

При описании эмоционального компонента боли (11–15-я категория по МГБО) до операции пациенты с интрамедуллярным ростом ОСМ использовали термин «изнурительная боль» чаще (4 из 4, или 100%), чем больные с экстрамедуллярным ростом опухоли (4 из 17 или 23,5%); $p = 0,01$. Средний суммарный индекс рангов, отражающий эмоциональную окраску болевого синдрома (показатель «эмоциональное перекрытие»), в дооперационном периоде также оказался значимо выше при интрамедуллярном росте опухоли ($2,8 \pm 2,2$), чем при экстрамедуллярном ($1,9 \pm 3,2$), что свидетельствовало о более сильном эмоциональном восприятии боли пациентами с интрамедуллярной локализацией ОСМ.

В послеоперационном периоде (10-е сутки) пациенты с интрамедуллярным ростом опухоли описывали боль как «напряженную» (4 из 4, или 100%), «тянущую» (3 из 4, или 75%), а пациенты с экстрамедуллярным ростом ОСМ – как «легкую» (12 из 17, или 70,6%), «при пальпации» (9 из 17, или 52,9%).

В послеоперационном периоде пациенты с интрамедуллярным ростом ОСМ чаще определяли интенсивность боли (16-я категория по МГБО) как «значительную» (3 из 4, или 75%), чем больные с экстремедуллярными ОСМ (1 из 17, или 5,9%); $p=0,03$. Однако последние чаще (2 из 17, или 11,8%) указывали на «раздражающую» боль, в то время как пациенты с интрамедуллярным ростом ОСМ этот термин вообще не использовали.

При сравнении средних суммарных баллов интенсивности болевого синдрома у пациентов исследуемых групп в послеоперационном периоде установлено, что данный показатель статистически значимо не различался при интрамедуллярном ($8,0 \pm 5,1$ балла) и экстремедуллярном ($5,7 \pm 4,0$ балла) росте ОСМ ($p=0,33$).

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что активные жалобы на боль в спине предъявлял 71% больных с ОСМ. Это соответствует данным других авторов, согласно которым боль в спине — один из основных и первых симптомов спинальных опухолей, а также наиболее частая жалоба, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью [1, 3–6].

Длительность заболевания до момента поступления в стационар составила $14,6 \pm 13,2$ мес. Полученные данные подтверждают, что у больных с ОСМ достаточно поздно устанавливается правильный диагноз, с которым их направляют на нейрохирургическое лечение. До этого они нередко длительно лечатся по поводу других заболеваний. Наиболее часто боль в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника и конечностях у больных с ОСМ неоправданно трактуется как «вертеброгенная», поскольку симптомы действительно напоминают «вертеброневрологическую патологию»; кроме того, врачи нередко переоценивают диагностическое значение изменений позвоночного столба, выявляемых при рентгенографии.

Обращало на себя внимание то, что у всех больных, которые не предъявляли активных жалоб на боль в спине и конечностях при поступлении в стационар, при тщательном расспросе тем не менее были выявлены указания на неприятные ощущения. При объективном осмотре этих пациентов отмечены дизестезии, которые, как известно, нередко в дебюте заболевания у больных с ОСМ [6]. Игнорирование больными чувствительных неболевых ощущений приводило к более позднему обращению к врачу, когда возникали двигательные расстройства — слабость в конечностях, сопровождавшаяся нарушением повседневной активности. Полученные результаты согласуются с данными M.S. Greenberg [6], согласно которым мышечная слабость является второй по частоте жалобой при ОСМ и возникает через некоторое время после чувствительных симптомов.

Несмотря на сходство клинической картины болевых синдромов у пациентов с интрамедуллярным и экстремедуллярным типом роста ОСМ, более детальный анализ позволил выявить ряд различий между ними. Оказалось, что интенсивность боли выше, а ее эмоциональное восприятие сильнее у пациентов с интрамедуллярным ростом опухоли как до, так и после операции. Отметим, что сведений о различиях интенсивности и эмоционального восприятия болевого синдрома у больных с разными типами ОСМ в литературе не приводится.

По данным ВАШ, в ближайшем послеоперационном периоде у больных с ОСМ в целом отмечалось существенное снижение болевых ощущений. После хирургического лечения как интрамедуллярных, так и экстремедуллярных интрадуральных ОСМ боль в спине и конечностях у наших пациентов статистически значимо уменьшилась, что согласуется с данными других авторов [7, 8]. Это может объясняться тем, что после удаления объемного образования прекращается компримирующее воздействие опухоли на окружающие ткани.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Есин Р.Г., Кадырова Л.Р., Есин О.Р. и др. Диагностика боли в спине. Росс журн боли 2011;1(30): 3–11.
2. Кочережкин Б.А. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение экстремедуллярных интрадуральных опухолей спинного мозга. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003;196 с.
3. Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии. Под ред. Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005;384 с.
4. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов. Боль 2003;1:38–43.
5. Burger P.C., Scheithauer B.W. Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Maryland; Washington, 1994;596 p.
6. Greenberg M.S. Handbook of Neurosurgery. 7th ed. New York: Thieme Verlagsguppe, 2010;1352 p.
7. Митюков А.Е., Лехнер А.В., Шабанов С.В. и др. Результаты микрохирургического лечения эпидимом спинного мозга. Росс нейрохир журн 2011;3:324.
8. Dong Y., Mao-Ying Q.L., Chen J.W. et al. Involvement of EphB1 receptor/ephrinB1 ligand in bone cancer pain. Neurosis Lett 2011;496(3):163–7.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИДОКАЛМА

М.Л. Кукушкин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

В статье приведены сведения о механизме действия центрального миорелаксанта мидокалма, проанализированы данные о его эффективности и безопасности при лечении спастических состояний и различных болевых синдромов.

Ключевые слова: толперизона гидрохлорид, мидокалм, спастичность, болевые синдромы, блокаторы натриевых каналов.

Контакты: Михаил Львович Кукушкин mkukushkin@mailform.ru

Modern view on mechanism of action of mydocalm

M.L. Kukushkin

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences

The article reports data about a mechanism of action of centrally-acting muscle relaxant, midocalm. The effectiveness and safety data of this medicine in treatment spasticity and different pain syndromes are analyzed.

Key words: tolperisone hydrochloride, midocalm, spasticity, pain syndromes, sodium channel blocker

Contacts: Mihail L'vovich Kukushkin mkukushkin@mailform.ru

Исследователи всегда уделяли большое внимание феномену боли как самому распространенному симптому в медицинской практике. Изучению механизмов боли посвящены многочисленные экспериментальные и клинические работы [1]. Получены экспериментальные данные о роли свободных нервных окончаний в восприятии повреждающих стимулов, выявлена четкая связь между функцией афферентных А-дельта- и С-волокон и ощущением боли у человека, определены основные восходящие пути и нервные структуры спинного мозга, ствола мозга, межоточного мозга и коры больших полушарий, участвующих в обработке и восприятии болевой информации. Выявлены нейромедиаторы и нейромодуляторы болевых реакций. Продемонстрирована важная роль психологических, гендерных и социальных факторов в оценке боли. Среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наибольшее значение в активизации ноцицептивных нейронов имеют возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспарат), а также субстанция Р, нейрокинин А и кокальцигенин. Показана также важная роль в этом процессе цитокинов, хемокинов и факторов роста. Благодаря методам молекулярной биологии сегодня стали понятны механизмы возбуждения ноцицепторов при помощи не только химических субстанций, но и тепловых и механических стимулов. Важная роль в механизмах термочувствительности ноцицепторов отводится семейству TRP-каналов, особенно TRPV1 и TRPM8, а в реализации механочувствительности — семейству белков V_{NaC1} , V_{NaC2} и DRASIC, представляющих собой разновидность натриевых каналов [2]. Два подтипа натриевых канала — $Na_v1.8$ и $Na_v1.9$ — селективно экспрессируются в периферической нервной системе, в основном в ноцицептивных чувствительных нейронах [3]. Поэтому натриевые каналы весьма привлекательны как мишени для новых анальгетиков, но специфические антагонисты для $Na_v1.8$ и $Na_v1.9$ еще проходят клинические испытания. Вместе с тем в клинической практике уже более 40 лет применяется толперизона гидрохлорид (Мидокалм) — миорелаксант, механизм действия которого связывают с блокадой натриевых каналов (рис. 1).

По структуре Мидокалм близок к местным анестетикам, особенно лидокаину. Как и лидокаин, Мидокалм является амфотерной молекулой, которая состоит из гидрофильной и липофильной частей и обладает высоким сродством к натриевым ионным каналам возбудимых клеточных мембран.

Первыми фармакологические свойства Мидокалма описали в 1961 г. J. Porszasz и соавт. В дальнейшем было установлено, что Мидокалм способен подавлять моно- и полисинаптические рефлексy на уровне спинного мозга и нормализовать усиленную импульсацию в ретикулярной формации [4, 5]. Мидокалм также дозозависимо ингибирует рефлекторные ответы в передних и задних корешках спинного мозга [6]. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что подавление Мидокалмом моносинаптической передачи в спинном мозге связано не только с ингибированием генерации потенциалов действия посредством прямого торможения потенциал-зависимых натриевых каналов (лидокаиноподобный эффект), но и со снижением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон. В частности, на модели изолированного нерва установлено, что добавление Мидокалма в инкубируемую среду в дозе 100 $\mu\text{моль/л}$ снижает проницаемость ионов натрия на 50% [7]. Сравнительное изучение влияния Мидокалма и лидокаина на 7 типов потенциал-зависимых натриевых каналов показало, что Мидокалм, как и лидокаин, блокирует активность натриевых каналов, однако степень блокирования у Мидокалма выражена в меньшей степени. Значительные различия между двумя препаратами в восстановлении активности натриевых каналов продемонстрированы для 3 типов натриевых каналов — $Na_v1.3$, $Na_v1.5$ и $Na_v1.7$, — не имеющих отношения к проведению болевой импульсации, в то время как продолжительность инактивации для каналов типа $Na_v1.8$, причастных к ноцицептивной импульсации, у лидокаина и Мидокалма была схожей [8]. Данный факт наглядно демонстрирует наличие у Мидокалма не только миорелаксирующих, но и противоболевых свойств. Исследования, проведенные на клетках ганглиев задних корешков, обнаружили, что Мидокалм уг-

нетает потенциал-зависимую натриевую проводимость в концентрациях, в которых он ингибирует спинальные рефлексы. Более того, Мидокалм оказывал значительное воздействие на потенциал-зависимые кальциевые каналы. Эти данные позволили утверждать, что миорелаксирующее действие Мидокалма реализуется преимущественно путем ингибирования пресинаптического высвобождения нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон путем комбинированного влияния на потенциал-зависимые натриевые и кальциевые каналы [9]. В экспериментах на крысах было показано, что Мидокалм в дозах 30 и 40 мг/кг (внутримышечно) вызывал статистически значимое повышение порога возникновения позднего ответа ноцицептивного флексорного рефлекса и снижал количество спайков в позднем ответе. Повышение порога возникновения поздней фазы ответа и снижение количества спайков в ответе отмечалось уже на 10-й минуте, достигало максимальных значений к 30-й минуте и сохранялось на протяжении 90 мин наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном торможении Мидокалмом сигналов, распространяющихся по тонким немиелинизированным С-афферентам. По-видимому, терапевтическое действие Мидокалма у животных с моделью neuropathic боли также связано с подавлением активности в поврежденных С-афферентах и уменьшением сенситизации центральных ноцицептивных нейронов [10].

Таким образом, Мидокалм, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, способен подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов действия мотонейронов и тем самым тормозить моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Такое действие Мидокалма обеспечивает эффективный разрыв связей в патологической цепи «боль – мышечный спазм – боль».

Помимо действия на мышечный тонус, Мидокалм способен усиливать периферическое кровообращение. Сосудорасширяющее действие препарата продемонстрировано в экспериментах на кошках, кроликах и собаках [11]. Данный эффект связывают с блокадой альфа-адренорецепторов, локализованных в сосудистой стенке [12]. Позитивное влияние Мидокалма на периферическую гемодинамику отмечено у пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей различной степени тяжести [13, 14], у которых зарегистрировано уменьшение парестезий, боли в

стопах и мышцах голени, увеличение скорости кровотока на тыльной артерии стопы.

Фармакокинетические характеристики Мидокалма позволяют использовать его перорально. Он подвергается абсорбции в тонком кишечнике, при этом 100% препарата всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,5 ч после приема препарата [15]. Мидокалм и его метаболиты выводятся почками, период полувыведения – примерно 2,5 ч [16]. Мидокалм накапливается в наибольших концентрациях в стволе мозга, спинном мозге и периферической нервной системе. Мембраностабилизирующий эффект препарата развивается в течение 30–60 мин и может сохраняться до 6 ч [17, 18].

Миорелаксирующее действие Мидокалма доказано в многочисленных исследованиях. В 10-летнем исследо-

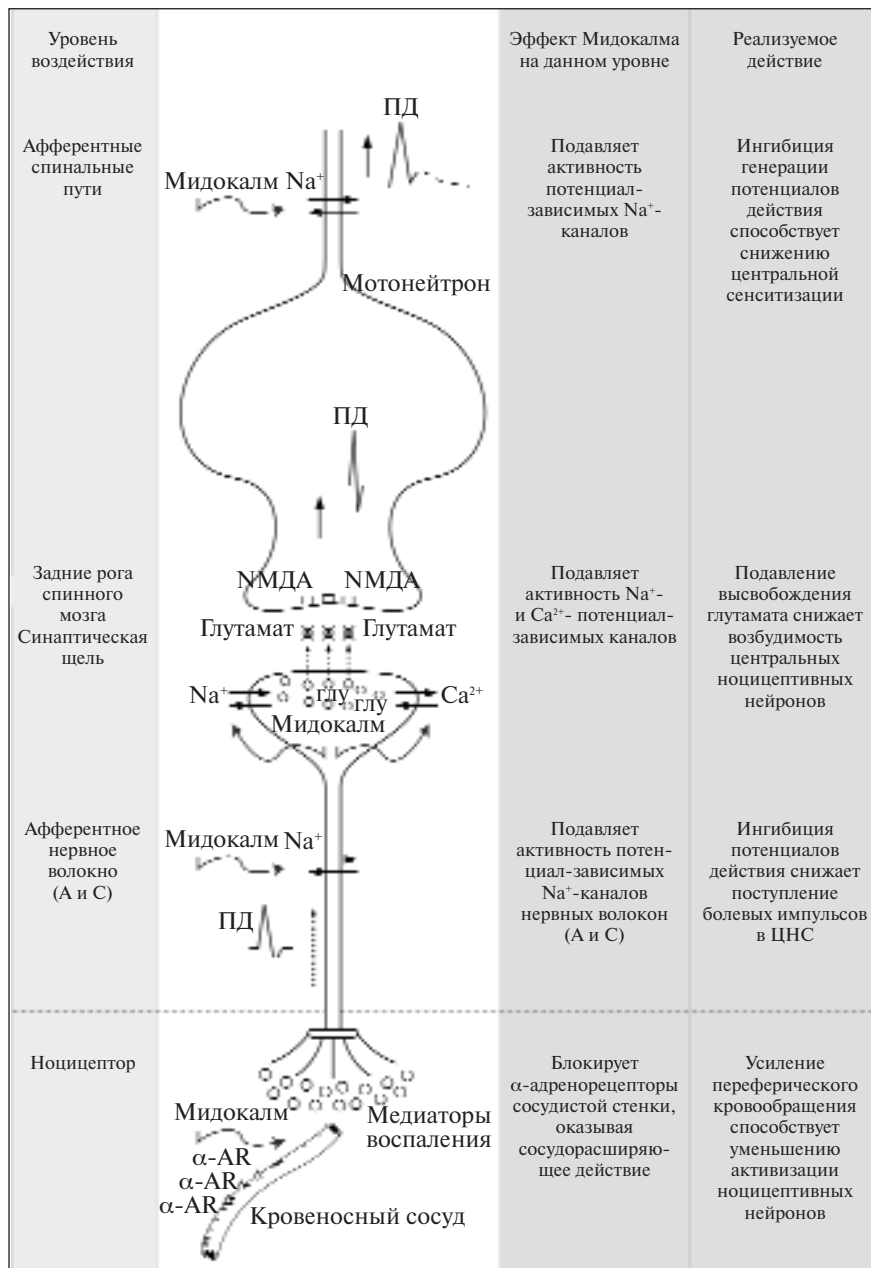


Рис. 1. Влияние Мидокалма на уменьшение сенситизации центральных ноцицептивных нейронов. ПД – потенциал действия

вании, включавшем 519 пациентов со спастическими расстройствами вследствие различных причин, назначение Мидокалма приводило к значительному улучшению двигательных функций и ослаблению мышечной спастичности, измеряемой по шкале Эшворта [19]. Схожие данные были получены при лечении спастических расстройств у пациентов с детским церебральным параличом [20]. Н.Ю. Лащ и Г.Н. Авакян (2001) исследовали 21 пациента с преимущественным поражением пирамидной системы в виде спастического парапареза нижних конечностей и в меньшей степени с другими расстройствами. Больные основной группы получали Мидокалм внутримышечно по 100 мг 1–2 раза в день на протяжении 7 дней, после чего их переводили на таблетированную форму препарата, которую они принимали до 21 дня и более. Авторы доказали, что улучшение неврологического статуса пациентов сопровождалось положительной динамикой электромиографических и электронейромиографических характеристик [21].

В ряде исследований [22, 23] была показана эффективность Мидокалма в комплексной терапии различных заболеваний опорно-двигательного аппарата (спондилез, спондилоартроз, артрозы, артриты, синдром ишиаса, ревматоидный артрит и др.). Показатели болезненности и двигательной способности в группе больных, получавших Мидокалм наряду со стандартной терапией, статистически значимо улучшились по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших Мидокалм. Сделан вывод, что использование Мидокалма позволяет снизить дозу противовоспалительных препаратов, не уменьшая при этом их терапевтическую эффективность.

Схожие результаты наблюдались у пациентов пожилого и старческого возраста при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. У 74 больных (52–76 лет) ревматоидным артритом анализировалась эффективность трех методов терапии: 1) монотерапии доналгином в высокой дозе; 2) монотерапии доналгином в средней дозе; 3) комбинированной терапии доналгином в средней дозе и Мидокалмом (100 мг/сут). Длительность лечения составила 21 день. В 1-й группе более чем у половины пациентов наблюдались выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые в части случаев повлекли за собой досрочную отмену препарата. У больных 2-й группы переносимость терапии была хорошей, но значительно (почти в 2 раза) снижалась ее эффективность. При включении в схему лечения Мидокалма эффективность терапии была столь же высокой, как и в 1-й группе, а переносимость — намного лучше: побочные эффекты наблюдались менее чем у 10% пациентов [24].

Потенцирующее влияние Мидокалма на анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с болезненным мышечным спазмом продемонстрировали J. Inouay и J. Katona [25].

Эффективность Мидокалма показана также у женщин в постклимактерическом периоде с жалобами на боль в шее и нижнем отделе позвоночника. Мидокалм назначали наряду с физиотерапией и гормонотерапией. К концу 8-й недели лечения полное исчезновение симптомов наблюдалось у 19 (65%) из 29 больных, умеренное улучшение — у 8 [26].

Эффективность Мидокалма при болезненном мышечном спазме оценивалась у 110 больных 20–75 лет в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании [27]. В 8 исследовательских центрах

больные получали Мидокалм в дозе 300 мг/сут или плацебо в сочетании с физиотерапией и реабилитацией в течение 21 дня. Основным критерием эффективности лечения считали болевой порог давления, измеряемый с помощью специального прибора в 16 симметричных точках туловища и конечностей. Пациенты субъективно оценивали свое состояние по интенсивности боли, ощущению напряжения мышц и подвижности позвоночника по 4 степеням выраженности: нет; небольшая; умеренная и выраженная. Физиотерапевт также оценивал напряжение мышц, подвижность позвоночника по 4 степеням выраженности: нет; небольшая; умеренная и выраженная. В конце лечения исследователь и пациент давали общую оценку эффективности и переносимости препарата. Перед началом и после окончания лечения проводилось развернутое клиническое и лабораторное обследование, включая ЭКГ, измерение артериального давления, биохимический анализ крови по 16 показателям. После 3-недельного курса терапии у больных, принимающих Мидокалм, наблюдалось статистически значимое увеличение болевого порога к давлению. Результат объективного исследования совпадал с субъективной оценкой больными эффективности проводимой терапии. Различие между группами лечения и плацебо было отмечено уже на 4-й день, а статистически значимые различия наблюдались на 10-й и 21-й дни лечения.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 255 больных 18–60 лет с острой поясничной болью изучали эффективность Мидокалма [28]. Больные с длительностью люмбагии до 5 сут получали Мидокалм в дозе 450 мг/сут или плацебо в течение 14 дней. В обеих группах пациенты могли принимать парацетамол до 1000 мг 3 раза в сутки. Оценку качества жизни проводили с помощью шкалы Роланда — Морриса. Наиболее выраженные различия между группами обнаружены при выполнении тестов, связанных с двигательной активностью. У больных, принимавших Мидокалм, выявлена тенденция к снижению длительности нетрудоспособности по сравнению с группой плацебо и статистически значимое улучшение качества жизни.

G. Galos [22] представил данные о применении Мидокалма на протяжении нескольких лет у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Степень улучшения состояния (уменьшение боли и увеличение объема движений) у принимавших Мидокалм оказалась достоверно выше.

А.В. Андреев и соавт. [29] использовали Мидокалм для лечения головной боли напряжения у 30 пациентов молодого возраста. Несмотря на разнородный характер основной группы, Мидокалм оказался особенно эффективным в случаях, когда головная боль сочеталась с мышечным дистоническим синдромом на уровне шеи и воротниковой зоны. Именно у этих пациентов на 15-й день лечения отмечены значительный регресс головной боли, нормализация цереброваскулярной реактивности и снижение плотности и болезненности трапецевидных мышц.

Е.Л. Никонов и соавт. [30] при лечении 86 пациентов с остеоартрозом показали преимущество добавления Мидокалма к стандартной терапии НПВП. Было выявлено существенное улучшение качества жизни пациентов по данным опросника SF36.

А.В. Андреев и соавт. [31] использовали Мидокалм в двойном слепом исследовании для проведения местных

блокад при спондилогенных болях по сравнению с новокаином. Мидокалм оказался более эффективным для лечения люмбаго, чем новокаиновые блокады, особенно если нейромышечный синдром сопровождался микроциркуляторными нарушениями. Использование инъекционных форм Мидокалма в условиях стационара также продемонстрировало, что внутримышечное введение 100 мг Мидокалма пациентам с дискогенной радикулопатией через 1,5 ч приводит к статистически значимому снижению выраженности болевого синдрома, симптомов натяжения и увеличению коэффициента бытовой адаптации [32]. Кроме того, лечение Мидокалмом в течение 1 нед по 200 мг/сут внутримышечно, а затем на протяжении 2 нед по 450 мг/сут перорально имело преимущество перед стандартной терапией, при этом не только уменьшалась боль, но и снижалась тревожность, улучшались умственная работоспособность и функциональное состояние периферической нервной системы по данным электронейромиографии. Во время лечения Мидокалмом у обследованных не выявлено побочных реакций (головная боль, тошнота, сонливость, слабость, повышенная раздражительность, артериальная гипотония, ощущение легкого опьянения) [32, 33].

В Российской Федерации Мидокалм (Gedeon Richter Ltd) зарегистрирован в двух лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 150 мг и уникальная форма – раствор для инъекций. В состав ампулированной формы наряду с Мидокалмом входит лидокаин. Рекомендуемая суточная доза Мидокалма в нашей стране – 450 мг внутрь в 3 приема. Раствор для инъекций вводится внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки. Имеются наблюдения безопасного использования и более высоких доз Мидокалма (до 900 мг/сут). В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности Мидокалма при постинсультной спастичности использовали индивидуальный подбор доз от 300 до 900 мг/сут [34]. Мидокалм эффективно снижал степень спастичности по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), при этом нежелательные явления в группе больных, принимавших Мидокалм, возникали реже, были менее выражены, чем в группе плацебо. Отказов от исследования в связи с возникновением побочных эффектов не было. Схожие результаты получены при сравнительном анализе эффективности Мидокалма с другими миорелаксантами (баклофен, дантролен, тизанидин) при реабилитации больных со спастичностью после инсульта (рис. 2) [35]. Максимальная суточная доза Мидокалма в этом исследовании составила 900 мг/сут на протяжении 2 мес. Лучшие результаты в отношении восстановления неврологических функций и повышения уровня бытовой адаптации при минимальном количестве нежелательных явлений отмечены в группе больных, получавших Мидокалм [35].

Важным преимуществом Мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и выраженной мышечной слабости, о чем свидетель-

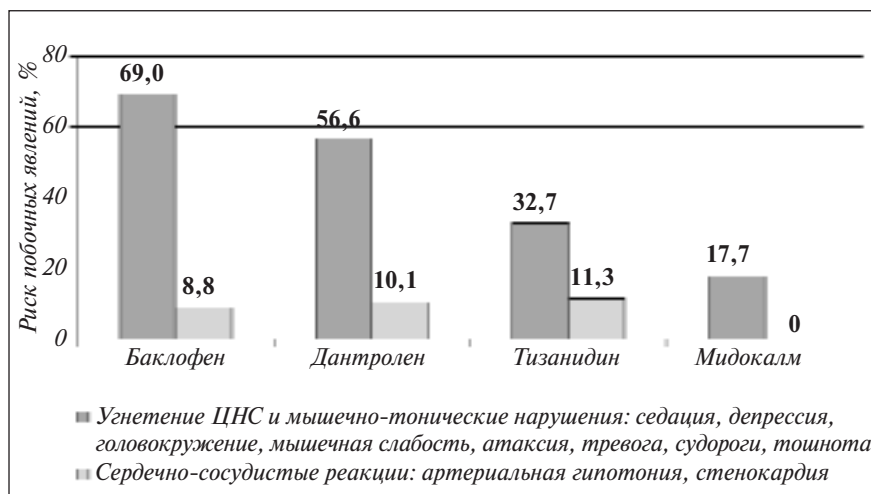


Рис. 2. Риск развития побочных явлений по результатам исследования [35] на фоне применения миорелаксантов

ствуют данные двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования с участием 72 здоровых добровольцев (36 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст – 21,7 года) [36]. Исследование продолжалось 8 дней. Добровольцы получали 150 или 450 мг/сут Мидокалма в 3 приема либо плацебо. Нейропсихологическое исследование включало изучение скорости простой реакции, психомоторной координации (движения глаз, кисти и стопы), цветных шкал Велзела. Было доказано отсутствие значимых различий в седативном эффекте и скорости реакции между плацебо и Мидокалмом гидрохлоридом. Переносимость препаратов была оценена как очень хорошая у 83,3% больных, хорошая – у 15,3%, умеренная – у 1,4%. Побочные эффекты, выявленные во время приема препарата, включали усталость, головную боль, острый цистит, острый бронхит, изменение лабораторных показателей.

Безопасность более длительного использования (от 3 до 8 нед) Мидокалма доказана в клинических исследованиях [26, 27]. Результаты всех исследований позволили сделать вывод о том, что побочные эффекты Мидокалма гидрохлорида незначительны и проявляются редко. Среди зарегистрированных побочных реакций были: головная боль, снижение артериального давления, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, миастения, а также аллергические реакции (последние возникали редко и проявлялись в основном различными кожными высыпаниями и зудом).

Результаты ретроспективного анализа М. Feher и соавт. [37] свидетельствуют о том, что Мидокалм можно безопасно принимать годами. Авторы анализировали истории болезни (с 1987 по 1997 г.) пациентов, получавших во время госпитализации Мидокалм. Максимальная длительность применения препарата составила почти 7 лет, а средняя длительность лечения превышала 1 год. За время терапии не отмечено клинически значимых побочных эффектов.

Низкая частота развития и малая клиническая значимость нежелательных явлений делают препарат пригодным для длительного лечения, в том числе и хронической скелетно-мышечной боли, при этом Мидокалм позволяет снизить дозу НПВП и таким образом сократить частоту их тяжелых побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wall and Melzack's Textbook of Pain. S.B. McMahon, M. Koltzenburg (Eds). 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2005;1239 p.
2. Numazaki M., Tominaga M. TRP Channels. *Curr Drug Targets CNS Neurol Dis* 2004;3:479–85.
3. Wood J.N., Boorman J.P., Okuse K. et al. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004;61:55–71.
4. Okada H., Honda M., Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropinreleasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol* 2001;86(1):134–6.
5. Ono H., Fukuda H., Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Pharmacobiodyn* 1984;7(3):171–6.
6. Farkas S., Tarnawa I., Berzsényi P. Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study. *Neuropharmacology* 1989;28(2):161–73.
7. Hinck D., Koppenhofer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. *Gen Physiol Biophys* 2001;20(4):413–29.
8. Hofer D., Lohberger B., Steinecker B. et al. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. *Eur J Pharmacol* 2006;538(1–3):5–14.
9. Kocsis P., Farkas S., Fodor L. et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315(3):1237–46.
10. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004;144 с.
11. Furuta Y., Yoshikawa A. Reversible adrenergic alpha-receptor blocking action of 2,4,8-dimethyl-3-piperidino-propiofenone (tolperisone). *Jpn J Pharmacol* 1976;26:543–50.
12. Abranyi I. Study on the effect of 150-mg Mydocalm coated tablets in peripheral vascular diseases and in myotonias of various origin. *Hung Med J* 1988;36(2):56–61.
13. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Евсеев Ю.Н. и др. Лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей мидокалмом у больных пожилого и старческого возраста. *Хирургия* 2000;4:52–4.
14. Брискин Б.С., Сакунова Т.И., Прошин А.В. и др. Мидокалм в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы. *Клин геронтол* 2000;34:34–8.
15. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling. *Arch Pharm (Weinheim)* 1996;329:171–8.
16. Miskolczi P., Vereczkey L., Frenkl R. Gas-liquid chromatographic method for the determination of tolperisone in human plasma: pharmacokinetic and comparative bioavailability studies. *J Pharm Biomed Anal* 1987;5(7):695–700.
17. Овчинникова Е.А., Рашид М.А., Куликов А.Ю. и др. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперизона. *Практика* 2005;1:1–9.
18. Farkas S., Kocsis P., Bielik N. Comparative characterisation of the centrally acting relaxant RGH:5002 and tolperisone and of lidocaine based on their effects on rat spinal cord in vitro. *Neurobiology* 1997;5(1):57–8.
19. Feher M., Juvancz P., Szontagh M. Use of Mydocalm in the rehabilitation of hemiparetic patients. *Blan Rehab Gyogyfurdoug* 1985;6:201.
20. Peja M. Mydocalm treatment in the rehabilitation of children with infantile cerebral palsy. *Paediatrics* 1998;49(1):24–9.
21. Лаш Н.Ю., Авакян Г.Н. Применение Мидокалма у больных рассеянным склерозом. *Журн неврол и психиатр* 2000;6:24–8.
22. Galos G. Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients. *Ther Hung (Hung Med J)* 1992;40(2):69–71.
23. Porkolab E. Dose reduction possibilities of non-steroidal antiphlogistics in locomotor patients by Mydocalm. *Magyar Belorv* 1992; *Arch Suppl* 45(3):138–41.
24. Porkolab E. New means in the treatment of locomotor disorders of aged patients. *Hung Med J* 1978;26(4):190–2.
25. Inovay J., Katona J. Several years of observation with Mydeton in the treatment of lockjaw. *Ther Hung (Hung Med J)* 1991;39(4):185–7.
26. Fay V., Szakonyi T., Urban E. et al. Neck and low back pain in the post-menopause. *Rehabilitation* 1998;8(1):26–8.
27. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo controlled double-blind trial. *Pain* 1996;67:417–25.
28. Hodinka L., Meilinger M., Szabo Z. et al. Tolperisone (Mydocalm) in the treatment of acute low back pain. *Praxis* 2002;11:61–7.
29. Андреев А.В., Громова О.А., Егоров С.В. Лечение Мидокалмом головных болей напряжения у больных молодого возраста. *Психиатр и психофармакотер* 2001;3(6):224–6.
30. Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Амантняк А.Г. и др. Сравнительная характеристика изменения показателей качества жизни у больных остеоартрозом при лечении мидокалмом и диклофенаком. *РМЖ* 2001;9:23.
31. Андреев А.В., Громова О.А., Скоромец А.А. Применение мидокалмовых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования. *РМЖ* 2002;21:968–71.
32. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов. *Журн неврол и психиатр* 2000;5:26–31.
33. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли. *Боль* 2006;3:27–30.
34. Stamenova P., Kozychev R., Kuhn K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005;12(6):453–61.
35. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Васильева И.В. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. *Журн неврол и психиатр* 2008;8:18–23.
36. Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. Evaluation of sedative effects of single repeated doses of 50 mg and 150 mg Tolperisone Hydrochloride. Results of prospective, randomized, double-blind, placebo-control trial. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(4):136–42.
37. Feher M., Lantos A., Denes Z. et al. Опыт длительного применения препарата Мидокалм®. *Провизор* 2003;7: (www.provisor.com.ua/archive/2003/N7/art_22.php).

БОЛЬ В СПИНЕ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА И ОСТЕОПОРОЗЕ

В.А. Широков

Клиника нервных болезней ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр ПОЗРПП»

Боль в спине — распространенный синдром, сопровождающий не только дегенеративные изменения позвоночника, но и остеопороз (ОП). Причиной острого болевого синдрома при ОП являются переломы, а нарушение микроархитектоники костной ткани с вторичным повреждением межпозвоночного диска и компенсаторным развитием артрозных изменений в межпозвоночных суставах может являться причиной хронического болевого синдрома. Помимо традиционного использования нестероидных противовоспалительных препаратов, представляет интерес противовоспалительный и анальгетический эффект бисфосфонатов, что необходимо учитывать в клинической практике.

Ключевые слова: остеопороз, боль в спине, бисфосфонаты (алендронат).

Контакты: Василий Афанасьевич Широков vashirokov@gmail.com

Low back pain in degenerative changes in the spine and osteoporosis

V.A. Shirokov

Clinic of nervous diseases, Yekaterinburg Medical Scientific Center for Health Promotion and Protection of Industrial Workers of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being

Low back pain is a widespread syndrome that accompanied not only degenerative changes of the spine but also osteoporosis (OP). The cause of acute pain in case of osteoporosis (OP) are fractures, and violation of microarchitectural bone with secondary damage in intervertebral discs and development of compensatory changes in the intervertebral joints that may be a cause of chronic pain. In addition to this, beside the traditional use non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anti-inflammatory and analgesic effects of bifosfanats are also interesting and must be considered in clinical practice.

Key words: osteoporosis, low back pain, biophosphonates (alendronate)

Contacts: Vasilii Afanasyevich Shirokov vashirokov@gmail.com

Популяционные исследования, проведенные сотрудниками ФГБУ «НИИР» РАМН, свидетельствуют о том, что остеопороз (ОП) наблюдается у 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет. Еще у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении. Это означает, что у 34 млн жителей страны имеется риск остеопоротических переломов.

По данным Российской ассоциации остеопороза, в России отмечается 3,8 млн случаев переломов позвонков в год, связанных с ОП. Таким образом, каждую минуту в Российской Федерации происходит 7 переломов позвонков.

ОП — одна из основных причин боли в позвоночнике у пожилых людей. Боль обнаруживается у 62% женщин, страдающих ОП [1]. Вместе с тем ОП (чаще вторичный) и различные дегенеративные изменения в позвоночнике встречаются и в молодом возрасте.

Диагностика ОП основана на оценке факторов риска и результатах лучевых методов исследования [2]. При этом в реальной клинической практике диагноз ОП часто устанавливается только после выявления перелома позвоночника или длинных трубчатых костей. В последние годы в России увеличилось число денситометров и улучшились показатели раннего выявления ОП.

Структурные и функциональные изменения позвоночного двигательного сегмента не всегда возникают одновременно, кроме того, морфологические нарушения вызывают развитие клинических симптомов не у всех пациентов. Появление симптоматики определяется главным образом *временем*, в течение которого развивается структурная деформация двигательного сегмента. Принципиальное отличие врачебной тактики при дегенеративных поражениях заключается в том, что «случайно» выявлен-

ные дегенеративные изменения позвоночника не требуют лечения, но диагностированная остеопения или ОП — обязательное показание для проведения патогенетической терапии.

Компрессионный перелом позвонка при ОП сопровождается травмированием межпозвоночного диска с формированием трещин и компрессией корешка в суженном foraminalном отверстии, что и обуславливает острый болевой синдром.

Острая боль в спине, связанная с компрессионным переломом позвонков, обычно возникает при подъеме тяжести, тряской езде, кашле и усиливается при движении. Развивается гипертонус паравертебральных мышц [3], который носит защитный саногенетический характер. Наиболее часто компрессионные переломы возникают в нижнегрудном отделе позвоночника, поэтому боль, как правило, является опоясывающей. Продолжительность болевого синдрома варьирует у разных пациентов от недели до нескольких месяцев. Клинические особенности болевого синдрома и тактика ведения пациентов при различных заболеваниях позвоночника представлены в таблице.

Ноцицептивный характер острого болевого синдрома при компрессионной травме позвоночника обусловлен местным высвобождением цитокинов, гистамина и брадикинина. Поэтому в лечении острого болевого синдрома используют ненаркотические анальгетики, к которым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Принимать эти препараты следует лишь короткое время, поскольку существует опасность возникновения нежелательных явлений со стороны слизистой оболочки желудка (язвенные поражения), почек (почечная недостаточность), печени (гепатотоксичность) и костного мозга (апластическая анемия). У пожилых боль-

ных передозировка этих препаратов может усугубить состояние ввиду ухудшения деятельности сердечно-сосудистой системы. Сказанное относится больше к первому поколению НПВП, поэтому предпочтение отдается ингибиторам ЦОГ2.

В некоторых случаях может встать вопрос о переходе на опиаты, при лечении которыми не наблюдаются побочные эффекты, свойственные НПВП. Но использовать данные препараты надо осторожно, так как они могут увеличивать риск потери равновесия и падений, что ведет к повторным переломам. Следует предостеречь от неоправданного использования миорелаксантов и других препаратов, снижающих защитный гипертонус паравертебральных мышц.

В острой стадии компрессионных переломов позвонков рекомендуется соблюдать постельный режим, для облегчения боли можно использовать локальное втирание гелей с НПВП, а также пластыри, содержащие местные анестетики. Некоторым пациентам необходимы специальные ортопедические приспособления – ортезы.

Важную роль при ОП играют физические упражнения. Как только боль становится терпимой, приступают к активизации больного и укреплению его мышечной системы. Это достигается, помимо физиотерапии, специальными упражнениями, причем для каждого больного они индивидуальны. Плавание – почти идеальный метод снижения нагрузки на позвоночный столб и укрепления мышц. По мере уменьшения боли и укрепления костно-мышечной системы программу лечебной физкультуры можно расширить. Сначала занятия проходят под наблюдением специалиста, после чего пациент

Дифференциальная диагностика боли в нижней части спины

Характер болевого синдрома	Боль ограничена нижней частью спины	Возможно сочетание с мишиасом	Позиционная зависимость	Ограничение подвижности	Мышечный спазм	Тест на вытяжение	Подтверждение диагноза (начальные мероприятия)
Вертебральный: дегенерация дисков	++	+++	+++	+++	++	+++	Обычные рентгенограммы, КТ, МРТ
спондилолистез	++	+++	+++	+++	+++	+	Обычные рентгенограммы
спондилит	+++	+	-	+++	+++	+	КТ, МРТ, лабораторные данные
опухоль (метастаз)	+++	+	-	+++	+++	+	КТ, МРТ, лабораторные данные, скинитграфия
анкилозирующий спондилоартрит	+	-	+	+++	++	-	Обычные рентгенограммы, лабораторные данные
болезнь Биструпа	+++	-	+++	+	+	+++	Местная анестезия, обычные рентгенограммы
мышечная недостаточность	+	-	+++	-	++	-	Местные инъекции
ОП	-	-	-	+++	+++	-	Обычные рентгенограммы
перелом	+	+	+	+++	+++	-	Обычные рентгенограммы
кокцигодиния	+++	-	+++	-	-	-	Местная анестезия
Невертебральный: гинекологические заболевания	-	+	+	-	-	-	Лабораторные данные, гинекологический осмотр, ультрасонография
урологические заболевания	+	+	-	-	-	-	Лабораторные данные, ультрасонография
заболевания кишечника, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря	+	-	-	-	-	-	Лабораторные данные, ультрасонография, эндоскопия

Примечание. КТ – компьютерная, МРТ – магнитно-резонансная томография.

уже самостоятельно регулярно выполняет упражнения дома. Главная цель — укрепление мышц спины, особенно нижнегрудного и поясничного отделов. С особой осторожностью назначают упражнения на сгибание в поясничном отделе позвоночника, так как в этот момент увеличивается выраженность кифоза грудного отдела.

Если развитие острого болевого синдрома при ОП связано с макротравмой тела позвонка и повреждением диска, то увеличение длительности боли будет обусловлено вторичным развитием структурной деформации позвоночника (кифоз) и растяжением суставных капсул межпозвоночных суставов.

По мере заживления перелома боль постепенно ослабевает, но иногда она приобретает хронический характер из-за несбалансированных нагрузок на мышцы и повреждения межпозвоночных сочленений. Это может стать причиной нарушения сна, тревожности, страха и депрессии, которые в свою очередь усиливают ощущение боли. Отмечено уменьшение боли у пациентов с ОП при использовании методов рефлексотерапии.

«Золотым стандартом» терапии ОП являются бисфосфонаты (БФ). Один из таких препаратов — алендронат (фосамакс), который уже более 15 лет широко применяется в клинической практике во всем мире. При лечении алендронатом происходят подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани. БФ оказывают различные эффекты на остеокласты: снижают продукцию ими молочной кислоты, нарушают пределы действия и активность лизосомальных ферментов; индуцируют повреждение цитоскелета; снижают количество остеокластов и способствуют их апоптозу. Кроме того, БФ связывают кристаллы апатита, ингибируют образование и замедляют растворение кристаллов фосфата кальция. Антиостеокластическая активность БФ делает их эффективными при ОП и других заболеваниях костей. Предотвращаются микроархитектурные нарушения и потеря костной ткани. Процессы костного метаболизма остаются стабильными даже при длительном (в течение 10 лет) лечении алендронатом, при этом накопление препарата в кости не приводит к излишней супрессии костного обмена, напротив, он сохраняется на пременопаузальном уровне, а качество кости остается нормальным на протяжении всего периода лечения.

В систематическом обзоре Кохрановской электронной библиотеки, который включал 11 исследований с использованием алендроната, показано, что при вторичной профилактике ОП отмечалось значимое снижение относи-

тельного риска переломов позвонков (на 45%), периферических переломов (на 23%), переломов бедра (на 53%) и предплечья (на 50%). В рандомизированном контролируемом исследовании также было доказано преимущество алендроната по сравнению с плацебо в предотвращении переломов позвонков и других костей [4]. Алендронат эффективен как у мужчин, так и у женщин для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП [5].

По многочисленным данным, у страдающих ОП в большом числе случаев отмечается низкий уровень витамина D. Учитывая недостаточную приверженность лечению таблетированными формами витамина D, был разработан комбинированный препарат фосаванс, в состав которого входит 70 мг алендроната и 2800 МЕ витамина D. Колекальциферол увеличивает кишечную абсорбцию Ca^{2+} и фосфатов, регулирует их выведение почками, а также концентрацию Ca^{2+} плазмы, обеспечивая формирование костной ткани и ее резорбцию. Исследования показали, что биодоступность 2800 МЕ колекальциферола в комбинации с алендроновой кислотой сходна с таковой 2800 МЕ колекальциферола при изолированном приеме.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании продолжительностью 15 нед показано, что совместное применение этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови у больных ОП. В ходе исследования не отмечено развития гиперкальциемии, а гиперкальциурия встречалась одинаково часто (3,9%) в группах, получавших комбинированный препарат и монотерапию алендронатом. Таким образом, добавление в таблетированную форму витамина D в дозе 2800 МЕ не увеличивало риск данных осложнений. Переносимость комбинированного препарата была сопоставима с таковой монотерапии алендронатом [6].

Кроме того, в ряде наблюдений показано, что БФ могут обладать противовоспалительными свойствами [7] благодаря ингибированию презентации антигенов моноцитами и нарушать некоторые функции макрофагов, в частности выработку интерлейкина (ИЛ) 1α , их дифференциацию, рост, миграцию и жизнеспособность [8]. Алендронат в зависимости от дозы также обладает способностью ингибировать выработку цитокинов (ИЛ 1α , ИЛ6 и фактора некроза опухоли α) [9]. Поэтому при выборе анальгетической терапии для больных с ОП нужно учитывать также противовоспалительный и анальгетический эффект БФ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kraemer J. Intervertebral disk diseases (causes, diagnosis, treatment, and prophylaxis). 3rd ed. Stuttgart—New York: Thime, 2009;224—8.
2. Лесняк О.М. Постменопаузальный остеопороз. Гинекология 2004;3:124—9.
3. Есин Р.Г., Кадырова Л.Р., Есин О.Р. и др. Диагностика боли в спине. Росс журн боли 2011;1: 3—11.
4. Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same (Review)? QJM: An Int J Med 2011;104(4):281—300.
5. Armamento-Villareal R., Napoli N., Diemer K. et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. Calcif Tissue Int 2009;85:37—44.
6. Recker R., Lips P., Felsenberg D. et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15 week randomized controlled trial. Cur Med Res Opin 2006;22:1745—55.
7. Silverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D. et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int 2007;18:25—34.
8. Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007;356:1895—6.
9. Camm J.A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Clin Ther 2010;32:426—36.

СТРАТЕГИЯ МИНИМИЗАЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ, СТАНДАРТЫ БЕЗОПАСНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Родионов

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В статье рассматриваются вопросы стратегии использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при симптоматическом лечении болевых синдромов. Приведены современные данные о механизме действия НПВП, отражены вопросы возникновения класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП. Проанализированы риски возникновения НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, нежелательных явлений в виде кардиоваскулярной катастрофы и ишемического инсульта. Представлен алгоритм дифференцированного подхода к выбору НПВП в зависимости от сопутствующих заболеваний с целью минимизации возможных осложнений.

Ключевые слова: боль, селективные и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, нежелательные явления.

Контакты: Антон Владимирович Родионов Rodionov@mma.ru

Strategies for minimization of cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of clinical trials, expert recommendations, standards of basis therapy

A.V. Rodionov

I.M. Sechenov First State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The article reports strategies for symptomatic treatment of pain syndromes using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The modern data on the mechanism of action of NSAIDs and issues of class-specific gastrointestinal, urinary, cardiovascular complications of NSAIDs are discussed. A risk of NSAID-gastropathy, NSAID-enteropathy, cardiovascular adverse events like cardiovascular accident and ischemic stroke is analyzed. The author presents an algorithm of a differentiated approach to the choice of NSAIDs depending on comorbidities in order to minimize possible complications.

Key words: pain, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, adverse events.

Contacts: Anton Vladimirovich Rodionov Rodionov@mma.ru

Заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом, являются частой причиной обращения за медицинской помощью. Это, прежде всего, хроническая и острая боль в спине, остеоартроз, ревматоидный артрит и другие спондилоартропатии.

Хроническая боль существенно снижает качество жизни и нарушает социальную адаптацию пациентов. Невозможность полностью купировать болевой синдром вызывает нарушения сна, тревогу и депрессию. Также при синдроме хронической боли активизируется симпатoadrenalная система, что является серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

В настоящее время существует множество препаратов, воздействующих на острую и хроническую боль, что позволяет проводить моно- или комплексную терапию боли в каждом конкретном случае, оценивая причины развития и характер болевых ощущений, а также возможные факторы риска возникновения лекарственных осложнений.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — обширная группа различных по химической структуре лекарственных средств, объединенных общим механизмом действия (блокада фермента циклооксигеназы — ЦОГ1 и ЦОГ2 — и снижение синтеза простагландинов в очаге воспа-

ления или повреждения ткани) и способностью оказывать обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффект. Такое сочетание «перекрывает» основные клинические проявления заболеваний, в частности, ревматических, что делает НПВП препаратами первой линии для симптоматической терапии боли. Их эффективность подтверждена значительным количеством масштабных клинических исследований и многими десятилетиями использования НПВП в клинической практике; кроме того, приверженность терапии этими препаратами достаточно высока благодаря удобству применения и неплохой переносимости.

На фармацевтическом рынке России представлено 15 НПВП, применяемых для купирования боли при различных заболеваниях. Большинство НПВП можно использовать как для кратковременного, так и для длительного лечения хронической боли, однако некоторые из них (метамизол, кеторолак и декскетопрофен) назначаются только в качестве ургентных анальгетиков из-за своих фармакологических свойств или существенного повышения риска развития побочных эффектов при длительном применении.

Оборотной стороной лечебного потенциала НПВП является повышение риска возникновения класс-специфических побочных эффектов.

Наиболее известна так называемая *НПВП-гастропатия*, которая проявляется развитием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также «гастроинтестинальными катастрофами»: кровотечениями, перфорацией и нарушением проходимости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Опасность возникновения подобных осложнений у пациентов, принимающих НПВП, возрастает более чем в 4 раза по сравнению с популяцией – 0,5–1 случай на 100 больных в течение 1 года [1]. При этом летальность у таких пациентов вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза выше, чем у не получавших какие-либо препараты этой группы [2]. Риск развития НПВП-гастропатии значительно увеличивается при комбинированной терапии (в том числе НПВП в сочетании с аспирином в антиагрегантных дозах) антикоагулянтами или глюкокортикоидами, а также у пациентов, страдающих *Helicobacter pylori*-зависимой язвенной болезнью [3].

Осложнения со стороны тонкой кишки (*НПВП-энтеропатия*) вызваны повышением проницаемости кишечной стенки, что снижает ее устойчивость, перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Наиболее частым проявлением этой патологии служит малозаметная кровопотеря, источником которой могут быть трудно диагностируемые изменения слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии. Однако в некоторых случаях НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кровотечениями, перфорацией кишки и возникновением характерных кольцевидных стриктур («мембраны»).

Самое частое осложнение со стороны ЖКТ – *диспепсия*, которая возникает или усиливается у 20–30% больных, регулярно принимающих НПВП. Диспепсия не угрожает жизни пациентов, но существенно влияет на ее качество и является главным субъективным критерием приверженности лечению НПВП: из-за диспепсии примерно 10% больных прекращают прием препаратов [4].

По фармакологическим свойствам НПВП разделяют на две группы. К 1-й группе относятся неселективные ингибиторы ЦОГ2 (н-НПВП), которые, помимо фермента ЦОГ2, в обычной дозе блокируют и ЦОГ1, которая участвует в осуществлении многих витальных функций, в частности, в активном синтезе простагландинов, что важно для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ. Ко 2-й группе относятся селективные ингибиторы ЦОГ2 (с-НПВП), которые в терапевтической дозе в гораздо меньшей степени влияют на ЦОГ1. Активный центр ЦОГ2 в отличие от ЦОГ1 имеет дополнительную боковую гидрофильную «полость» и только селективный ингибитор ЦОГ2

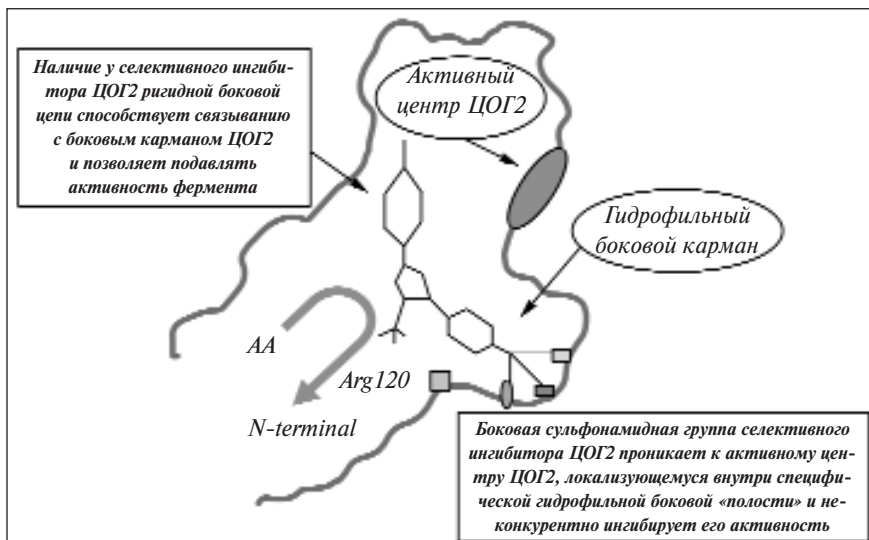


Рис. 1. Ингибирование ЦОГ2 [5]

благодаря наличию дополнительной боковой цепи способен избирательно ингибировать ЦОГ2 (рис. 1).

Согласно классификации НПВП, предложенной FDA, к н-НПВП относят аспирин (в высоких дозах), ибупрофен, пироксикам, ацеклофенак, кетопрофен, кеторолак, диклофенак, индометацин, напроксен, лорноксикам и мелоксикам. К с-НПВП относят только препараты группы коксибов [6]. Следует обратить внимание на то, что в России к препаратам селективным в отношении ЦОГ2, иногда причисляют мелоксикам и нимесулид. Однако с клинической точки зрения это не вполне оправданно, поскольку их профиль безопасности характеризуется дозозависимой токсичностью: в средних и максимальных терапевтических дозах отмечается увеличение риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений, характерное для н-НПВП (рис. 2) [7, 8]. Мелоксикам был синтезирован за 19 лет до создания теории двух изоферментов ЦОГ и поэтому не мог позиционироваться в качестве с-НПВП. Также риск желудочно-кишечных осложнений (кровотечений) возрастает при увеличении дозы нимесулида. Этот препарат менее исследован и из-за опасности возникновения гепатотоксического эффекта запрещен к применению у детей до 14 лет и

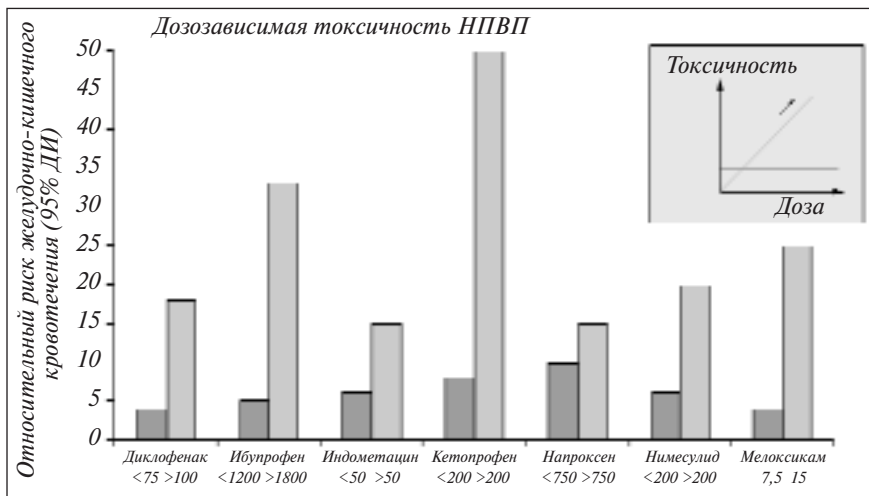


Рис. 2. Критерий селективности НПВП в отношении ЦОГ2 (отсутствие дозозависимой гастротоксичности)

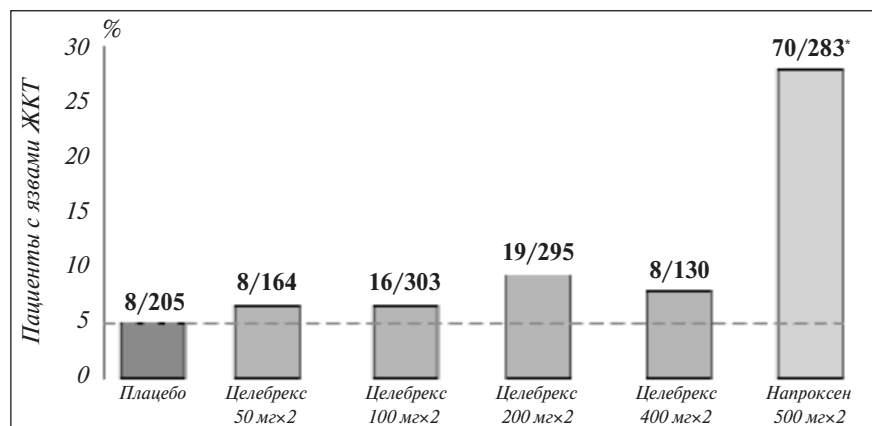


Рис. 3. Частота развития язвенных поражений ЖКТ не зависит от дозы целекоксиба. * — $p < 0,001$, достоверные отличия по сравнению со всеми группами терапии

в высоких дозах в ряде европейских стран, а в США не зарегистрирован и не разрешен к применению.

Что касается коксибов, в частности, целекоксиба, то он демонстрирует отсутствие токсичности в отношении ЖКТ во всем диапазоне доз (рис. 3) [9].

Принципиальное значение для оценки безопасности НПВП придается риску развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркта миокарда (ИМ), внезапной коронарной смерти и ишемического инсульта. После печально известного «кризиса коксибов» данный аспект безопасности взят под тщательный контроль. Эта история требует детального рассмотрения для определения основных «действующих лиц» конфликта (рис. 4).

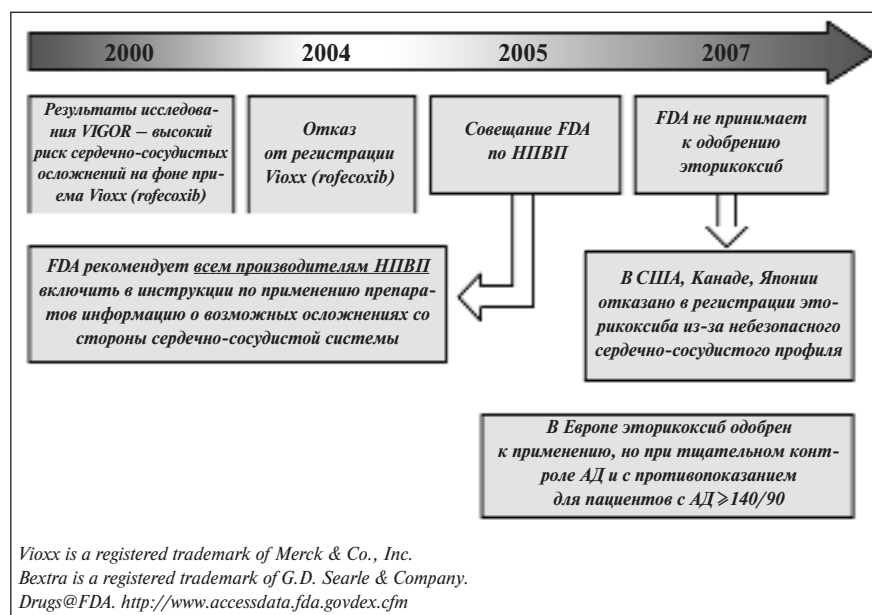
Впервые пристальное внимание к коксибам привлек ингибитор ЦОГ2 рофекоксиб, когда в 2000 г. были опубликованы результаты исследования VIGOR [11], включившего более 8 тыс. пациентов, в котором сравнивали эффективность и безопасность рофекоксиба и напроксена. За время лечения и наблюдения в группе пациентов, получавших рофекоксиб, развилось 16 ИМ, а в группе больных, леченных напроксеном, — 4. Таким образом, абсолютная частота ИМ не превышала 0,25%, но, несмотря на малое число наблюде-

производитель рофекоксиба (компания Merck) добровольно отозвал с рынка этот препарат. Однако возник закономерный вопрос: «Означают ли результаты исследований рофекоксиба, что все селективные ингибиторы ЦОГ2 могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений?»

Итогом такой настороженности в отношении с-НПВП стал обстоятельный анализ результатов исследований всех препаратов этой группы. Исследование вальдекоксиба (зарегистрирован в России в 2004 г., но не применялся) состояло из двух частей, в одной из которых участвовали пациенты после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Из них 1-я группа не принимала НПВП; 2-я группа первые 3 дня принимала плацебо, а затем в течение недели — вальдекоксиб; 3-я группа с первого дня получала ингибитор ЦОГ2 внутривенно, а затем этих пациентов переводили на пероральный прием вальдекоксиба. Все больные параллельно получали низкие дозы аспирина. Применение вальдекоксиба сопровождалось увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений, риск развития которых возрастал на раннем этапе терапии ингибитором ЦОГ2. Вывод исследования очевиден: ингибиторы ЦОГ2 нецелесообразно назначать в качестве

анальгетиков пациентам после АКШ [13]. В то же время показано, что применение вальдекоксиба в лечении воспалительных заболеваний суставов не сопровождалось повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [14].

Вне критики оставался лишь один ингибитор ЦОГ2 — целекоксиб. В декабре 2004 г. были опубликованы результаты исследования APC, в котором целекоксиб в высокой (400 мг) и очень высокой (800 мг) дозе использовали для профилактики коло ректальной аденомы. Высокие дозы целекоксиба, применяемые непрерывно в течение длительного (более 1 года) времени, повышали риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,3–3,4 раза для доз 400 и 800 мг/сут соответственно [15]. Однако выводы исследования осно-



Vioxx is a registered trademark of Merck & Co., Inc.
Vextra is a registered trademark of G.D. Searle & Company.
Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/dex.cfm>

Рис. 4. История проблемы кардиоваскулярной безопасности коксибов

вывались лишь на 46 случаях возникновения таких осложнений, причем была взята сумма общей летальности, острого ИМ, инсультов и новых случаев хронической сердечной недостаточности.

Результаты двух других исследований с применением целекоксиба в высоких дозах послужили основанием отказать от категоричности суждений в отношении небезопасности только с-НПВП: в исследовании PreSAP целекоксиб в дозе 400 мг/сут сравнивали с плацебо в отношении риска возникновения колоректальных аденом, а в исследовании ADAPT оценивали влияние целекоксиба на течение болезни Альцгеймера, в развитии и прогрессировании которой также может быть задействована активизация фермента ЦОГ. Результаты этих исследований опровергли предположения о повышенной сердечно-сосудистой опасности целекоксиба. В исследовании PreSAP частота возникновения кардиоваскулярных осложнений в группе плацебо составила 1,8%, а в группе принимавших целекоксиб – 1,7% (относительный риск – 1,0) [16]. В исследовании ADAPT риск развития сердечно-сосудистых осложнений в группах плацебо и целекоксиба был одинаковым, а в группе напроксена, который применяли в качестве препарата сравнения, он оказался вдвое выше [17]. Это заставило по-новому взглянуть на ситуацию: не только ингибиторы ЦОГ2, а все НПВП могут способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений.

В крупнейшем на тот момент (2005 г.) метаанализе D. Graham и соавт. [18] рассчитан риск развития ИМ и внезапной смерти у пациентов, принимающих целекоксиб и другие НПВП в течение 2 лет (рис. 5). Большинство НПВП увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, достоверно он возрастает при приеме напроксена, индометацина, других н-НПВП (включая мелоксикам), высоких доз рофекоксиба. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в группе целекоксиба составил 0,84 и оказался меньше такового в группе плацебо, принятого за 1,0.

Безусловно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют принципиальное значение при оценке безопасности НПВП. Спектр возможных нежелательных эффектов достаточно многообразен, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются (например, артериальная гипертензия – АГ – и ишемическая болезнь сердца – ИБС), что усугубляет их течение.

Неконтролируемая АГ – общепризнанный фактор риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф, поэтому даже незначительное

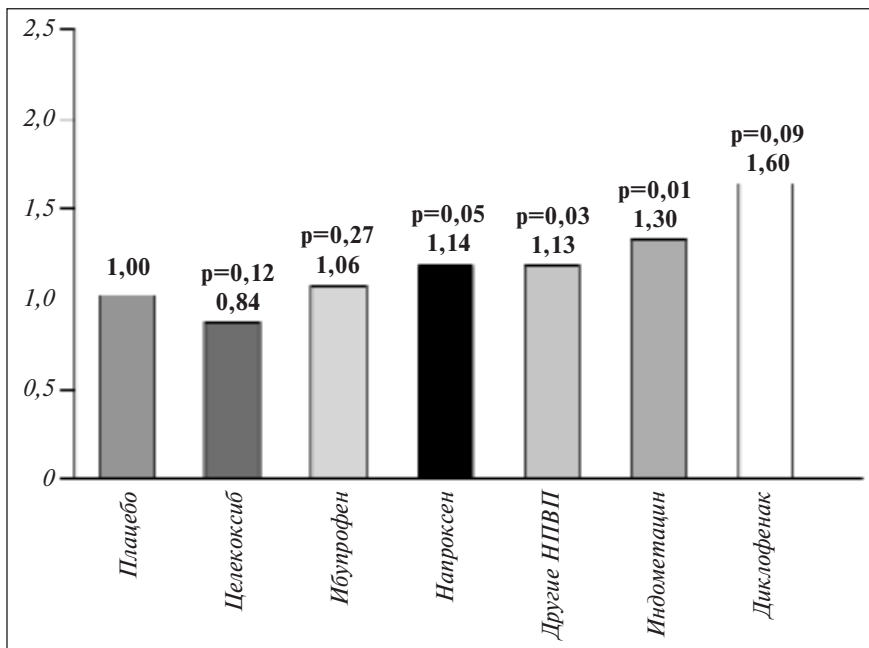


Рис. 5. Риск развития ИМ и внезапной смерти у пациентов, получающих различные НПВП в течение 2 лет [18]

повышение средних показателей АД может быть связано с серьезной опасностью развития потенциально фатальных осложнений. Частота возникновения или дестабилизации АГ, фиксируемая в ходе длительных клинических исследований, колеблется в широких пределах, однако не превышает 5–7%.

По данным J. Роге и соавт. [19], основанным на результатах 54 клинических исследований, прием н-НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 3,2 мм рт. ст. у страдающих АГ, но не влияет на АД у пациентов без АГ. Согласно результатам метаанализа A. Johnson и соавт. [20], обобщивших данные 50 клинических исследований, при лечении НПВП АД увеличивается в среднем на 5 мм рт. ст.

В предрегистрационном исследовании CLASS оценена безопасность терапии целекоксибом и другими НПВП.

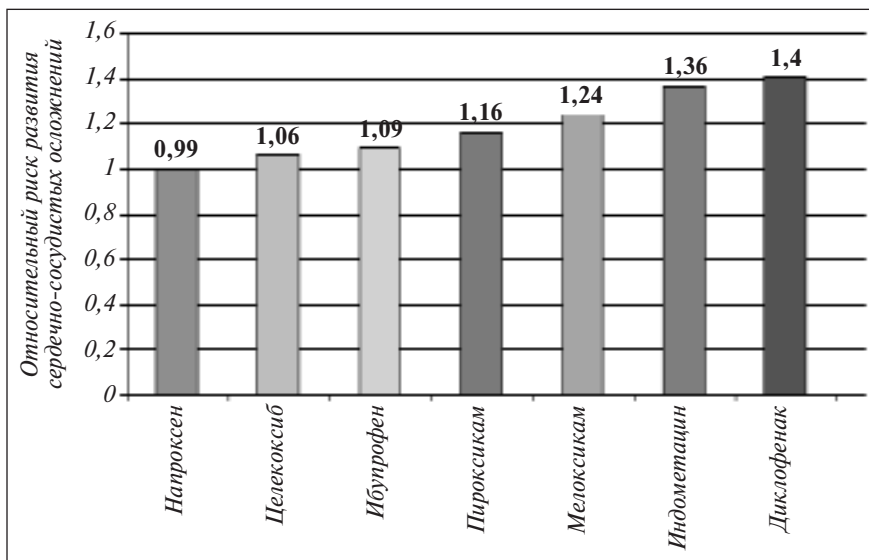


Рис. 6. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии НПВП

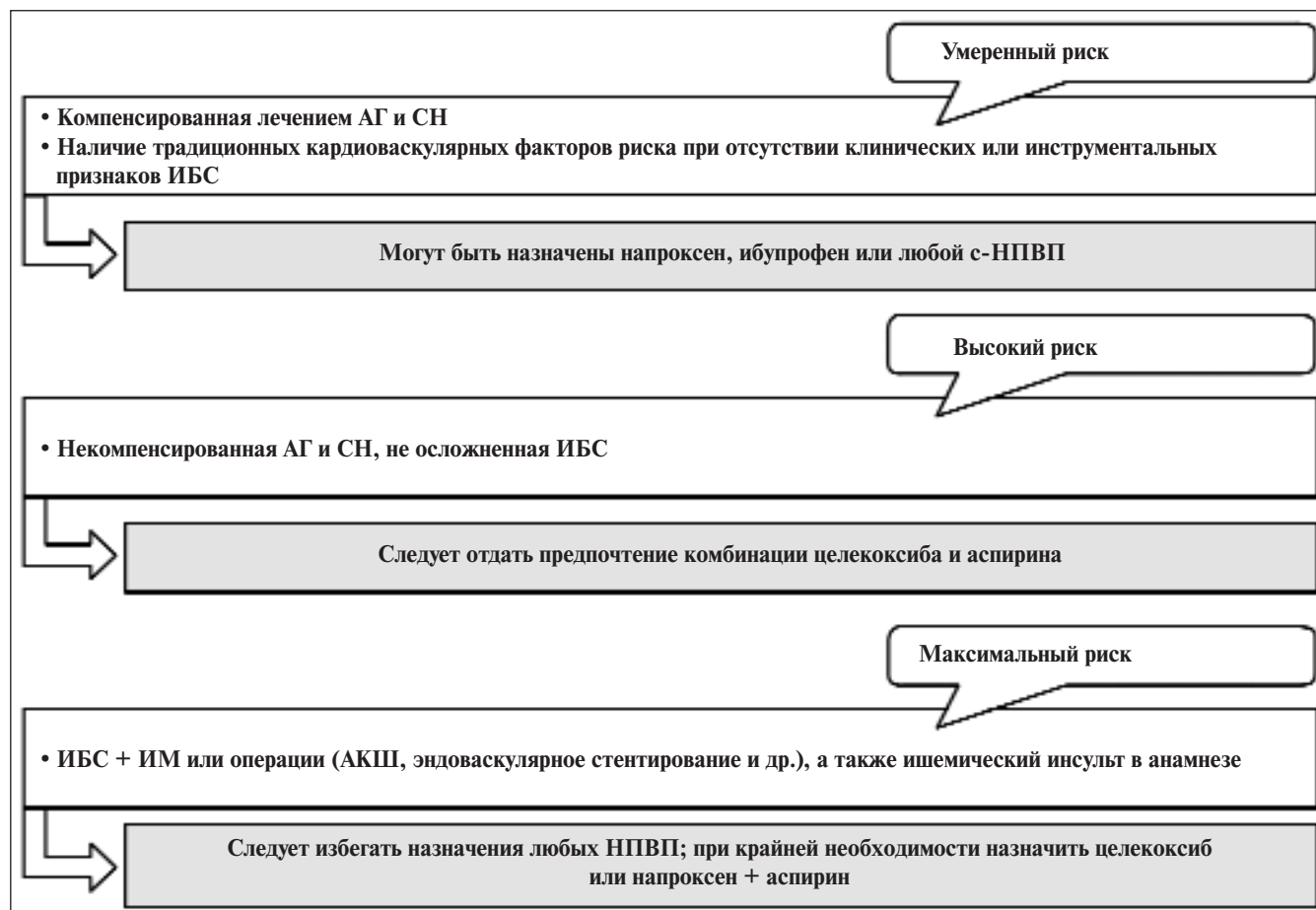


Рис. 7. Стратегия выбора НПВП в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска [3].
СН – сердечная недостаточность

Риск развития АГ в этом исследовании был практически одинаковым для всех препаратов: по 2% в группах целекоксиба и диклофенака, 3,1% в группе ибупрофена [21].

В исследовании CRESCENT оценивали влияние целекоксиба на АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В исследование были включены больные с остеоартрозом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающие АГ. Пациенты в течение 6 нед принимали целекоксиб (200 мг), рофекоксиб (25 мг) или напроксен (1000 мг/сут). Дестабилизация АГ (среднее повышение систолического АД >135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% больных, напроксена – у 19%, а рофекоксиба – у 30% [22]. Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем напроксен – общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности.

Очевидно, что вопросы сердечно-сосудистой безопасности выходят на первый план при изучении любого препарата группы коксибов. Главной проверкой кардиоваскулярной безопасности эторикоксиба стало исследование MEDAL. Среди пациентов, включенных в исследование, большинство имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Средний возраст больных – 63 года (около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет), 38% имели 2 и более стандартных фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах у 47% больных диагностирована АГ. Терапия эторикоксибом не повышала частоту возникновения тромботических осложнений, однако на фоне приема препарата в дозе 90 мг/сут отмечалось отчетливое повышение АД. При-

менение эторикоксиба сопровождалось значительно более выраженным повышением АД по сравнению с использованием диклофенака: среднее повышение систолического/диастолического АД составило 3,4–3,6/1,0–1,5 и 0,9–1,9/0,0–0,5 мм рт. ст. соответственно. Из-за развития или дестабилизации АГ лечение прекратили у 2,2–2,5% получавших эторикоксиб и у 0,7–1,6% – диклофенак [23].

Одной из самых масштабных работ, в которой проводилось сравнение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при применении различных НПВП (в том числе коксибов), стал метаанализ 23 исследований, проведенный Р. McGettigan и D. Henry в 1985–2006 гг. [24] и включивший более 450 тыс. пациентов, принимающих НПВП (рис. 6).

Относительный риск развития опасных кардиоваскулярных осложнений практически не увеличивался при использовании напроксена – 0,9 (0,87–1,07), целекоксиба – 1,06 (0,91–1,23), пироксикама – 1,16 (0,7–1,59) и ибупрофена – 1,09 (0,97–1,18), но существенно возрастал на фоне приема мелоксикама – 1,24 (1,0–1,55), индометацина – 1,3 (1,07–1,6) и диклофенака – 1,4 (1,16–1,7). При этом необходимо учитывать, что целекоксиб существенно превосходит по переносимости со стороны ЖКТ ибупрофен, напроксен и пироксикам.

Острая и хроническая патология суставов и позвоночника – основная ниша широкого применения НПВП. Не менее 1,0–1,5% популяции страдает хроническими воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника (анкилозирующий спондилит, ревматоидный, псориатиче-

ский артрит и др.), более 10% — остеоартрозом, а также более 10% — хроническими болями, связанными с дорсопатиями. Острую боль в нижней части спины испытывали в течение жизни более 70% жителей Земли. Независимо от этиологии, развитие боли при этих патологических состояниях тесно связано с процессами тканевого воспаления (локального или системного) и сопровождается гиперэкспрессией ЦОГ2 и выбросом провоспалительных простагландинов. Поэтому НПВП являются важнейшей группой лекарственных средств для патогенетической терапии боли при заболеваниях опорно-двигательной системы.

По данным проведенного в Европе опроса, НПВП назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов. Учитывая масштаб применения этих препаратов, становится понятным, что нежелательные явления, связанные с приемом НПВП, — серьезная медицинская и социальная проблема, а разработка эффективных методов их коррекции и профилактики — актуальная и чрезвычайно важная задача.

Как уменьшить риск развития осложнений, обусловленных приемом НПВП?

Одна из стратегий профилактики предусматривает тщательную оценку факторов риска и назначение более безопасного в данной клинической ситуации препарата. При этом суждение о достоинствах конкретных представителей группы НПВП должно базироваться на четко доказанных положениях о сравнительной эффективности и безопасности. Основным источником достоверной информации являются результаты рандомизированных клинических и эпидемиологических исследований, в которых ретроспективно оценивается сравнительный риск развития тех или иных побочных эффектов.

Алгоритм дифференцированного подхода к выбору НПВП в зависимости от фонового сердечно-сосудистого

риска представлен в отечественных клинических рекомендациях «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов» (рис. 7).

На сегодняшний день, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наименьший риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается при лечении целекоксибом. Пациенты, принимающие любые НПВП, включая напроксен, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с теми, кто не принимает препараты данной группы. Однако этот риск при применении целекоксиба ниже, чем при использовании мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба [24, 25].

Применение простых рекомендаций, которые перечислены выше, должно минимизировать риски развития осложнений на фоне приема НПВП и сделать лечение эффективным и максимально безопасным. Применение целекоксиба является оправданным выбором: при схожей сердечно-сосудистой безопасности он существенно реже, чем н-НПВП, вызывает другие осложнения (особенно желудочно-кишечные). По мнению российских экспертов — авторов клинических рекомендаций, преимущество применения целекоксиба перевешивает потенциальные риски, а его сердечно-сосудистая безопасность не отличается от таковой при приеме н-НПВП [3].

На сегодняшний день целекоксиб рассматривается как стандарт безопасности терапии НПВП в отношении осложнений со стороны как ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. Целекоксиб представляется более безопасным препаратом для лечения пациентов с АГ и сердечной недостаточностью, а комбинация целекоксиба и аспирина позволяет использовать его даже у больных с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых катастроф [3].

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gutthann S.P., Garcia Rodriguez L.A., Raiford D.S. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8(1):18–24.
- Straube S., Tramer M.R., Moore R.A. et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol* 2009;9:41.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;40–1.
- Mallen S.R., Essex M.N., Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):1359–66.
- Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996;384:644–8.
- COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103420.htm>
- Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117(2):100–6.
- Ibanez L., Vidal X., Vendrell L. et al. Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(2):235–42.
- Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthr Rheum* 1998;41(9):1591–602.
- Geis G.S., Hubbard R., Callison D. et al. Safety and efficacy of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41(Suppl 9):S364.
- Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520–8.
- Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008;372(9651):1756–64.
- Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valde-

- coxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352(11):1081–91.
14. White W.B., Strand V., Roberts R. et al. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus non-steroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004;11(4):244–50.
15. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071–80.
16. Arber N., Eagle C.J., Spicak J. et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–95.
17. ADAPT Research Group. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68(21):1800–8.
18. Graham D.J., Campen D., Hui R. et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9458):475–81.
19. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Int Med* 1993;153(4):477–84.
20. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Int Med* 1994;121(4):289–300.
21. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247–55.
22. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2005;165(2):161–8.
23. Cannon C.P., Curtis S.P., Fitzgerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368(9549):1771–81.
24. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:1633–44.
25. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55(12):1731–8.

СИНДРОМ ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ

А.В. Сергеев, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева, Е.В. Снопкова

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ, кафедра нервных болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москвы

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ, Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome) — общий термин, применяющийся для описания патологических состояний со схожей нейровизуализационной картиной, которая характеризуется остро возникающей интенсивной головной болью и обратимой сегментарной (мультифокальной) констрикцией церебральных артерий. Наряду с вопросами терминологии в статье рассматриваются генетические и клинические особенности, факторы риска, дифференциальный диагноз, осложнения и прогноз СОЦВ. Обсуждаются патогенетические механизмы этого состояния и возможные подходы к терапии.

Ключевые слова: синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ), громоподобная головная боль, церебральная вазоконстрикция, блокаторы кальциевых каналов.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева grtabeeva@gmail.com

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome

A.V. Sergeev, V.V. Osipova, G.R. Tabeeva, E.V. Snopkova

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Science Research center, I.M. Sechenov First State Medical University Ministry of Health of Russia, Moscow

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RSVS) is a general term used for pathological conditions that are characterized by the sudden onset of a thunderclap headache, reversible segmental (multifocal) constriction of cerebral arteries and neuroimaging features. Along with terminology issues, the article reports genetic and clinical features, risk factors, differential diagnosis, complications and prognoses of RSVS. The pathogenetic mechanisms of this pathological condition and possible approaches to therapy are discussed.

Key words: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RSVS), thunderclap headache, cerebral vasoconstriction, calcium channel blocker.
Contacts: Guzyal Rafkhatovna Tabeeva grtabeeva@gmail.com

Определение и история вопроса. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ, Reversible Cerebral Vasoconstrictive Syndrome) — общий термин, использующийся для описания различных патологических состояний со схожей клинической и ангиографической картиной. В литературе этот синдром также известен под названиями: «синдром Колла—Флеминга», «громоподобная головная боль (ГрГБ) с церебральным вазоспазмом», «доброкачественная ангиопатия ЦНС», «послеродовая ангиопатия», «мигренозный ангиит, или вазоспазм», «медикаментозно-индуцированный церебральный артериит, или ангиопатия» [1–7]. Подобное многообразие определений для одного симптомокомплекса было связано с неоднородностью клинических описаний СОЦВ разными специалистами: неврологами, ревматологами, специалистами по сосудистой патологии головного мозга и головной боли (цефалологами), акушерами-гинекологами. С 2007 г. в литературе используется общий термин «СОЦВ», предложенный L.N. Calabrese и соавт. [8].

Несмотря на достаточное число описаний СОЦВ в клинической практике и наличие установленных клинико-радиологических диагностических критериев, этот синдром по-прежнему диагностируют крайне редко или с опозданием, что подчас способствует развитию разнообразных осложнений и инвалидизации пациентов [9].

Эпидемиология. СОЦВ достоверно чаще встречается у женщин. По данным разных исследований, гендерное соотношение (ж:м) колеблется от 1,8:1 [10] и 4,3:1 в европейской и североамериканской популяциях [11] до 10,2:1 в китайской популяции [10–12]; средний возраст пациентов составляет 40–50 лет [10–12]. Для мужчин характерен более ранний дебют СОЦВ (примерно в 30 лет), для женщин — более поздний (около 50 лет) [10]. На основании указанных эпи-

демиологических различий выдвинута гипотеза, согласно которой женщины имеют большую предрасположенность к нарушению регуляции тонуса церебральных сосудов и развитию СОЦВ [13]. В литературе имеются единичные описания СОЦВ в детском и подростковом возрасте [14, 15].

Генетика. Обсуждается вопрос о неодинаковой предрасположенности к СОЦВ в различных этнических группах [13]. Результаты генетического анализа полиморфизма нейротрофического фактора мозга (BDNF) Val66Met у пациентов с СОЦВ показали, что носители Val аллеля (Val66Met) имеют большую предрасположенность к развитию тяжелой вазоконстрикции по сравнению с Met гомозиготами. При этом встречаемость Met гомозигот достоверно ниже в европейской и африканской популяциях и значимо выше в азиатской, что может частично объяснять различия данных, полученных при изучении СОЦВ в Европе, Америке и Азии [16]. По результатам клинико-эпидемиологических исследований, частота тяжелых форм СОЦВ с развитием очагового неврологического дефицита достоверно выше в европейских и североамериканских странах [17]. Поскольку наличие одной мутации в гене *BDNF* не может объяснить всех возможных патогенетических механизмов развития СОЦВ, генетическая гипотеза требует дальнейшего подтверждения в сравнительных мультицентровых исследованиях.

Краткое описание синдрома. Первым облигатным клиническим проявлением СОЦВ является остро возникающая чрезвычайно сильная головная боль, которая нарастает до максимальной интенсивности в течение 1 мин и описывается пациентами как «удар грома» (ГрГБ). Боль может сопровождаться или не сопровождаться очаговой неврологической симптоматикой и судорожным синдромом. Второй обязательный признак СОЦВ — наличие радиологиче-

Таблица 1. Первичный СОЦВ: возможные причины и клинические диагнозы

Возможные причины	Возможные кодировки/диагнозы
Физическая активность	Первичная головная боль, связанная с физической активностью
Сексуальная активность	Первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью
Кашель	Первичная кашлевая головная боль
Термические воздействия (холод, тепло)	Головная боль, связанная с приемом горячей ванны Головная боль, связанная с воздействием холода

Таблица 2. Вторичный СОЦВ: возможные причины и клинические диагнозы

Возможные причины	Возможные диагнозы
Воздействие вазоактивных субстанций: • наркотические вещества (канабис, кокаин, экстази, амфетамины, ЛСД) • эрготы (эрготамин тартрат, метергин, метилэрготамин, лизурид, бромокриптин) • симпатомиметики (эфедрин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, изометоптен, препараты для похудения, назальные спреи) • серотонинергические препараты (триптаны, СИОЗ) • иммуносупрессоры (циклофосфамид, интерферон α , такролим) • другие вещества (никотиновый пластырь, женьшень, солодка, индометацин, оральные гормональные контрацептивы, злоупотребление алкоголем/запой, эритропоэтин, внутривенное введение иммуноглобулинов, массивная трансфузия крови)	Химически (лекарственно) индуцированный СОЦВ
Беременность и послеродовой период	Эклампсия, преэклампсия, послеродовая ангиопатия (не связанная с применением вазоактивных препаратов)
Патология экстра- или интракраниальных сосудов или манипуляции на них	Артериальная диссекция, аортальная диссекция, неразрывавшаяся интракраниальная аневризма, фибромышечная дисплазия, каротидная эндалтерэктомия
Другие интракраниальные заболевания или манипуляции	Интракраниальная гипотензия, внутримозговое кровоизлияние, спинальная субдуральная гематома, черепно-мозговая травма, нейрохирургические вмешательства
Опухоли, секретирующие катехоламины	Феохромоцитома, бронхиальная карциноидная опухоль, гломусные опухоли
Другие факторы	Гиперкальциемия, системная красная волчанка, порфирия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, высокогорные восхождения, автономная дизрефлексия

ской картины *обратимой сегментарной или мультифокальной вазоконстрикции церебральных артерий*, а также изменение скорости кровотока, соответствующее очагам вазоконстрикции. Необходимо отметить, что новые диагностические критерии СОЦВ, которые будут приведены ниже, пока не включены в классификации цереброваскулярных заболеваний и головных болей [8].

ГрГБ – первое и практически облигатное начальное проявление СОЦВ, причем от 82 до 100% пациентов испытывают повторные эпизоды ГрГБ [10, 12, 18]. Она может быть одним из первых симптомов таких серьезных сосудистых нарушений, как субарахноидальное кровоизлияние (САК) на фоне разрыва аневризмы, ишемический или геморрагический инсульт, артериальная диссекция и др. В этом случае ГрГБ следует рассматривать как симптоматическую, или *вторичную*. Наконец, первичная ГрГБ может появляться однократно или повторно у практически здоровых лиц при воздействии ряда провоцирующих факторов и не сопровождается серьезными последствиями.

Во всех случаях, когда у пациента внезапно возникает стремительно нарастающая по интенсивности головная боль, необходимо провести тщательное обследование для уточнения ее возможных причин. Только если диагностический поиск не выявил патологии, т. е. объективной причины цефалгии, ГрГБ считается доброкачественной (первичной). В соответствии с Международной классификацией головных болей 2-го пересмотра (МКГБ II, 2004) *первичная ГрГБ* относится к разделу «Другие первичные ГБ», ее диагностические критерии приведены ниже [19, 20].

Диагностические критерии ГрГБ:

- А. Сильная головная боль, отвечающая критериям Б и В.
- Б. Наличие следующих двух характеристик:
 - 1) внезапное начало головной боли с достижением максимальной интенсивности менее чем за 1 мин;
 - 2) продолжительность от 1 ч до 10 дней.
- В. Отсутствие повторных регулярных приступов в течение нескольких недель или месяцев.
- Г. Не является симптомом другого заболевания.

Таким образом, ГрГБ может иметь тройкий характер: 1) вторичная ГрГБ как проявление тяжелой сосудистой патологии; 2) вторичная ГрГБ как проявление СОЦВ (в этом случае в течение 1–2 нед у пациента отмечаются многократные повторные приступы ГрГБ, выявляется мультифокальная вазоконстрикция и отсутствуют данные в пользу других сосудистых причин цефалгии [13]; 3) первичная ГрГБ.

Очевидно, что в зависимости от рассмотренных выше механизмов возникновения ГрГБ СОЦВ также может иметь как первичный, так и вторичный характер.

Первичный СОЦВ. В последнее время установлено, что первичный СОЦВ, начальным симптомом которого является ГрГБ, встречается значительно чаще, чем предполагалось ранее [9]. В настоящее время под первичным СОЦВ понимают идиопатический синдром, развитие которого не связано с церебральной и соматической патологией, хирургическими вмешательствами или приемом вазоактивных субстанций [8, 10, 21, 22].

Согласно данным эпидемиологических исследований, частота первичной формы заболевания среди всех случаев СОЦВ резко колеблется: от 100% [12], хотя анализ не включал пациенток в послеродовом периоде, до 37% [10] и 25% [11]. Столь противоречивые данные, скорее всего, обусловлены трудностями диагностики СОЦВ.

К наиболее частым триггерам первичного СОЦВ, которые выявляются более чем у 80% пациентов, относятся факторы, схожие по механизму с пробой Вальсальвы (интенсивная физическая нагрузка, дефекация, сексуальная активность, кашель), а кроме того, воздействие тепла или холода (горячая ванна, сауна, холодный душ) и значительное эмоциональное напряжение; у одного пациента может отмечаться сочетание нескольких триггеров [10, 13, 23]. Возможные триггеры и диагнозы первичного СОЦВ приведены в табл. 1.

Вторичный СОЦВ. Более чем в 60% случаев СОЦВ имеет симптоматический характер [10]. Возможные причины вторичного СОЦВ и диагнозы, которые могут быть поставлены при этом состоянии, приведены в табл. 2.

Наиболее частой причиной вторичного СОЦВ является прием вазоактивных препаратов. Поэтому, возможно, правомочен термин «медикаментозно-индуцированный СОЦВ». По данным двух крупнейших независимых проспективных исследований, европейского [10] и североамериканского [18], около половины всех случаев вторичного СОЦВ связаны с приемом вазоактивных субстанций. Наиболее часто это наркотические средства (марихуана, экстази, кокаин или амфетамины), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также сосудосуживающие препараты в форме назальных спреев и средства для похудения [24–26]. Описаны случаи СОЦВ у женщин в возрасте 50 лет на фоне приема антидепрессантов из группы СИОЗС [13].

В 2007 г. А. Ducros и соавт. [10] выявили два новых триггера СОЦВ: похмельный синдром после избыточного приема алкоголя, в том числе однократного с сочетанным употреблением марихуаны (или без него), а также применение интерферона α . Кроме того, развитие вазоконстрикции возможно при использовании иммуносупрессоров и цитотоксических средств, поэтому при появлении внезапной интенсивной головной боли на фоне терапии этими препаратами необходимо исключить СОЦВ [10, 13].

Второе место (9%) среди причин вторичного СОЦВ занимает ангиопатия раннего послеродового периода [27, 28].

Патология экстра- или интракраниальных сосудов также является одним из возможных провоцирующих факторов СОЦВ. Среди причин этой группы особого внимания заслуживает расслоение (диссекция) церебральных артерий. Хотя выдвинуто предположение о коморбидности СОЦВ и диссекции экстра- и интракраниальных сосудов [29], остается неясным, имеется ли между этими состояниями причинная связь или их можно рассматривать как проявления врожденной артериопатии [13].

Клиническая картина. Несмотря на различную этиологию, клинические характеристики первичного и вторичного СОЦВ в целом идентичны. Как уже говорилось, его основное клиническое проявление – повторяющиеся в течение нескольких дней или 1–2 нед эпизоды ГрГБ. В то же время есть единичные наблюдения пациентов с атипичным началом СОЦВ и постепенным отсроченным нарастанием головной боли [22, 30].

В случае развития ГрГБ пациенты, имеющие в анамнезе мигрень или кластерную головную боль, хорошо дифференцируют эти типы цефалгии, отмечая необычность, внезапность и молниеносное нарастание интенсивности боли [19, 22, 31, 32].

По данным А. Ducros и соавт. [10], у 21% пациентов развивается очаговая неврологическая симптоматика, а у 5% – судорожный синдром. При этом частота очагового неврологического дефицита в общей популяции пациентов с СОЦВ по-прежнему не определена: результаты зависят от выборки пациентов и дизайна исследования. Данные о частоте неврологических нарушений, полученные в различных медицинских подразделениях, существенно различаются. Например, частота очагового неврологического дефицита и судорожного синдрома при СОЦВ, по данным центра инсульта, составляет 63 и 21%, а по данным центра головной боли – 9 и 0% соответственно [9, 10]. Стойкий неврологический дефицит как исход СОЦВ отмечен в 3–9% случаев, по данным проспективных исследований, и в 9–29% случаев при ретроспективном анализе [10, 18]. Показано, что более чем у 30% пациентов с СОЦВ наблюдается повышение уровня АД >160/100 мм рт. ст. [18].

Диагноз. Первый и важнейший диагностический постулат: *при возникновении у пациента однократного или повторных эпизодов ГрГБ следует в первую очередь исключить ее симптоматический характер, т. е. дебют серьезной патологии (САК, диссекцию артерий, геморрагический или ишемический инсульт и др.) и провести тщательное клиническое и инструментальное (нейровизуализационное) обследование* [10, 33, 34].

Второе положение: если тщательное клиническое и повторное – в течение 2 нед после появления ГрГБ (обязательно для диагностики СОЦВ) – нейровизуализационное и ангиографическое обследование не выявляет признаков органического повреждения головного мозга (см. табл. 2), вероятно, ГрГБ имеет первичную (доброкачественную) природу.

Большое значение имеют тщательный расспрос пациента, сбор анамнеза и объективный осмотр. Диагностической ценностью обладают сведения о возможных триггерах ГрГБ (сильный кашель, смех, сексуальная нагрузка, послеродовой период и др.), предшествующем приеме лекарственных препаратов, алкоголя, наркотиков, интоксикации, а также выявление признаков неврологического дефицита или судорожных проявлений.

Как уже упоминалось, типичным признаком как первичного, так и вторичного СОЦВ является *сегментарная или мультифокальная вазоконстрикция церебраль-*

ных артерий. Поэтому для диагностики причин ГрГБ в первую очередь используют нейровизуализационные методы — магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, включая МР-ангиографию (МРА) и венографию (МРВ). При МРА мультифокальная вазоконстрикция имеет вид «связки сосисок» или «четок» [8]. Высокая чувствительность и специфичность делают МРА «золотым стандартом» диагностики СОЦВ.

При диагностике СОЦВ могут возникнуть объективные трудности. Во-первых, при проведении МРА на ранних стадиях СОЦВ вазоконстрикция может не выявляться. Во-вторых, даже при сохранении феномена вазоконстрикции после завершения эпизодов ГрГБ (нейровизуализационная картина СОЦВ сохраняется до 12 нед, и сосудистый тонус нормализуется только после истечения этого времени [8, 10, 18]) для повышения вероятности ее обнаружения целесообразны повторные ангиографические исследования, что в большинстве случаев нереально. Поэтому, по данным S.P. Chen и соавт. [12], вероятность выявления СОЦВ выше у пациентов с неоднократно возникающими в течение 1–2 нед атаками ГрГБ и повторными МРА-исследованиями [12, 13]. В-третьих, не все инструментальные методы обладают достаточной чувствительностью для выявления вазоспазма в дистальных отделах артерий, особенно при однократном исследовании. Таким образом, МРА-исследование в динамике значительно повышает вероятность диагностики типичной для СОЦВ нейровизуализационной картины.

В 2007 г. на основании накопленных клинических и нейровизуализационных данных группа исследователей под руководством Л.Н. Calabrese [8] сформулировала **диагностические критерии СОЦВ**:

А. Мультифокальная сегментарная вазоконстрикция церебральных артерий, доказанная с помощью одного из следующих методов: трансфеморальная ангиография, компьютерно-томографическая ангиография — КТ-ангиография, МРА (картина «четок» или «связки сосисок»).

- Б. Отсутствие данных, указывающих на аневризматическое САК.
- В. Нормальные показатели анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).
- Г. Внезапная интенсивная головная боль, соответствующая критериям ГрГБ с дополнительными неврологическими симптомами или без них.
- Д. Обратимость ангиографических изменений в течение 12 нед.

Одним из диагностических критериев СОЦВ являются нормальные показатели ЦСЖ (критерий В), что предполагает проведение исследования ликвора у всех пациентов с подозрением на этот синдром. Однако данные проведенных за последние 4 года исследований показывают, что при наличии у пациента двух основных диагностических признаков СОЦВ (повторяющиеся эпизоды ГрГБ и картина мультифокальной сегментарной вазоконстрикции при МРА) и отсутствии ригидности шейных мышц исследование ЦСЖ нецелесообразно [10]. Следовательно, лабораторный анализ ЦСЖ проводится у пациентов с единичными или повторными эпизодами ГрГБ только при наличии клинических симптомов, указывающих на возможное наличие САК или инфекционного заболевания ЦНС. Однако предложенные диагностические критерии требуют совершенствования.

Дифференциальная диагностика. Поскольку клиническая картина СОЦВ (в первую очередь характерная ГрГБ) в

значительной степени идентична симптомам некоторых острых сосудистых нарушений (САК, геморрагический и ишемический инсульт, артериальная диссекция, первичный ангиит ЦНС, синдром задней обратимой энцефалопатии и др.), возникает необходимость в дифференциальной диагностике этих состояний, для которых феномен мультифокальной вазоконстрикции нехарактерен. Поэтому необходимо обсуждать два типа взаимосвязи СОЦВ с перечисленными цереброваскулярными нарушениями: во-первых, эти нарушения могут иметь первичную природу, т. е. не связаны с СОЦВ. Во-вторых, некоторые из перечисленных острых сосудистых нарушений (кортикальные САК — кСАК, геморрагический и ишемический инсульт) могут быть осложнениями СОЦВ.

Для дифференциальной диагностики рекомендуется использовать МРТ головного мозга, включая МРА и МРВ. Рекомендуется использовать МР-изображения в T1-, T2-, T2*- и диффузно-взвешенном режимах с анализом коэффициента диффузии [8, 10, 13, 35]. При наличии ГрГБ и клинико-лабораторных признаков, указывающих на возможное наличие САК, инфекционного заболевания ЦНС, проводят люмбальную пункцию.

Использование классической рентгеноконтрастной ангиографии или КТ-ангиографии показано только при возникновении диагностических трудностей. Данная рекомендация связана в первую очередь с риском развития осложнений и ограничениями для частого повторного проведения рентгеноконтрастных исследований [35].

Основные трудности вызывает дифференциальная диагностика СОЦВ и первичного ангиита ЦНС. Поскольку при обоих состояниях в процесс вазоконстрикции вовлекаются мелкие и крупные церебральные сосуды, данные МР-исследований могут быть схожими. Диагностика в этом случае базируется на клинических особенностях ГрГБ: для первичного ангиита ЦНС характерны однократный эпизод ГрГБ и нарушение сознания (сопор/кома); повторные ГрГБ никогда не отмечаются [11, 12, 36]. Для СОЦВ нетипично изменение сознания. N.J. Scolding и соавт. [37] выделяют **три основные группы клинических симптомов первичного ангиита ЦНС**:

1. Острая или подострая энцефалопатия, которая без терапии может прогрессировать в кому.
2. Клиническая картина ремиттирующей рассеянной неврологической симптоматики, схожей с рассеянным склерозом (РС), в сочетании с симптомами, не характерными для РС: тяжелой персистирующей головной болью и судорожным синдромом.
3. Синдромокомплекс, указывающий на быстро прогрессирующее объемное образование головного мозга: тяжелая головная боль, фокальный неврологический дефицит.

Представляют интерес сообщения о сочетании СОЦВ с синдромом задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) [38–41]. СЗОЭ характеризуется обратимым повреждением белого вещества преимущественно задних отделов головного мозга по результатам МР-исследований. Точный патогенез этого состояния не известен, однако в качестве одного из возможных механизмов его развития рассматривается вазогенный отек головного мозга, связанный со срывом регуляции тонуса мелких сосудов и как следствие — нарушением гематоэнцефалического барьера [39, 40]. Нередко СЗОЭ развивается на фоне тяжелой артериальной гипертензии.

При подозрении на расслоение шейных артерий показана МРА на шейном уровне. Для мониторинга гемодинамических изменений и своевременного выявления предикторов ишемических осложнений у пациентов с СОЦВ большинство исследователей рекомендуют использовать дуплексное сканирование сосудов головного мозга [13]. При этом данный метод не рекомендуется для дифференциальной диагностики, так как, по мнению большинства исследователей [10], центростремительный характер распространения вазоконстрикции недостаточно специфичен для СОЦВ и отмечается не у всех пациентов.

Патогенез СОЦВ. В настоящее время полного понимания природы СОЦВ нет; механизмы развития синдрома гетерогенны. Предполагают, что механизмы вазоспазма при первичном СОЦВ, возникающем на фоне перечисленных выше провоцирующих факторов (кашель, натуживание, сексуальная нагрузка и т. д.), заключаются в первую очередь в повышении венозного, артериального и/или внутричерепного давления, а также в дисфункции венозных клапанов внутренней яремной вены.

По мнению большинства исследователей, основное значение в развитии повторных эпизодов СОЦВ имеет нарушение регуляции тонуса церебральных сосудов [13]. Полагают, что возникающее под воздействием различных триггеров острое нарушение центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса приводит, с одной стороны, к сегментарной вазоконстрикции, а с другой — к вазодилатации мелких сосудов. Считается, что основной симптом СОЦВ — ГрГБ — является результатом внезапного растяжения стенки сосуда в начальной стадии СОЦВ [10, 13, 22]. Следует отметить, что при гистологических исследованиях не выявлено морфологических изменений, связанных с вазоспазмом при СОЦВ.

По одной из ведущих гипотез, в основе предрасположенности к повторным эпизодам СОЦВ лежит нарушение симпатической иннервации церебральных сосудов, возможно, детерминированное генетически [13]. В недавнем исследовании показана достоверная взаимосвязь между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и развитием вазоспазма у пациентов с СОЦВ [17]. На основании экспериментальных моделей предложено несколько механизмов влияния *BDNF* на тонус церебральных сосудов: участие в периваскулярном воспалении и вазоконстрикции через стимуляцию симпатической иннервации, нарушение регуляции активности нейротропного фактора роста, участие в регуляции активности нейротропного фактора роста, участие в регуляции активности нейротропного фактора роста. Указанные механизмы позволяют говорить об эндотелиальной дисфункции как характерном феномене при СОЦВ.

Таким образом, ведущую роль в патофизиологии СОЦВ, вероятно, играет генетически детерминированная эндотелиальная дисфункция, обусловленная симпатической гиперактивностью и вторично формирующимся оксидативным стрессом [42].

Кроме того, клинические и экспериментальные данные указывают на определенную роль в развитии СОЦВ таких факторов, как повышенное артериальное давление (артериальная гипертензия, гипертонический криз), а также триггеров, активизирующих симпатическую систему (симпатомиметики, феохромоцитомы). Некоторые исследователи предполагают участие в развитии вазоконстрикции иммунологических и биохимических факторов (простагландины, оксид азота, вазоактивный интерстициальный пептид). Хотя роль перечисленных факторов считает-

ся доказанной при САК, прямого подтверждения их включения при СОЦВ не получено.

Исследования S.P. Chen и соавт. [12] позволяют обсуждать возможную общность патогенеза СОЦВ и состояний, имеющих сходную клиническую картину, таких как СЗОЭ, послеродовая ангиопатия и эклампсия. При всех этих состояниях доказана роль эндотелиальной дисфункции и нарушения симпатической регуляции в прогрессировании вазоспазма с дальнейшим увеличением периферического сопротивления и усилением патологических изменений по механизму обратной связи [43, 44]. Недавно полученные данные подтверждают эту гипотезу: выраженная вазоконстрикция в М1-сегменте средней мозговой артерии и Р2-сегменте задней мозговой артерии была тесно связана с высоким риском развития СЗОЭ и ишемического инсульта у пациентов с СОЦВ [13].

Как уже упоминалось, одним из видов вторичного СОЦВ является послеродовая ангиопатия, которая имеет схожие с эклампсией клинические, лабораторные и ангиографические характеристики. Установлена ассоциация между плацентарным фактором роста (PIGF), рецепторами PIGF (sFlt-1) и эндоглиновым рецептором TGF- β 1 и развитием эклампсии [43–46]. A.V. Singhal и R.A. Bernstein [28] предполагают нарушение баланса антиангиогенных и проангиогенных факторов при развитии послеродовой ангиопатии и эклампсии. Перечисленные нарушения обнаруживаются только во время беременности.

Осложнения и исходы. Как уже упоминалось, множественное сужение сосудов при первичном СОЦВ может неоднократно повторяться под влиянием различных триггеров и в большинстве случаев является полностью обратимым, не сопровождается осложнениями.

Вторичный СОЦВ, напротив, не всегда имеет доброкачественное течение. Среди возможных осложнений СОЦВ наиболее часто отмечаются: отек мозга (38%), транзиторные ишемические атаки (ТИА, до 16%), СЗОЭ (9–14%), ишемический инсульт (4–54%), кСАК (до 34%), внутримозговое кровоизлияние (20%) и субдуральная гематома (2%) [10, 18]. Факторами риска развития СЗОЭ и ишемического инсульта при СОЦВ являются: увеличение средней скорости кровотока в средней мозговой артерии >120 м/с и индекса Линдегарда >3 [13]. Предикторами развития геморрагических осложнений считаются женский пол и наличие в анамнезе мигрени.

При развитии таких осложнений СОЦВ, как кСАК, ишемический инсульт, паренхиматозное кровоизлияние, зона поражения соответствует сосудистому бассейну [10]. Крайне редко описываются внутримозговые кровоизлияния, выходящие за пределы одного сосудистого бассейна. Развитие осложнений СОЦВ может наступать после периода ГрГБ. кСАК как осложнение СОЦВ развиваются вследствие длительного пропитывания и микронадрывов оболочки сосуда, как правило, они мелкие, охватывают несколько корковых борозд и сопровождаются диспропорционально распространенной короткосегментарной зоной вазоконстрикции [10]. Важно учитывать эти особенности при дифференциальной диагностике с аневризматическим САК (аСАК). При аСАК вазоспазм имеет длинно-сегментарный характер, четкую связь с сосудистым бассейном и местом кровотока. Линейный, змеевидный или точечный гиперинтенсивный сигнал во FLAIR-режиме МРТ от дистальных отделов сосудов специфичен для кСАК при СОЦВ. Подобный дистальный гиперинтенсивный сигнал отмечался у

22% пациентов в исследовании S.P. Chen и соавт. [13] и более чем в 70% случаев, по данным A.V. Singhal и соавт. [18].

Терапевтические стратегии при СОЦВ. СОЦВ – неотложное состояние, требующее обязательной госпитализации. Как уже упоминалось, при подозрении на СОЦВ (т. е. при возникновении эпизода ГрГБ) с целью установления его первичной или вторичной природы выполняют весь спектр диагностических манипуляций, включая МРТ головного мозга, МРА, МРВ, транскраниальную доплерографию, люмбальную пункцию (при наличии показаний). Необходимо проанализировать триггеры и возможные причины вторичного СОЦВ и провести их коррекцию. Диагноз «первичный СОЦВ» устанавливают только после исключения вторичной природы синдрома.

Доказательная база, касающаяся фармакотерапии СОЦВ, ограничена. Препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов (нимодипин). По данным открытых клинических исследований, нимодипин эффективно купирует головную боль при СОЦВ в 64–83% случаев и достоверно улучшает исход заболевания [10, 13, 47]. При вазоконстрикции легкой и средней степени тяжести показан нимодипин *per os* (30–60 мг каждые 4 ч), при тяжелом вазоспазме – парентеральное введение нимодипина (0,5–2 мг/ч) [13, 48, 49].

Эффективность терапии оценивают по положительной динамике клинических проявлений (купирование головной боли) и данных инструментальных (ангиографические, ультразвуковые) методов (тяжесть, прогрессирование вазоконстрикции, развитие осложнений) [10, 13, 18]. В единичных наблюдениях показана эффективность других блокаторов кальциевых каналов (никардипина и верапамила), а также парентерального применения простаглицина и серно-кислой магнезии [10, 13, 50]. При рефрактерном к терапии СОЦВ со значительной степенью вазоспазма рекомендо-

уется интраартериальное введение нимодипина, верапамила или ингибитора фосфодиэстеразы милринона. При этом следует помнить о риске реперфузионных осложнений [51, 52]. Учитывая, что осложнения при СОЦВ могут развиваться после купирования ГрГБ, рекомендуется использование нимодипина до момента полного или почти полного регресса вазоспазма по данным МРА [13]. Для уточнения эффективности и безопасности применения блокаторов кальциевых каналов при СОЦВ необходимы дальнейшие рандомизированные плацебоконтролируемые исследования.

Показано, что применение глюкокортикоидов ухудшает прогноз при СОЦВ, поэтому их не назначают при этой патологии [10, 13].

Заключение. Проведенные за последние 5 лет многоцентровые клинико-эпидемиологические исследования убедительно доказали широкое распространение СОЦВ в неврологической практике; установлено, что этот синдром может иметь как первичную, так и вторичную природу. В связи с необходимостью выявления возможной вторичной причины СОЦВ и риском серьезных осложнений большое значение имеют своевременная диагностика и патогенетическая терапия этого состояния. В то же время СОЦВ по-прежнему диагностируется редко или с опозданием, что может способствовать развитию серьезных осложнений.

Для своевременной диагностики и эффективной терапии СОЦВ в клинической практике необходимо совершенствование и уточнение: 1) критериев и алгоритма диагностики синдрома; 2) патогенетических механизмов и провоцирующих факторов, в том числе генетических, первичного и вторичного СОЦВ; 3) патогенетической связи и дифференциальной диагностики синдрома с другими сосудистыми нарушениями, проявляющимися вазоконстрикцией (первичный ангиит ЦНС, СЗОЭ); 4) эффективных подходов к своевременной патогенетической терапии СОЦВ.

ЛИТЕРАТУРА

- Bogousslavsky J., Despland P.A., Regli F. et al. Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds. *Eur Neurol* 1989;29(2):102–5.
- Calabrese L.H., Gragg L.A., Furlan A.J. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheum* 1993;20(12):2046–50.
- Call G.K., Fleming M.C., Sealfon S. et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988;19(9):1159–70.
- Chen S.P., Fuh J.L., Lirng J.F. et al. Is vasospasm requisite for posterior leukoencephalopathy in patients with primary thunderclap headaches? *Cephalalgia* 2006;26(5):530–6.
- Dodick D.W., Brown R.D. Jr, Britton J.W. et al. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm. *Cephalalgia* 1999;19(2):118–23.
- Dodick D.W., Eross E.J. A not so uncommon cause of thunderclap headache. *Headache* 2002;42(6):555.
- Jackson M., Lennox G., Jaspan T. et al. Migraine angiitis precipitated by sex headache and leading to watershed infarction. *Cephalalgia* 1993;13(6):427–30.
- Calabrese L.H., Dodick D.W., Schwedt T.J. et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Int Med* 2007;146(1):34–44.
- Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency. *Ther Adv Neurol Dis* 2010;3(3):161–71.
- Ducros A., Boukobza M., Porcher R. et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130(Pt 12):3091–101.
- Hajj-Ali R.A., Furlan A., Abou-Chebel A. et al. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. *Arthr Rheum* 2002;47:662–9.
- Chen S.P., Fuh J.L., Lirng J.F. et al. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006;67:2164–9.
- Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Exp Rev Neurother* 2011;11(9):1265–76.
- Kirton A., Diggle J., Hu W. et al. A pediatric case of reversible segmental cerebral vasoconstriction. *Can J Neurol Sci* 2006;33(2):250–3.
- Liu H.Y., Fuh J.L., Lirng J.F. et al. Three paediatric patients with reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Cephalalgia* 2010;30(3):354–9.
- Petryshen T.L., Sabeti P.C., Aldinger K.A. et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry* 2010;15(8):810–5.
- Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *PLoS One* 2011;6(3):e18024.
- Singhal A.B., Hajj-Ali R.A., Topcuoglu M.A. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011;68(8):1005–12.
- Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России. *Вестн сем мед* 2010;2: 8–18.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The

- International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9–160.
21. Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э., Сергеев А.В. и др. Обзор материалов 15-го конгресса Международного общества головной боли, Берлин, 22–26 июня 2011 г. Росс журн боли 2011;3–4(32–33):67–70.
 22. Schwedt T.J., Matharu M.S., Dodick D.W. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006;5:621–31.
 23. Liao Y.C., Fuh J.L., Lirng J.F. et al. Bathing headache: a variant of idiopathic thunderclap headache. *Cephalalgia* 2003;23(9):854–9.
 24. Bousser M.G., Good J., Kittner S.J. et al. Headache associated with vascular disorders. Wolff's headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 2001; 349–92.
 25. Kaye B.R., Fainstat M. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *JAMA* 1987;258(15):2104–6.
 26. Singhal A.B., Caviness V.S., Begleiter A.F. et al. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002;58(1):130–3.
 27. Fletcher J.J., Kramer A.H., Bleck T.P. et al. Overlapping features of eclampsia and postpartum angiopathy. *Neurocrit Care* 2009;11(2):199–209.
 28. Singhal A.B., Bernstein R.A. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocrit Care* 2005;3(1):91–7.
 29. Arnold M., Cumurciuc R., Stapf C. et al. Pain as the only symptom of cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1021–4.
 30. Valade D. Headache in the emergency room. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N.M. et al. (eds) *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;1133–8.
 31. Осипова В.В. Обзор материалов XIV конгресса Международного общества головной боли (Филадельфия, 10–13 сентября 2009 г.). *Росс журн боли* 2010;1(26):50–2.
 32. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;624.
 33. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Практическое рук-во. М.: ПАГРИ-Принт, 2007;60 с.
 34. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. Спр. рук-во для врачей. М.: Ремедиум 2000;150.
 35. Rosenbloom M.H., Singhal A.B. CT angiography and diffusion-perfusion MR imaging in a patient with ipsilateral reversible cerebral vasoconstriction after carotid endarterectomy. *Am J Neuroradiol* 2007;28:920–2.
 36. Salvarani C., Brown R.D. Jr, Calamia K.T. et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62(5):442–51.
 37. Scolding N.J., Joseph F., Kirby P.A. et al. Abeta-related angitis: primary angitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128(3):500–15.
 38. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Захаров В.В. и др. 6-й Международный конгресс «Инсульт». *Неврол журн* 2009;3:55–9.
 39. Скворцова В.И., Губский Л.В., Мельникова Е.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии. *Журн неврол и психиатр* 2010;5:104–9.
 40. Dodick D.W., Eross E.J., Drazkowski J.F. et al. Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy syndrome. *Cephalalgia* 2003;23:994–7.
 41. Hinchey J., Chaves C., Appignani B. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494–500.
 42. Chen S.P., Fuh J.L., Chung Y.T. et al. Oxidative stress in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a urine 8-iso-PGF2a study. *Cephalalgia* 2011;31(Suppl 1):35.
 43. Levine R.J., Lam C., Qian C. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992–1005.
 44. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672–83.
 45. Rana S., Karumanchi S.A., Levine R.J. et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension* 2007;50(1):137–42.
 46. Williams T.L., Lukovits T.G., Harris B.T. et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:67–77.
 47. Lu S.R., Liao Y.C., Fuh J.L. et al. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004;62(8):1414–6.
 48. Linn J., Fesl G., Ottomeyer C. et al. Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a diagnostic tool in select cases? *Cephalalgia* 2011;31(10):1074–81.
 49. Nowak D.A., Rodiek S.O., Henneken S. et al. Reversible segmental cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome): are calcium channel inhibitors a potential treatment option? *Cephalalgia* 2003;23:218–22.
 50. Grande P.O., Lundgren A., Bjartmarz H. et al. Segmental cerebral vasoconstriction: successful treatment of secondary cerebral ischaemia with intravenous prostacyclin. *Cephalalgia* 2010;30(7):890–5.
 51. Bouchard M., Verreault S., Gariépy J.L. et al. Intra-arterial milrinone for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache* 2009;49(1):142–5.
 52. Farid H., Tatum J.K., Wong C. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: treatment with combined intra-arterial verapamil infusion and intracranial angioplasty. *Am J Neuroradiol* 2011;DOI:10.3174.

ОСОБЕННОСТИ КАРДИАЛГИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Е.Ю. Майчук, О.Л. Гумина

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

В статье приведены данные о гендерных особенностях болевого синдрома, в частности факторах, обуславливающих различия в болевом восприятии у мужчин и женщин, включая физиологические, психологические и социальные аспекты. Обсуждаются особенности кардиального болевого синдрома у женщин, клинические критерии дифференциальной диагностики ишемических и функциональных кардиалгий с учетом характерного для женщин атипичного болевого синдрома.

Ключевые слова: кардиалгии, менопауза, гендерные различия боли, климактерическая миокардиодистрофия, ишемическая болезнь сердца, нейроциркуляторная дистония.

Контакты: Ольга Леонидовна Гумина olga.gumina@gmail.com

Peculiarities of heart pain in perimenopausal women

E. Y. Maichuk, O. L. Gumina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov Ministry of Health of Russia

The article reports recent data on gender differences in pain syndrome, including physiological, psychological and social differences of males and females that influence pain perception. We discussed the particularities of cardiac pain syndrome in women, clinical criteria of differential diagnosis between heart pain of ischemic and non-ischemic origin taking into account atypical symptoms that are more character for women.

Key words: heart pain, menopause, gender differences in pain, dishormonal cardiopathy, coronary heart disease, neurocirculatory asthenia.

Contacts: Olga Leonidovna Gumina olga.gumina@gmail.com

Боль — самая частая и сложная по субъективному восприятию жалоба пациентов [1, 2]. Значительная распространенность болевых синдромов во всем мире оборачивается существенными материальными, экономическими, социальными проблемами [1]. Значение боли, ее распространенность и многообразие форм так велики, что привели к созданию специализированных противоболевых центров и клиник для лечения пациентов с острыми и хроническими болевыми синдромами [1]. В 2010 г. Международная ассоциация по изучению боли (IASP), рассматривающая хроническую боль как самостоятельное заболевание, приняла декларацию, согласно которой право на противоболевую помощь признается одним из основополагающих прав человека, а в сентябре 2011 г. в резолюции Европейского парламента хроническая боль определена как социально значимая проблема [3].

О гендерных различиях в восприятии боли свидетельствует большое количество исследований [4–6]. В последние годы все больше авторов указывают на то, что женщины чаще, чем мужчины, жалуются на боль, более к ней чувствительны и чаще страдают болевыми синдромами, при этом боль у них более продолжительна [5, 7–9]. По данным литературы [10], насчитывается от 19 до 38 болевых синдромов, характерных для женщин. Однако причины и механизмы гендерных различий полностью не изучены, а порой и противоречивы [11]. Известно, что женщины чаще, чем мужчины, испытывают хроническую боль и обращаются по этому поводу за медицинской помощью [12]. Для женщин также характерно одномоментное наличие нескольких видов боли. Распространенность трех и более болевых синдромов была значительно выше среди женщин в возрасте до 65 лет [8]. Женщины более чувствительны к болевым стимулам, будь то болевые термические воздействия, давление или ишемизация [13]. Исследования последних десятилетий показали, что различия в восприятии боли мужчинами и женщинами связаны с биологиче-

скими, физиологическими [14, 15], а также психологическими [16] особенностями женского организма.

Половые различия в болевом восприятии продемонстрированы экспериментально и подтверждены современными методами нейровизуализации. Так, установлено, что при нанесении равных по силе толерантности болевых раздражений у женщин наблюдается более выраженное расширение зрачка по сравнению с мужчинами. Данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) продемонстрировали более значительную активизацию контралатеральной префронтальной коры, таламуса и островка у женщин при нанесении болевых раздражителей [9]. J. Zubieta и соавт. [15] установили, что при ПЭТ у мужчин и женщин после активизации мю-опиоидных рецепторов при сопоставимых уровнях интенсивности боли отмечался различный по выраженности ответ в ядрах головного мозга. При нанесении подпороговых раздражителей и воздействии болевых стимулов максимальной интенсивности наблюдались значительные различия в реакции медиальной префронтальной коры в зависимости от пола. У женщин в обоих случаях отмечалась более выраженная активизация в области медиальной префронтальной коры [17].

Причиной гендерных различий болевого восприятия могут являться более низкие уровни болевого порога и болевого восприятия у женщин [6, 18]. Различия в уровне болевого порога и восприятия могут быть обусловлены особенностями активизации антиноцицептивной системы у мужчин и женщин [9]. Показано, что синтез серотонина и эндогенных опиоидных пептидов в мозге у женщин ниже, чем у мужчин, что может являться причинной более обостренного восприятия ими боли. При этом введение экзогенных опиатов вызывает у женщин более выраженный анальгетический эффект [9]. R.W. Geag и соавт. [10, 19, 20] показали, что у женщин модуляция боли посредством каппа-опиоидных рецепторов более выражена, чем у мужчин. В 2005 г. J.S. Mogil и соавт. установили ранее неизвестные

гендер-зависимые генетические ассоциации, такие как ген рецептора меланокортина 1 (MC1R), который обуславливает развитие анальгетического ответа на введение агониста каппа-опиоидных рецепторов у самок мышей в отличие от самцов [11]. В экспериментальных работах показано, что активизация мю-рецепторов посредством введения их агониста в центральное серое вещество крыс вызывает более выраженный анальгетический эффект у самок [9].

На восприятие боли женщинами влияют уровень стероидных гормонов плазмы крови, репродуктивный статус. По данным одного из исследований, гендерные различия болевых синдромов в значительной степени зависят от концентрации половых гормонов. Например, существенное преобладание лиц женского пола среди пациентов с мигренью (18% против 6%, R.V. Lipton и соавт.) наблюдается после наступления половой зрелости. По данным J.D. Greenspan и соавт. [21], частота развития и тяжесть таких состояний, как мигрень и темпоромандибулярный синдром, меняются во время беременности и в послеродовом периоде.

Половые гормоны оказывают разностороннее влияние как на периферическую, так и на центральную нервную систему, в том числе и воздействуя на систему эндогенных опиоидов, дофаминергическую, серотонинергическую активность и другие звенья антиноцицептивной системы [11, 22]. По данным J. Zubieta и соавт. [15], при нанесении болевого стимула в области височно-нижнечелюстного сустава у мужчин наблюдалось повышение высвобождения эндорфинов, в то время как у женщин – угнетение этого процесса. Женщины также отмечали более интенсивную боль, что сопровождалось более ярко окрашенными негативными эмоциями.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что на восприятие, поддержание и усиление боли существенное влияние оказывают не только физиологические гендерные различия, но и психологические и социокультурные факторы [23]. В исследовании, проведенном в Германии (в университетах Отто-Фридриха, Бамберг и Филиппса, Марбург), оценивали изменение выражения лица у обследованных, не страдавших болевыми синдромами, в качестве ответа на болевую стимуляцию. Тоническая тепловая стимуляция проводилась в соответствии с индивидуальным порогом болевой чувствительности. Для оценки использовали систему кодирования лицевых движений (FACS). В качестве субъективной оценки применяли визуальную аналоговую шкалу. Несмотря на отсутствие достоверных различий в субъективных и объективных оценках у мужчин и женщин, при анализе взаимосвязи между этими показателями были выявлены статистически значимые корреляции, характерные только для женщин. По мнению авторов [4], подобные различия могут обуславливать более отчетливую невербальную реакцию на болевые раздражители у женщин по сравнению с мужчинами. Авторы отчасти объясняют полученные данные социокультурными различиями между полами и особенностями воспитания, которые закладываются в детском возрасте [5, 24]. Пол определяет различия в болевом поведении и болевом отчете при одинаковых болевых стимулах. Женщины могут быть перцептуально чувствительнее мужчин и, соответственно, с большей готовностью обнаруживать физиологические сигналы [13]. На формирование болевого синдрома также влияют различные роли мужчины и женщины в семье, социальная специализация и профессиональная деятельность, отношение к работе [8].

Роль психологических факторов в формировании, степени выраженности и продолжительности боли крайне велика. Это обусловлено тем, что в нейрональную сеть, активизируемую при болевых стимулах, входят и структуры головного мозга, участвующие в реализации когнитивных функций, мотиваций и эмоций. Большинство пациентов с хронической болью одновременно страдают от психопатологических расстройств, в основном от депрессии [3, 25, 26]. Распространенность депрессии у пациентов с хронической болью, по разным данным [3, 27, 28], колеблется от 10 до 100%. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что риск развития хронической боли возрастает у людей с большим количеством стрессовых событий в течение жизни и психических нарушений в детском и подростковом возрасте [3]. Более того, у пациентов с хронической болью и депрессией течение обоих заболеваний и прогноз гораздо менее благоприятны [29]. Присоединяющаяся к боли депрессия ухудшает переносимость боли, усиливает ее и способствует хронизации. Следует помнить, что психосоциальные факторы риска в развитии хронической боли являются наиболее статистически значимыми и потенциально модифицируемыми [3]. Взаимосвязь тревожности, депрессии и боли продемонстрирована во многих клинических и экспериментальных работах [3].

При кардиологических заболеваниях распространенность депрессии выше, чем при других соматических заболеваниях [30], ее встречаемость, по разным данным [31], достигает 18–60%. Кроме того, депрессивные расстройства (как большие, так и малые) сами по себе увеличивают риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от исходного наличия у пациентов кардиальной патологии.

Эпидемиологические исследования указывают на большую распространенность депрессивных расстройств среди женщин [32]. По данным канадских исследователей [33], при обследовании 131 535 пациентов распространенность депрессии у женщин была практически в 2 раза выше, чем у мужчин (9,1% против 5%). При этом у трети обследованных имела место хроническая боль, что также соотносилось с большей распространенностью у них депрессивных расстройств (11,3% против 5,3%). У женщин болевой синдром и депрессия были более выражены, нежели у мужчин, и существенно ограничивали их физические возможности. Доказано, что пик депрессивных расстройств у женщин наблюдается в период гормональной перестройки, сопровождающейся изменением уровня половых гормонов. Такие нарушения, в частности, характерны для постовариального и климактерического синдромов.

Таким образом, особенности восприятия женщинами феномена боли, значительная распространенность болевых синдромов в женской популяции, большая подверженность депрессивным расстройствам объясняют сохраняющийся на протяжении последних лет интерес к изучению болевых синдромов у женщин, в том числе и хронической боли.

В большом количестве исследований неоднократно подчеркивается, что для женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями характерен атипичный болевой синдром; это существенно затрудняет дифференциальную диагностику боли ишемического характера и так называемых функциональных кардиалгий, которые могут быть проявлением климактерического синдрома, нейроциркуляторной дистонии (НЦД) [34]. И хотя коронарогенные кардиалгии при ишемической болезни сердца (ИБС) изучены достаточно полно, включая дифференциально-диагности-

ческие критерии типичного болевого синдрома, электрофизиологические и биохимические маркеры ишемии миокарда, инвазивные и неинвазивные методики, позволяющие оценить степень поражения миокарда, проблема нетипичных для ИБС болей в области сердца и сегодня вызывает ряд вопросов.

Многие годы участие женщин в рандомизированных клинических исследованиях было минимальным. Однако в последние годы гендерным аспектам кардиологии уделяется все больше внимания. Число исследований, участниками которых становятся женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также программ по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин возрастает. Первые социальные рекомендации, посвященные данной проблеме, были разработаны в США в 2004 г. [33]. В 2005 г. Европейское общество кардиологов создало программу «Женское сердце», цель которой — инициация и координация исследований, а также образовательных мероприятий, акцентирующих внимание на заболеваниях сердечно-сосудистой системы у женщин [35]. Большой объем информации о кардиальной патологии у женщин нашел отражение в материалах конференции Европейского общества кардиологов (The Policy Conference of the European Society of Cardiology). В них суммированы имеющиеся по этому вопросу данные и предложены приоритеты и рекомендации по улучшению стратификации, диагностики и лечения кардиоваскулярных заболеваний [36]. В 2006 г. во Франции на встрече ведущих кардиологов и гинекологов Европы обсуждались вопросы своевременного выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и наблюдения за женщинами в перименопаузальном периоде [37]. В 2010 г. на саммите в Брюсселе рабочая группа по изучению гендерных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний еще раз подчеркнула значение и необходимость дальнейших исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [38].

Проведенные исследования позволили сделать вывод о наличии гендерных различий в распространенности, клинических проявлениях, прогрессировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Так, в странах Европы эти состояния являются причиной смерти 43% мужчин и 55% женщин, причем показатель смертности от ИБС составляет 21 и 23% соответственно. У женщин инсульт является более частой причиной смерти, чем у мужчин: 18 и 11% соответственно. Для сравнения: на долю рака молочной железы приходится 3% смертности, т. е. это заболевание поражает десятую часть женщин, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы [35]. И хотя в изучении гендерных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний достигнуты явные успехи, по данным отчета проекта EuroHeart, участие женщин в клинических исследованиях признано недостаточным, несмотря на однозначно выявленные половые различия в течении большинства кардиологических заболеваний. В связи с этим требуется более глубокое осмысление фундаментальных основ, определяющих различия в течении сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, тем более что в последние десятилетия доля женщин среднего возраста с кардиальной патологией продолжала увеличиваться [38].

ИБС — ведущая причина смерти населения в индустриально развитых странах, причем, по разным данным [39–41], от 30 до 50% всех случаев смерти от ИБС приходится на долю женщин. Существенное увеличение заболе-

ваемости ИБС и рост смертности от этого недуга отмечаются по мере старения женского населения. Так, если частота инфаркта миокарда у женщин старше 20 лет составляет 2 случая на 1000 человек в год, то у пациенток старше 60 лет она достигает 5 случаев на 1000 в год [39]. Кроме того, если уровень смертности у женщин от ИБС в возрасте 45 лет составляет 25% от аналогичного показателя у мужчин, то к 75 годам значения этих показателей выравниваются [40]. Учитывая возраст появления клинических признаков ИБС у женщин, профилактику этого заболевания считают крайне актуальной именно в перименопаузальном периоде [39, 40].

Нередко ИБС у женщин проявляется атипичным болевым синдромом или эквивалентными проявлениями стенокардии в виде боли в животе, одышки, необъяснимой слабости [42, 43]. Женщины чаще предъявляют жалобы на боль в груди разнообразного характера, возникающую в покое, во сне или в период психологического стресса, иногда описывают ее как ощущение дискомфорта или неприятное чувство в груди, шее, левой руке [44]. По данным исследования Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry [45], включавшего более 500 женщин с острым инфарктом миокарда, первыми симптомами ИБС были усталость (71%), нарушение сна (48%) и одышка (42%). В связи с тем что начало заболевания у женщин приходится на более поздний возраст, чем у мужчин, сформировавшаяся к этому времени сопутствующая патология может маскировать ангинозный приступ [46]. Более того, у женщин нередко обнаруживают «немую» ишемию миокарда. В связи с этим число случаев несвоевременно диагностируемого инфаркта миокарда у них выше, чем у мужчин [35].

Кардиалгии могут беспокоить и пациентов без окклюзии коронарных артерий [47–49]. Часто такие проявления относят к группе «несердечных» кардиалгий. Тем не менее причинами кардиального болевого синдрома могут быть так называемая болезнь малых сосудов и повышенная болевая чувствительность сердца. Болезнь малых сосудов ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти [49].

Единого мнения о патогенезе некоронарогенной боли в области сердца нет. Одни авторы объясняют кардиалгии при НЦД спазмом и перенапряжением дыхательной мускулатуры или раздражением вегетативных ганглиев, другие — расстройством метаболизма миокарда вследствие перераспределения катехоламинов и сопутствующими расстройствами электролитного баланса [34, 50]. Возможно, при этом играют роль также снижение порога болевой чувствительности в результате дисфункции надсегментарных структур и изменения функционального состояния коры головного мозга [34]. По данным В.И. Маколкина и соавт. [50], разная по характеру боль в области сердца обусловлена разными механизмами развития: расстройством тонуса коронарных артерий, гипервентиляцией, гиперкатехоламинемией и т. д. При этом жгучая боль может быть связана с дисфункцией симпатических ганглиев, колющая — с перегрузкой дыхательной мускулатуры, сжимающая или давящая боль за грудиной — с гипервентиляцией [50, 51].

Боль в области сердца у пациенток с климактерической миокардиодистрофией (КМКД) представляет особый интерес и одновременно сопряжена с диагностическими сложностями, так как по характеру схожа с кардиалгиями ишемической природы. В то же время длительность болевого синдрома, разнообразные локализация и

зоны иррадиации, условия купирования, благоприятный прогноз в большей степени напоминают кардиалгии при НЦД. По мнению ряда авторов [39, 52–55], вариабельность клинических проявлений кардиалгий у пациенток с КМКД может быть обусловлена одновременным наличием у них нейрогуморальных нарушений, присущих менопаузе, и начальными органическими изменениями миокарда [34], поскольку дефицит женских половых гормонов приводит к прогрессированию атеросклероза. Так, при изучении динамики сегмента *ST* по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациенток с КМКД встречались сочетания косовосходящей и косонисходящей депрессии с горизонтальной депрессией *ST*, что указывает на возможную трансформацию псевдоишемических изменений в ишемические, исходя из «промежуточного» положения КМКД между органическим и функциональным расстройством [34]. Кроме того, выявленная при эхокардиографии в 69% случаев диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка подтверждает наличие органических изменений у пациенток с КМКД и не позволяет отнести данную патологию к чисто функциональным расстройствам [34].

В основе КМКД, являющейся частой причиной кардиалгий у женщин, лежит потенциально обратимая патология миокарда на фоне дисгормональных эндокринных и нейровегетативных нарушений. У таких пациенток ЭКГ покоя характеризуется наличием изменений в конечной части желудочкового комплекса, в том числе — формированием отрицательного зубца *T* в отведениях V_1 – V_2 . В отличие от ИБС при КМКД динамика изменений ЭКГ отсутствует на протяжении нескольких недель, что ставит под сомнение правомочность диагноза ИБС в этом случае и является дополнительным диагностическим критерием КМКД [44].

Принимая во внимание доказанную кардиопротективную роль овариальных гормонов, особенно интересной представляется оценка боли в области сердца у женщин в пери- и постменопаузальном периоде [34]. Многочисленные данные свидетельствуют о крайней вариабельности характеристик кардиального болевого синдрома у женщин перименопаузального возраста [34, 56]. Дополнительные диагностические сложности возникают при безболевого ишемии миокарда и кардиальном синдроме *X*, характеризующемся типичными для стенокардии болями в отсутствие поражения коронарных артерий. Разнообразные клинические характеристики кардиального болевого синдрома не позволяют рассматривать их в качестве отдельных и самостоятельных дифференциально-диагностических критериев при поиске причины боли в сердце у женщин. Так, при верифицированной ИБС в ряде случаев боль может носить нетипичный характер, тогда как при НЦД по характеристикам она соответствует типичной стенокардии.

По данным исследования, проведенного А.И. Мартыновым и Е.Ю. Майчук [56], в котором участвовало 204 пациентки с кардиалгиями различного генеза (при ИБС, КМКД, НЦД, средний возраст — 44,5 года), у обследованных всех групп отмечено многообразие характера боли, а в ряде случаев — сочетание разнообразных болевых ощущений в области сердца. Например, жгучую боль чаще ощущали пациентки с ИБС (36%), однако она встречалась и в остальных группах и распределялась равномерно (16–22%). Помимо типичной для ИБС жгучей (36%), давя-

щей и сжимающей боли (78% случаев), у пациенток этой группы наблюдались колющая боль (45%), прокалывающая боль (27%), характерные для некоронарогенной кардиалгии. В группе КМКД пациентки чаще, чем в группе ИБС, отмечали боль сжимающего и давящего характера. Локализация и продолжительность боли также являлись вариабельными. Так, у пациенток с ИБС, помимо типичных загрудинных болей (85%) продолжительностью до 20 мин (66%), отмечались и кратковременные боли с атипичной для ИБС локализацией. Существенный разброс данных, отражающих субъективные характеристики кардиалгий в описанных группах, обосновал необходимость выделения наиболее существенных признаков и их сочетаний, имеющих несомненное значение для дифференциальной диагностики. Этими показателями стали условия возникновения и купирования боли. Как показали результаты исследования [56], у 76% пациенток, страдающих ИБС, болевой синдром был связан с физической нагрузкой и отмечался хороший клинический эффект нитратов (68%). Более чем в 60% случаев отмечалось купирование боли в покое. Для сравнения отметим, что для пациенток, страдающих КМКД и НЦД, было характерным самостоятельное купирование боли.

Таким образом, наиболее достоверными критериями отличия «органических» кардиалгий от «функциональных» следует считать наличие или отсутствие связи с физической нагрузкой, условия купирования (прекращение боли в покое либо после приема нитратов), загрудинную локализацию, иррадиацию под лопатку. У пациенток с ИБС встречались три и более указанных признака, тогда как у пациенток с КМКД и НЦД — лишь один или два [34].

При анализе субъективного восприятия женщинами болевого синдрома с помощью опросника McGill Pain Questionnaire оказалось, что более высокие показатели суммарного индекса боли и суммарного рангового индекса боли наблюдались у пациенток с ИБС ($12,2 \pm 1,1$ и $23,3 \pm 2,2$ балла соответственно) [56, 57], причем преобладали показатели сенсорного класса (качественные характеристики болевого синдрома). Соотношение показателей сенсорной и аффективной шкал в группах КМКД и НЦД были аналогичны. Показатели по эмоционально-аффективной и эвалюативной шкалам, отражающие субъективную оценку интенсивности болевого синдрома, у пациенток с НЦД и КМКД были на том же уровне, что и у женщин с ИБС, тогда как суммарные показатели в этих группах были ниже, чем в группе ИБС. Полученные данные позволяют заключить, что для большинства пациенток с НЦД и КМКД характерен «доброкачественный» болевой синдром, интенсивность которого определяется выраженностью показателей эмоционально-аффективного и эвалюативного классов при низком уровне сенсорного компонента. Пациенток с ИБС отличала выраженная интенсивность боли, что определялось более высокими оценками как сенсорного, так и эмоционально-аффективного и эвалюативного компонентов боли [56].

Несмотря на существующие различия в характеристиках болевого синдрома и его субъективной оценке при кардиалгиях ишемической и неишемической природы, однозначно достоверный признак, позволяющий провести дифференциальный диагноз между коронарогенными и некоронарогенными кардиалгиями, выделить чрезвычайно трудно. В связи с этим необходимо комплексное обследование пациенток перименопаузального возраста с кардиалгиями, при этом важно учитывать, что с утратой протек-

тивной функции овариальных гормонов риск развития коронарной патологии у женщин возрастает. Крайне существенна детальная оценка восприятия болевого синдрома, а

также динамическое наблюдение за такими пациентками с сопоставлением исходных данных с данными повторных обследований для своевременной диагностики ИБС.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медпресс-информ, 2009;304 с.
2. Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром. Леч врач 2010;4:20–3.
3. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011;512 с.
4. Kunz M., Gruber A., Lautenbacher S. Sex Differences in Facial Encoding of Pain. *J Pain* 2006;7(12):915–28.
5. Lowery D., Fillingim R.B., Wright R.A. Sex Differences and Incentive Effects on Perceptual and Cardiovascular Responses to Cold Pressor Pain. *Psychosom Med* 2003;65:284–91.
6. Lunda I., Lundeborg T., Kowalskia J. et al. Gender differences in electrical pain threshold responses to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Neurosci Lett* 2005;375:75–80.
7. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медпресс-информ, 2001;368 с.
8. Голубев В.Л., Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендер и боль. Журн неврол и психиатр 2005;10:72–4.
9. Решетняк В.К. Гендерные различия в восприятии боли. Росс журн боли 2011;2(31):19–20.
10. Gear R.W., Miaskowski C., Gordon N.C. et al. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999;83:339–45.
11. Арефьева М.О., Халтагарова В.Н., Шимелис И.В. Гендерспецифические особенности боли. Мед асп здор жен 2011;4(44):59–66.
12. Unruh A.M. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996;65:123–67.
13. Fillingim R.B., Maixner W. Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum* 1995;4:209–21.
14. Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H. et al. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett* 1996;205:207–9.
15. Zubieta J., Smith Y.R., Bueller J.A. et al. μ -opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci* 2002;22(12):5100–7.
16. Campbell L.C., Clauw D.J., Keefe F.J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Soc Biol Psychiatry* 2003;54:399–409.
17. Weiss T., Mentzel H.J., Miltner W.H.R. et al. Differences in Brain Activation to Anticipated and Experienced Pain in the Medial Prefrontal Cortex. *Human Brain Mapping* 2009;30:689–98.
18. Riley J.L. III, Robinson M.E., Wise E.A. et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998;74:181–7.
19. Gear R.W., Gordon N.C., Miaskowski C. et al. Dose ratio is important in maximizing naloxone enhancement of nalbuphine analgesia in humans. *Neurosci Lett* 2003;351:5–8.
20. Gear R.W., Gordon N.C., Miaskowski C. et al. Sexual dimorphism in very low dose nalbuphine postoperative analgesia. *Neurosci Lett* 2003;339:1–4.
21. Greenspan J.D., Craft R.M., LeResche L. et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007;132:26–45.
22. Berkley K.J. Sex differences in pain. *Behav Brain Science* 2007;20(3):371–80.
23. Голубев В.Л., Данилов А.Б. Психологические установки пациента и переживание боли. Обзор. РМЖ (спецвыпуск «Болевой синдром») 2010;18:2–6.
24. Brody L.R. Gender differences in emotional development A review of theories and research. *J Pers* 1985;53:102–49.
25. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессивные расстройства в неврологической практике. М., 2007;198 с.
26. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия. Фарматека 2008;6(160):10–5.
27. Fishbain D.A., Cutler R., Rossomoff H.L. et al. Chronic pain associated depression. A review. *Clin J Pain* 1997;13:116–37.
28. Pappagallo M. The neurological Basis of pain. New York: McGraw-Hill, 2005;527–44.
29. Polshuck E.L., Bair M.J., Kroenk K. et al. Pain and Depression in Gynecology Patients. *Psychosomatics* 2009;50:270–6.
30. Roberts R.E., Kaplan G.A., Shema S.J. et al. Prevalence and correlates of depression in aging cohort: The Alameda county Study. *J Gerontol B Psychol Sci* 1997;52(5):252–8.
31. Blumenthal J.A. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008;75 (Suppl 2):S48–S53.
32. Pincinelli M., Wilkinson G. Gender Differences in Depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:486–92.
33. Munce S.E., Stewart D.E. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics* 2007;48(5):394–9.
34. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Боли в области сердца у женщин в период перименопаузы. Боль 2005;3(8):3–8.
35. Ковалева О.Н. Особенности ишемической болезни сердца в женской популяции. Мед асп здор жен 2010;8:46–9.
36. Stramba-Badiale M., Fox K., Priori S. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005.
37. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Cons Med* 2008;10(6):5–16.
38. Maas A.H.E.M., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V. et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J* 2011;32(11):1362–8.
39. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006;848 с.
40. Менопауза. Под ред. Р. Уонг-Ченг Дж.М. Ньюрен, В.М. Барнаби. Пер. с англ. Под ред. Л.Г. Тумилович. М.: Практическая медицина, 2008;347 с.
41. Primary Cardiology. E. Brounwald, L. Goodman (eds). 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2003;721 p.
42. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. Кардиоваск тер и проф 2009;8(6):10–5.
43. Сапунова Д.А. Особенности сосудистой ригидности у женщин менопаузального периода при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010;140 с.
44. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Моисеенко С.В. и др. Особенности кардиалгий у женщин с хирургической менопаузой на фоне длительного приема заместительной гормональной терапии. Проф и клин мед (спецвыпуск) 2010;164–9.
45. Patel H., Rosengren A., Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference? *Am Heart J* 2004;148(1):27–33.
46. Bello N., Molsa L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:287–95.
47. Bugiardini R., Baizey Merz C.N. Angina with normal coronary arteries. *JAMA* 2005;293(4):477–84.
48. Modena M.G., Nuzzo A., Rossi R. et al. Persistent chest pain in absence of angiographic significant coronary artery disease is associated with permanent myocardial perfusion defects in magnetic resonance imaging in postmenopausal women. *Eur Cardiol* 2011;7(1):21–4.
49. Phan A., Shufelt C., Noel Bairey Merz C.N.B. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. *JAMA* 2009;301(14):1468–74.
50. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония. Чебоксары: Чувашия, 1995;250 с.
51. Alexander P.J., Prabhu S.G.S., Krishnamoorthy E.S. et al. Mental disorders in patients with noncardiac chest pain. *Acta psychiatr scand* 1994;89:291–3.
52. Гончарова Н.В., Старостина Т.А., Демидова Е.М. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики коронарной болезни сердца. Леч врач 2000;7:10–6.
53. Лякишев А.А. Коррекция дислипидемий у женщин в период постменопаузы. РМЖ 2001;9(9):362–4.
54. Соболева Т.Н., Карпов Ю.А. Коррекция нарушений функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? РМЖ 2001;9(9):383–94.
55. Hussain Z., Akram M., Iqbal M.N. et al. Postmenopausal women: atherosclerotic risk factors. *Professional Med J* 2007;14(3):484–90.
56. Майчук Е.Ю. Взаимосвязь клинико-функционального и нейропсихологического состояния пациентов с болями в области сердца разного происхождения. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999;302 с.
57. Майчук Е.Ю., Гумина О.Л. Особенности восприятия боли и психоэмоционального статуса у пациенток с кардиалгиями различного генеза. Росс журн боли 2011;2(31):97–8.

XVIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ», Кисловодск, 16–17 марта 2012 г.

М.В. Чурюканов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН, кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

С 16 по 17 марта 2012 г. в Кисловодске в Центре медицинской реабилитации «Луч» состоялась XVIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Хроническая боль».

Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Ставропольского края, администрация Северо-Кавказского федерального округа, Кавказских Минеральных Вод, Кабардино-Балкарский государственный университет им Х.М. Бербекова, Центр медицинской реабилитации «Луч», Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ), Российское межрегиональное общество по изучению головной боли (РОИГБ).

В работе конференции участвовало 396 специалистов из 43 городов России и стран ближнего зарубежья, занимающихся практическими и теоретическими аспектами боли (неврологи, терапевты, нейрохирурги, мануальные терапевты, анестезиологи, онкологи, психологи, психиатры, стоматологи, патофизиологи, фармакологи, акушеры-гинекологи, урологи и др.). В материалы конференции включено 80 тезисов научных работ.

В рамках конференции состоялось 8 секционных заседаний, в ходе которых прозвучало 44 доклада, и 9 сателлитных симпозиумов. Рассматривались следующие вопросы: фундаментальные аспекты боли, боль в спине, шее и конечностях, невропатические болевые синдромы, головная и лицевая боль, миофасциальные болевые синдромы, боль в ревматологии, болевые синдромы в онкологической практике и др.

На заседании, посвященном фундаментальным аспектам боли, М.Л. Кукушкин (Москва) представил доклад, в котором отметил, что повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассматриваться в качестве непосредственной, самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является predisposing фактором. Автор представил сведения, позволяющие предположить, что у ряда индивидов изначально существует измененная реактивность ЦНС, в условиях которой нейропластические процессы при повреждении структур соматосенсорной нервной системы приводят не к компенсации нарушенных функций, а к еще более выраженной дисфункции, поддерживающей сенситизацию периферических и центральных ноцицептивных нейронов, и возникновению невропатической боли. Иными словами, для развития невропатической боли необходимо драматическое соединение двух основных событий — повреждения структур соматосенсорной нервной системы и дисфункции в корково-подкорковых отношениях головного мозга.

Вопросам боли в спине, шее и конечностях были посвящены два секционных заседания, на которых рассматривались патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Вклад различных механизмов в формирование люмбаго обсуждался в докладе Р.А. Алтун-

баева и соавт. (Казань). Авторы показали, что при диагностике острой боли в спине, тазовой области и нижней конечности следует выделять клинические варианты с преимущественно люмбагией, перикоксалгией, люмбаишиалгией и люмбаишиалгией на фоне пояснично-крестцовой радикулопатии с оценкой индивидуальных комбинаций невралгических, суставных и миофасциальных нарушений в каждом сегменте движения. При этом наряду с вертеброгенным механизмом развития люмбаишиалгии важно учитывать невертеброгенные суставные и миофасциальные причины.

Новый взгляд на проблему хронической боли в спине представлен в сообщении Е.В. Подчуфаровой и соавт. (Москва). Авторы пришли к выводу, что в дополнение к трем основным клинко-патофизиологическим типам хронической боли — ноцицептивной, невропатической и психогенной — можно выделить дисфункциональный механизм, отражающий нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем при формировании хронических болевых синдромов. У пациентов с дисфункциональным механизмом хронической боли отмечены снижение интенсивности боли при назначении антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и значимое уменьшение инвалидизации при комбинировании медикаментозной терапии (устранение высокого уровня катастрофизации и кинезиофобии) с когнитивно-поведенческой психотерапией и лечебной физкультурой. В связи с этим представляется обоснованным терапевтический подход, включающий активизацию антиноцицептивной системы, коррекцию когнитивных и аффективных составляющих хронической боли, а также уменьшение выраженности болевого поведения в рамках когнитивно-поведенческой психотерапии и активного вовлечения пациента в процесс лечения.

В.А. Широков и соавт. (Екатеринбург) представили результаты исследования, посвященного разработке способа ранней диагностики синдрома запястного канала (СЗК) на основании оценки особенностей невралгической проводимости по волокнам срединного нерва в условиях искусственной компрессии (турникетный тест). Показано, что у больных с СЗК на фоне дополнительной искусственной компрессии нерва отмечаются достоверное угнетение активного нейронального транспорта и снижение резервных возможностей нервного волокна к восстановлению. На этапе формирования СЗК наблюдается достаточная устойчивость двигательных волокон к компрессии, наиболее чувствительны к компрессии сенсорные волокна, при этом компенсаторная устойчивость нерва к сдавлению в условиях естественного туннеля сохраняется длительно (достоверные изменения показателей электронейромиографии выявлялись через 1 год), а дополнительная провокационная проба нарушает процесс компенсации. У здоровых отмечена активизация функциональных возможностей срединного нерва на фо-

не дополнительной компрессии. Таким образом, электромиографическое исследование при проведении турникетного теста позволяет диагностировать СЗК на стадии доклинических проявлений.

На заседании, посвященном невропатической боли, А.Е. Барулин и соавт. (Волгоград) представили результаты исследования, посвященного изучению пространственности и выраженности болевых синдромов различной локализации у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Показана высокая частота (92,3%) различных болевых синдромов при БП: боли в спине (59,4%), головной боли (30,1%), распространенной суставной боли (27,3%). Боль не только значительно влияет на физическую активность пациентов, но и уменьшает социальные контакты, ухудшает настроение и качество сна.

Вопросы центральной невропатической боли (ЦНБ) рассматривались в двух докладах. П.Я. Бранд (Москва) представил собственные данные о высокой распространенности болевого синдрома у пациентов с травмой спинного мозга, продемонстрировал гетерогенность болевого синдрома и выделил его компоненты. Отмечено, что чаще всего болевой синдром характеризуется сочетанием невропатического и ноцицептивного компонентов. Показана также взаимосвязь эмоционально-личностных характеристик пациентов и интенсивности болевого синдрома. Продемонстрировано, что существенное влияние на развитие болевого синдрома и его характеристики оказывает отношение пациента к боли.

М.В. Чурюканов (Москва) указал на возможность коррекции взглядов на происхождение ЦНБ у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Анализ особенностей ЦНБ при РС свидетельствует о том, что вовлечение соматосенсорной нервной системы в патологический процесс формирования боли является неоднозначным и недостаточным условием развития ЦНБ. В формировании ЦНБ в значительной степени участвуют личностные и психологические особенности пациента при наличии специфических характеристик биоэлектрической активности мозга. Анализ когерентности электроэнцефалограммы указывает на дисфункцию срединно-стволовых структур мозга при РС.

Болевой синдром у пациентов с РС обсуждался также в докладе А.В. Захарова и соавт. (Самара), которые показали, что болевые синдромы при клиническом изолированном синдроме могут быть единственным проявлением заболевания.

Н.А. Осипова (Москва) представила сведения о новом способе периоперационной лекарственной профилактики фантомного болевого синдрома (ФБС) при ампутации конечностей. Способ заключается в назначении антиконвульсанта (прегабалин или габапентин) за 3–5 дней до операции, в день ампутации и в течение 6 мес после нее, глюкокортикоида (дексаметазон) в составе премедикации, антагониста рецепторов NMDA (кетамин) на этапе анестезии и по показаниям в течение 2–3 сут после операции, ингибитора протеиназы (апротинин) во время анестезии и в течение 2–3 сут после ампутации, а также трициклического антидепрессанта в течение 2 мес после операции. Такая терапия позволяет полностью предотвратить развитие ФБС и связанные с ним физические страдания и психологический стресс, облегчает приспособление пациента к дальнейшей жизни.

На конференции большое внимание было уделено проблеме головной боли. Отдельные заседания были посвящены мигрени, а также другим видам головной и лицевой боли. А.Р. Артеменко и соавт. (Москва) при изуче-

нии активности ботулинического токсина типа А (БТА) у больных хронической мигренью установили, что через 3 мес после однократного введения БТА достоверно уменьшались число дней с головной болью в течение месяца и ее интенсивность, а также показатели тонической электромиографической активности и выявляемые при пальпации мышечно-тонические и миофасциальные нарушения, отмечены также нормализация порога и частичное восстановление габитуации RIII-компонента мигательного рефлекса.

Е.В. Снопкова и соавт. (Москва) изучали особенности мигрени у пациентов старшей возрастной группы. Показаны снижение интенсивности и в целом типичности приступов, а также эффективности обезболивающей терапии, увеличение зависимости от обезболивающих препаратов и частоты лекарственного злоупотребления. Выявленная с помощью метода зрительных вызванных потенциалов на обращенный шахматный паттерн (ЗВП-ШП) в группе пациентов старшего возраста, страдающих мигренью, нормализация амплитуды N-75-100 с сохранением дефицита габитуации может указывать на персистенцию у них корковой возбудимости, преимущественно за счет снижения преактивационного уровня.

Используя метод ЗВП-ШП, М.И. Мещерина и соавт. (Москва) получили данные, свидетельствующие о выраженных нарушениях корковой возбудимости при хронической ежедневной головной боли напряжения у пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, что может рассматриваться как один из механизмов развития и персистенции злоупотребления головной боли.

Сехвейл Салах (Ростов-на-Дону) представил результаты исследования, указывающие на то, что основным и постоянным симптомом спонтанной внутричерепной гипотензии является ортостатическая головная боль. При этом усиление головной боли при резких движениях головы может свидетельствовать о внутричерепной гипотензии, а склероз сосудистых сплетений желудочков головного мозга – одна из возможных причин возникновения спонтанной внутричерепной гипотензии.

При изучении особенностей утренней головной боли (А.В. Захаров и соавт., Самара) установлено, что в большинстве случаев она является следствием нарушения архитектуры ночного сна, вызванного различными причинами (инсомния, синдром ночного апноэ – гипопноэ), но имеющими единый нейромедиаторный дефект, вероятнее всего, связанный с нарушением обмена мелатонина и орексина.

Н.Е. Щербакова и соавт. (Москва) сообщили о лечении эпизодической головной боли у детей. Авторы указали на эффективность включения в комплексную патогенетическую терапию сеансов рефлексотерапии и лечебного массажа. Более стойкого уменьшения интенсивности боли удается достичь при мультидисциплинарном подходе к лечению с привлечением невролога, травматолога-ортопеда, рефлексотерапевта, мануального терапевта, специалиста по лечебному массажу и лечебной физкультуре. Это еще раз подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода при лечении болевых синдромов.

Е.В. Пархоменко и соавт. (Барнаул) поделились положительным опытом специализированного приема пациентов с головной болью, организованного при содействии кафедры неврологии Алтайского государственного медицинского университета на базе поликлиники краевой клинической больницы. По данным авторов, на уровне первичного звена медицинской помощи отмечается крайне редкая диагностика мигрени, чаще всего зву-

чат диагноза «синдром вегетативной дистонии», «ангиодистония церебральных сосудов с мигренеподобными пароксизмами». Авторы проанализировали случаи гипердиагностики вторичных форм цефалгий и пришли к заключению, что около 57% пациентов, направленных на специализированный прием с диагнозом «вторичная головная боль», имели клинические проявления мигрени и головной боли напряжения. Убеденность врачей в органической природе головной боли приводит к назначению необоснованного лечения и способствует хронизации болевого синдрома.

Значительное внимание было уделено роли психологических особенностей пациента в формировании болевого синдрома. Эта тема обсуждалась на большинстве заседаний и симпозиумов, были подчеркнуты важность рассмотрения боли в рамках биопсихосоциальной модели, необходимость оценки психологического и эмоционального состояния пациента при обосновании диагноза и планировании лечения, целесообразность использования методов психологической коррекции в комплексной терапии болевого синдрома.

Рассматривались также болевые синдромы в клинике внутренних болезней, в частности в ревматологии. Е.С. Филатова и соавт. (Москва) продемонстрировали значительную частоту тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА). Депрессия чаще развивалась при более высокой активности РА и более выраженных функциональных нарушениях, однако не была связана с выраженностью невропатического компонента боли. Тревога, наоборот, чаще встречалась и была клинически более выраженной у пациентов с невропатическим компонентом боли. Таким образом, для оптимального контроля болевого синдрома при РА необходимо учитывать роль тревожно-депрессивных нарушений в патогенезе боли. О.А. Шевелев и соавт. (Москва) показали, что в комплексной терапии болевых синдромов при поражении крупных суставов может быть эффективной глубокая локальная гипотермия.

Серьезное внимание было уделено проблеме обеспечения пациентов адекватной противоболевой помощью. Г.Р. Абузарова (Москва) указала на проблему неадекватного обеспечения большинства онкологических больных сильнодействующими анальгетиками в неинвазивных формах. Подавляющее число пациентов с тяжелыми болевыми синдромами, умирающих от распространенных опухолевых процессов, получают высокие дозы неопиоидных анальгетиков, мягкий опиоид трамадол или инъекционные формы промедола и морфина, что противоречит современным принципам паллиативной помощи и терапии боли в онкологии.

А.В. Палехов (Ставрополь) отметил, что значимым фактором, препятствующим необходимому медицинскому потреблению опиоидных анальгетиков в Российской Федерации, является дисбаланс между нормативными документами, регулирующими правила оборота, хранения и отпуска наркотических лекарственных средств (НЛС), и документами, регламентирующими их адекватное назначение. Для ликвидации такого дисбаланса и, соответственно, улучшения медицинской помощи при назначении НЛС в

Ставропольском крае разработан и утвержден ряд нормативных актов, восполняющих пробелы в существующей федеральной нормативной базе и позволяющих оптимизировать терапию болевых синдромов высокой интенсивности. В настоящее время необходимо нормативное утверждение критериев назначения НЛС на федеральном уровне, что может реализоваться под эгидой РОИБ в соответствии с п. 2 ст. 76 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ: «Профессиональные некоммерческие медицинские организации могут в установленном законодательством Российской Федерации порядке принимать участие в разработке норм и правил в сфере охраны здоровья, в решении вопросов, связанных с нарушением этих норм и правил, порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, разрабатывать и утверждать клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи».

По общему мнению участников конференции, хроническая боль является актуальной проблемой современной медицины. Многие пациенты страдают из-за неправильной диагностики и оценки боли, неадекватного лечения. Оказание помощи данной категории пациентов должно осуществляться комплексно, с учетом биопсихосоциальной модели боли. Необходимы дополнительные меры, направленные на развитие специализированной противоболевой помощи, прежде всего на изменение ее организационных принципов, развитие образовательных программ для врачей.

Среди основных причин неэффективности лечения хронических болевых синдромов и отсутствия адекватной медицинской помощи в нашей стране были выделены:

- отсутствие государственной программы по изучению и лечению хронической боли;
- недостаточный уровень образования врачей в области диагностики и современных методов лечения болевых синдромов;
- отсутствие необходимого количества квалифицированных специалистов и специализированных кабинетов/центров для лечения хронической боли.

Участники конференции постановили, что для решения перечисленных проблем необходимо:

- привлечь внимание государства и медицинской общественности к хронической боли как социально и экономически значимой проблеме;
- в рамках РОИБ продолжить проведение обучающей программы для врачей «Академия Боли»;
- способствовать развитию сети специализированных кабинетов и клиник для лечения хронических болевых синдромов.

Настоящие рекомендации согласуются с резолюцией, принятой Европейским парламентом в сентябре 2011 г., согласно которой боль признается важнейшей проблемой здравоохранения в Европе, а хроническая боль рассматривается среди социально значимых проблем, требующих от государств разработки и принятия соответствующих мер для помощи данной категории больных.

Президиум РОИБ выражает благодарность всем организаторам и участникам конференции¹.

¹Подробно с материалами конференции можно ознакомиться: *Российский журнал боли, 2012;1. Журнал размещен на официальном сайте РОИБ: www.painrussia.ru*