

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издается при поддержке Российского общества по изучению боли

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ЯХНО Николай Николаевич (главный редактор) — д.м.н., профессор, академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

Древалль Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии последипломного образования

Крупина Наталия Александровна (ответственный секретарь) — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Кукушкин Михаил Львович (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Майчук Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 МГМСУ

Осипова Надежда Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена

Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор МГМСУ

Решетняк Виталий Кузьмич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, зам. директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Хабиров Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии

Табеева Гюзаль Рафкатовна (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета

Грачев Сергей Витальевич — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Данилов Андрей Борисович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Иваничев Георгий Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Косов Игорь Семенович — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической физиологии и биомеханики ЦИТО

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой

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 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соков Евгений Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней Российского университета дружбы народов

Строков Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тхостов Александр Шамилевич — д.п.н., профессор, зав. кафедрой нейро- и патопсихологии МГУ им. М.В. Ломоносова

Цыпин Леонид Ефимович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии РГМУ

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Зайцев А.В., Шаров М.Н., Кан Я.Д., Ибрагимов Р.А.,
Фищенко О.Н., Куприянова В.А., Нахряпов Д.И.*
**Хроническая тазовая боль. Современное мультимодальное
представление о проблеме. Перспективы диагностики и лечения** 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Кукушкин М.Л., Игонькина С.И.*
Влияние L-лизина эсцината на болевую чувствительность у крыс 9
- Сосин А.А., Балашова Т.В., Дюйзен И.В., Ламаи Н.Е.,
Мнацаканян Л.А., Быков А.О., Шуматов В.Б.*
**Исследование содержания агматина в плазме крови человека
при острой боли и лекарственной анальгезии** 12
- Аверченкова А.А.*
**Нейрофизиологические особенности пациентов
с хронической люмбагией** 16
- Власов Я.В., Курапов М.А.*
**Болевой синдром при рассеянном склерозе
у пациентов в Самарской области** 22
- Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О., Захарова О.Б., Падун М.П.*
**Лингвистическая адаптация второй сокращенной формы
Мак-Гилловского болевого опросника** 26

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

- Новиков Г.А., Самойленко В.В., Рудой С.В.*
**Современные тенденции в применении опиоидных анальгетиков
для лечения хронической боли у онкологических больных** 30
- Подчуфарова Е.В.*
**Сравнительная эффективность триптанов для купирования
приступов мигрени: результаты метааналитического сравнения
множественных методов лечения** 33

ОБЗОРЫ

- Жиркова Ю.В., Гребенников В.А., Кучеров Ю.И.*
Обезболивание при искусственной вентиляции легких у новорожденных 37
- Хабиров Ф.А., Гранатов Е.В., Ахмедова Г.М.,
Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И.*
**Нейрофизиологические методы оценки болевой чувствительности
и ноцицептивных проводящих путей нервной системы** 41

ОБОЗРЕНИЕ

- Иванова М.А., Чурюканов М.В.*
**XXI Российская научно-практическая конференция с международным
участием «Лечение боли: успехи и проблемы», Казань, 21–23 мая 2015 г.** 46
- Василенко М.Г.*
Осенняя школа боли EFIC в Европе 7–12 сентября 2014 г. 50
- Валева Д.С.*
**Школа боли «VI Montescano EFIC Pain School»,
Италия, Пьяченца, 27–30 октября 2014 г.** 51

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва,
Партийный пер., д. 1, оф. 45.
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,
2015, №2 (45), 1–52.

Отпечатано в ООО «Деком».

Тираж 900 экз.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ. СОВРЕМЕННОЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Зайцев А.В.¹, Шаров М.Н.², Кан Я.Д.¹, Ибрагимов Р.А.¹, Фищенко О.Н.², Куприянова В.А.³, Нахряпов Д.И.²

¹Кафедра урологии и ²кафедра нервных болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Городская клиническая больница № 50 ДЗ Москвы, Москва, Россия

Выявление причин, лежащих в основе возникновения хронической тазовой боли, является трудной диагностической задачей. В статье представлены современные данные, анализирующие различные диагностические подходы, основанные на выделении клинически значимых фенотипов больных с тазовой болью. Такой подход позволяет облегчить врачам выбор рациональной терапии для пациентов с хронической тазовой болью.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль; диагностика; клиническое фенотипирование боли.

Контакты: Андрей Владимирович Зайцев; zaitcevandrew@mail.ru

Для ссылки: Зайцев А.В., Шаров М.Н., Кан Я.Д. и др. Хроническая тазовая боль. Современное мультимодальное представление о проблеме. Перспективы диагностики и лечения. Российский журнал боли. 2015;(2):3–8.

Chronic pelvic pain. The modern-day multimodal idea of the problem. Promises for diagnosis and treatment
Zaitsev A.V.¹, Sharov M.N.², Kan Ya.D.¹, Ibragimov R.A.¹, Fishchenko O.N.², Kupriyanova V.A.³, Nakhryapov D.I.²

¹Department of Urology & ²Department of Nervous System Diseases, Faculty of Dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³City Clinical Hospital Fifty, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

To reveal the causes of chronic pelvic pain is a difficult diagnostic task. The paper gives an update analyzing different diagnostic approaches to identifying the clinically significant phenotypes of patients with pelvic pain. This approach can assist physicians in choosing rational therapy for patients with chronic pelvic pain.

Keywords: chronic pelvic pain; diagnosis; clinical phenotyping of pain.

Contact: Andrei Vladimirovich Zaitsev; zaitcevandrew@mail.ru

For reference: Zaitsev A.V., Sharov M.N., Kan Ya.D., et al. Chronic pelvic pain. The modern-day multimodal idea of the problem. Promises for diagnosis and treatment. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2015;(2):3–8.

Хроническая тазовая боль (ХТБ) остается одним из наиболее трудных для понимания и лечения состояний. Согласно определению Европейской ассоциации урологов (EAU, 2010), «хроническая тазовая боль – неонкологическая боль, которая ощущается пациентом в области структур таза. Она может возникать как у женщин, так и у мужчин. При наличии достаточных доказательств ноцицептивного характера боли она эпизодически или постоянно должна присутствовать в течение 6 мес. и более. При наличии признаков центральной сенситизации вне периода обострения боль считается хронической независимо от продолжительности. В большинстве случаев будет возникать связанное с болью отрицательное влияние на когнитивные функции, поведение, сексуальную активность и эмоции пациента».

Частота ХТБ составляет 38/1000 женщин в возрасте от 15 до 73 лет, что сопоставимо с частотой бронхиальной астмы – 37/1000. Около 1 млн женщин страдают ХТБ в Великобритании и более 9 млн – в США. В США 6 млн мужчин страдают хронической болью в области простаты [7].

В рамках ХТБ Европейская ассоциация урологов выделяет два синдрома. *Синдром тазовой боли*, который вызывается различными причинами: урологическими, гинекологическими, гастроэнтерологическими, аноректальными, неврологическими и мышечными. *Синдром «нетазовой» боли* чаще связан с урологическими и неврологическими заболеваниями, например с невралгией *n. pudendus*.

«Синдром тазовой боли – наличие постоянных или повторяющихся эпизодов боли, воспринимаемой в структурах таза как мужчинами, так и женщинами. Боль нередко ассоциирована с симптомами дисфункции нижних мочевыводящих путей, сексуальной, кишечной, гинекологической дисфункцией при отсутствии признаков инфекции и другой очевидной патологии» [1, 2].

В рамках синдрома тазовой боли давно известны и продолжают изучаться два состояния: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ) и хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ).

ХП/СХТБ характеризуется наличием хронической боли в промежности, головке полового члена, мошонке и над лоном, которая нередко усиливается при мочеиспускании или эякуляции. Больные с СБМП/ИЦ испытывают мучительную боль в области таза, возрастающую при наполнении мочевого пузыря, а также отмечают императивные позывы к мочеиспусканию, как в дневное, так и в ночное время. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ХП/СХТБ встречается у 5–8% мужчин, а СБМП/ИЦ – примерно у 2% женщин и 1% мужчин [3]. На пациентов этих групп приходится около 15% амбулаторных визитов к урологу. В связи с хроническим рецидивирующим течением этих синдромов и наличием в их основе хронического болевого синдрома у таких пациентов значительно снижается качество жизни, нередко развивается социальная дезадаптация и даже встречается суицидальная настроенность.

В настоящее время отмечается прогресс в понимании подхода к изучению и лечению этих состояний. Они больше не рассматриваются как органцентрические заболевания, а все чаще изучаются в рамках хронического болевого синдрома с наличием определенных клинических фенотипов, что позволяет разрабатывать более рациональную, ориентированную на пациента междисциплинарную мультимодальную терапевтическую стратегию [4]. Этиология и патогенез СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ до конца не известны из-за недостатка фундаментальных исследований. Диагноз остается «диагнозом исключения», во многом основанным на субъективных критериях, предсказание дальнейшего развития заболевания невозможно, прогноз является неопределенным, а лечение больных зачастую считается малоперспективным [5].

СБМП/ИЦ относится к наиболее частым причинам ХТБ у женщин наряду с эндометриозом и синдромом раздраженного кишечника (СРК) [6]. Применявшийся длительное время термин «интерстициальный цистит» фокусирует внимание исследователей лишь на мочевом пузыре, в то время как последний может быть лишь местом сосредоточения действия различных этиологических факторов. Практика показывает, что окончательный диагноз «интерстициальный цистит» устанавливается в среднем спустя 3–4 года после начала заболевания, при этом больные нередко обращаются к нескольким специалистам (гинеколог, уролог, невролог и др.). Международное общество по изучению СБМП (International Society for the study of BPS, ESSIC), созданное в 2003 г. и объединяющее специалистов в этой области из разных стран, считает, что название «синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) – Bladder Pain Syndrome (BPS)» лучше соответствует нашим представлениям о заболевании и современной номенклатуре болевых синдромов, чем «интерстициальный цистит» [8]. Предложено следующее определение СБМП: *СБМП диагностируется на основании хронической (>6 мес) тазовой боли, давления или дискомфорта, связанных по ощущениям с мочевым пузырем в сочетании по крайней мере с одним из мочевых симптомов, таких как urgentное или учащенное мочеиспускание. Схожие по клиническим проявлениям заболевания как причина имеющихся симптомов должны быть исключены. Дальнейшее дообследование и постановка диагноза СБМП предпринимаются в зависимости от результатов цистоскопии с гидробуживанием и морфологического исследования биоптатов.*

Заболевания, схожие по симптоматике с СБМП/ИЦ и требующие проведения дифференциальной диагностики, представлены в таблице с указаниями методов их возможного выявления или исключения.

Вместе с тем проведенные исследования свидетельствуют о значительной вариабельности цистоскопических и морфологических изменений у пациентов этой группы. Характерная язва мочевого пузыря, которая была описана американским гинекологом G. Hunner в 1914 г., выявляется при цистоскопии у 20–30% больных, а примерно в 30% случаев цистоскопическая картина бывает нормальной. Цистоскопическая картина (наличие гломеруляций – петехиальных кровоизлияний в подслизистый слой, участков гуннеровских поражений, выраженность гематурии и емкость мочевого пузыря) не коррелирует с морфологическими изменениями в биоптатах. Морфологические изменения играют лишь поддерживающую роль при установлении окончательного диагноза и позволяют исключить дру-

гие, сходные по клинической симптоматике, заболевания [9, 10]. Многообразие симптомов и различия в восприимчивости пациентов к лечению указывают на вероятную полиэтиологичность СБМП/ИЦ.

По мнению некоторых специалистов, две наиболее частые причины ХТБ у женщин – СБМП/ИЦ и эндометриоз – могут сочетаться в 38–80% случаев [11, 12]. Эти заболевания нередко имеют похожую клиническую картину, являясь «близнецами», что затрудняет их своевременную диагностику и лечение.

Несмотря на существование ряда исследований, роль инфекции (включая атипичные микроорганизмы и нанобактерии) в этиологии и патогенезе как СБМП/ИЦ, так и ХП/СХТБ убедительно не доказана.

Исследования последних лет свидетельствуют, что пациенты с СБМП/ИЦ значительно чаще, чем лица контрольной группы, имеют симптомы, не связанные с мочевым пузырем и даже выходящие за пределы малого таза. Клиническая картина характеризуется наличием различных функциональных соматических синдромов (ФСС). Термин «функциональный соматический синдром» используется для описания модели «продолжительного телесного недуга», при котором адекватное обследование не выявляет очевидной структурной или другой специфической патологии. Нередко у больных этой группы наблюдаются фибромиалгия (ФМ), синдром хронической усталости (СХУ), СРК, аллергия, астма, вульводиния и другие заболевания и синдромы [13].

E.Q. Wu и соавт. [14], обследовав 749 пациентов с СБМП/ИЦ, показали высокую частоту у них ФМ, СРК, СХТБ, эндометриоза, депрессии, тревоги и вульводинии по сравнению с 1498 пациентами контрольной группы. J.Q. Clemens и соавт. [15] в исследовании «случай – контроль» также наблюдали больше случаев миалгии, головной боли, желудочно-кишечных симптомов, боли в спине, депрессии и тревоги среди 239 женщин с СБМП/ИЦ, чем в группе контроля. Группой исследователей из Канады, США, Индии и Дании при обследовании 207 пациенток с СБМП/ИЦ была показана высокая частота развития у них ФМ, СХУ, СРК, мигрени и головной боли напряжения, вульводинии, височно-нижнечелюстных расстройств и боли в поясничной области, а также депрессии и тревоги [16]. Сходные данные были получены в других аналогичных исследованиях [17–21].

A.P. Varanowski и соавт. [22] предложили разделить пациентов с СБМП/ИЦ на три группы в зависимости от наличия симптомов, не связанных с мочевым пузырем: первая группа может иметь только симптомы поражения мочевого пузыря, вторая группа – симптомы, воспринимаемые со стороны других органов малого таза, что свидетельствует о развитии центральной сенситизации, третья группа – системные синдромы, в основе развития которых лежат центральные механизмы. Основываясь на данной концепции, J.W. Warren и соавт. [23] установили, что 7% обследованных ими пациентов имели только клинические проявления СБМП/ИЦ, около 2% страдали тазовыми расстройствами, остальные (91%) относились к третьей категории и страдали такими системными синдромами, как ФМ, СХУ или мигрень.

Попытка провести фенотипирование 176 больных СБМП/ИЦ позволила J.C. Nickel и соавт. [16] также выделить три группы пациентов: в 56% случаев был диагностирован изолированный СБМП/ИЦ, в 27% – регионарный

Заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики с СБМП/ИЦ
(ESSIC consensus, 2005–2006)

Дифференциально-диагностический ряд	Методы диагностики или исключения*
Carcinoma и carcinoma <i>in situ</i>	Цистоскопия и биопсия
Кишечная группа бактерий	Рутинная урокультура
<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Candida species</i>	Специальные посевы
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	При наличии «стерильной» пиурии посев на <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Herpes simplex u human papilloma virus</i>	Физикальное и лабораторное обследование
Лучевая терапия	Сбор анамнеза
Химиотерапия, включая применение циклофосфамидных препаратов	То же
Противовоспалительная терапия с применением препаратов тиапрофеновой кислоты	» »
Инфравезикальная обструкция и нейрогенный мочевой пузырь	Урофлоуметрия и ультрасонография
Камень мочевого пузыря	Рентгенография или цистоскопия
Камень дистального отдела мочеточника	Анамнез и/или гематурия: КТ или экскреторная урография
Дивертикул уретры	Анамнез и физикальное обследование
Урогенитальный пролапс	То же
Эндометриоз	» »
Вагинальный кандидоз	» »
Рак шейки, тела матки или яичников	Физикальное обследование
Нарушение эвакуаторной функции мочевого пузыря (ретенция)	Определение остаточной мочи с помощью УЗИ
Гиперактивный мочевой пузырь	Анамнез и уродинамическое исследование
Рак предстательной железы	Физикальное обследование и анализ крови на ПСА
Обструкция на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы	Урофлоуметрия и исследование давление – поток
Хронический бактериальный простатит	Анамнез, физикальное обследование, бактериологическое исследование
Хронический абактериальный простатит	То же
Сдавление <i>n. pudendus</i>	Анамнез, физикальное обследование, диагностическая блокада
Нарушение функции мышц тазового дна	Анамнез, физикальное обследование

Примечание. * – диагноз схожих по симптоматике заболеваний не обязательно исключает диагноз СБМП (BPS). КТ – компьютерная томография, ПСА – простатический специфический антиген.

болевого синдром (СБМП/ИЦ и СРК) и в 16% – системный болевой синдром (СБМП/ИЦ и СРК в сочетании с ФМ и/или СХУ).

Эти синдромы имеют много общего: диагноз основан на симптомах, в клинической картине преобладает боль, встречаются преимущественно у женщин, отсутствуют четкая гистологическая картина и лабораторные тесты, характерно хроническое течение, этиология неизвестна. С учетом этого сходства ФМ, СХУ, височно-нижнечелюстные расстройства и СРК обычно обсуждаются вместе как ФСС. ХТБ и мигрень также иногда относят к ФСС, а де-

прессия и тревога нередко сочетаются с ФСС. По мнению некоторых исследователей, похожая характеристика СБМП/ИЦ позволяет отнести его также к ФСС.

В двух недавних исследованиях продемонстрировано, что ФСС предшествуют развитию СБМП/ИЦ. E.Q. Wu и соавт. [24] проанализировали вероятность развития СБМП/ИЦ в больших группах пациентов с ФМ, СРК, ХТБ или вульводинией в течение 3 лет и отметили высокий риск заболевания. В другом исследовании было показано, что в 71–95% случаев развитие системных болевых синдромов предшествует появлению клинических

симптомов СБМП/ИЦ, этот период может составлять более 12 мес [24].

Вместе с тем имеются данные о нередком появлении ФСС на фоне уже существующего СБМП/ИЦ. Проведенный опрос 514 пациенток с СБМП/ИЦ показал, что в 69% случаев в дальнейшем у них развилась мигрень, в 59% случаев – СРК, в 46% – СХУ, в 44% – депрессия и в 36% – ФМ [25]. Таким образом, ФСС ассоциируются с СБМП/ИЦ и могут быть важным ключом к патогенезу этого заболевания.

Пациенты, страдающие ХП/СХТБ, в 6 раз чаще имеют в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, в 5 раз чаще – неврологические заболевания, в 2 раза чаще – синуситы и депрессию по сравнению со здоровыми мужчинами [26]. Около 21% пациентов с ХП/СХТБ страдают также различными костно-мышечными, ревматологическими заболеваниями или заболеваниями соединительной ткани. В 2 раза чаще в этой группе встречается СХУ, а СРК наблюдается, по разным данным, у 19–79% пациентов. Следовательно, ХП/СХТБ может являться частью системного болевого синдрома [18]. Кроме того, у имеющих урологическую патологию пациентов с ХТБ в ряде случаев встречаются дисфункция мышц тазового дна, невралгия *n. pudendus* и других регионарных нервов.

Экстратазовые симптомы, которые отмечают пациенты с ХТБ, включая СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ, могут быть болевыми и неболевыми, например онемение, головокружение или сильное сердцебиение. Характерной чертой этих симптомов является их схожесть с соматизированным расстройством. Соматизированное расстройство – психическое заболевание, проявляющееся навязчивыми и катастрофическими жалобами пациента на соматические симптомы, которые не подтверждаются клиническими обследованиями. Жалобы отличаются полиморфизмом и нетипичностью: разнообразными телесными болями, расстройством мочеиспускания, желудочно-кишечные расстройства, нарушения половой и репродуктивной функций, а также тревога и сниженное настроение. У пациентов возникают негативные реакции на попытки разъяснения природы их страдания психологическими причинами. Для установления диагноза заболевания необходимо учитывать длительность заболевания, частое его сочетание с тревожными расстройствами и депрессивным фоном.

Лечение больных, страдающих СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ, представляет трудную задачу и требует междисциплинарного подхода. В интересах пациента следует проводить многоплановую, симульманную терапию. При неэффективности различных методов лечения следует пересмотреть лечебную тактику и, возможно, клинический диагноз [27, 28].

Пациентов, страдающих СБМП/ИЦ, необходимо информировать о нормальной функции мочевого пузыря, характере заболевания, существующих методах лечения, их риске, поведенческой терапии, средствах борьбы со стрессом, приводящим к усилению симптомов. Вторым направлением в лечении СБМП/ИЦ может быть применение мануальной терапии (воздействие на тазовые, абдоминальные и бедренные мышечные триггерные точки, протяженные мышечные контрактуры и рубцы). Вместе с тем упражнения, направленные на укрепление мышц тазового дна (например, гимнастика по Кегелю), противопоказаны. Фармакотерапия заключается в назначении антидепрессантов (амитриптилин, венлафаксин), антигистаминных препаратов (гидроксизин гидрохлорид) и блокаторов H2-

рецепторов (циметидин), а также пентозанполисульфата. Для внутривезикулярной фармакотерапии рекомендованы диметилсульфоксид, гепарин и лидокаин в сочетании с глюкокортикоидами [28]. В отличие от США, в Канаде и странах Европы, включая Россию, для инстилляций в мочевой пузырь в настоящее время нередко применяют препараты, восстанавливающие защитный гликозаминогликановый слой уротелия: хондроитин сульфат, гиалуронат натрия или их комбинацию.

Третьим направлением (уровнем) в лечении СБМП/ИЦ является цистоскопия под общей анестезией с гидробуживанием мочевого пузыря. При выявлении участков гуннеровского поражения (язв) выполняют их коагуляцию (гольмиевый лазер, электрокоагуляция) и/или введение в подслизистый слой мочевого пузыря триамцинолона.

К четвертому направлению лечения относятся различные методики нейростимуляции, включая имплантацию постоянного нейростимулятора. В урологической клинике Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, а также в ряде медицинских центров Европы уже длительное время применяют метод эндовезикулярного ионофореза (эндовезикулярного введения лекарственных препаратов под действием электрического постоянного тока).

Назначение циклоспорина А и внутридуральное введение ботулинического токсина типа А рассматривают как пятое направление лечения СБМП/ИЦ.

В связи с отсутствием роста микрофлоры при бактериологическом исследовании у большинства больных СБМП/ИЦ и недоказанностью инфекционной теории его возникновения длительное применение антибиотиков не оправдано. Вместе с тем при выполнении эндовезикулярных процедур и цистоскопии проводится антимикробная профилактика мочевой инфекции, при этом предпочтение отдается препаратам, обладающим доказанной эффективностью при однократном применении (например, фосфомицина трометамол).

У ограниченного контингента больных с «потерянной» емкостью мочевого пузыря, наличием мучительной тазовой боли и выраженной дизурией возможно выполнение ортотопической пластики мочевого пузыря, суправезикулярной деривации мочи с цистэктомией или без нее.

Влияние ХП/СХТБ на качество жизни мужчин хорошо известно, в то же время лечение затруднено не только из-за отсутствия убедительных данных об этиологии и патогенезе данного синдрома, но и отчасти из-за гетерогенности этой группы пациентов. Поскольку, согласно определению, имеется в большей степени синдром, а не болезнь, трудно предложить один эффективный вид лечения. Результаты крупных многоцентровых исследований различных препаратов (например, антибиотиков, альфа-блокаторы, нейролептики) нередко показывают минимальный эффект или его отсутствие по сравнению с плацебо; вместе с тем гетерогенная природа пациентов в этих исследованиях может не позволить получить положительный результат в случае соответствующего механизма или этиологии симптомов [29]. Отсутствуют утвержденные маркеры для классификации пациентов и выбора определенного вида лечения.

В этой непростой ситуации в настоящее время предлагается использовать в клинической практике системы для фенотипирования и определения оптимального инди-

видуального лечения пациентов с ХТБ (СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ). «Гипотеза снежинки», предложенная в 2009 г. в отношении СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ, основывается на концепции, что нет двух одинаковых пациентов, как и двух похожих снежинок, хотя они все остаются снежинками и снежная масса выглядит однородной. На основании этого J.C. Nickel и соавт. [30] предложили пилотную систему UPOINT, состоящую из 6 доменов (координат): симптомы со стороны мочевыводящей системы, психосоциальная дисфункция, органоспецифические, инфекционные, неврологические/системные и мышечно-спастические симптомы. Каждый домен имеет клиническое определение, связан с конкретным механизмом появления или распространения симптомов и ассоциирован с определенным видом лечения.

Пациенты с хроническими тазовыми болями синдромами в урологии имеют различные и нередко множественные причины боли. Во многих случаях необходима мультимодальная терапия. Система UPOINT разработана не для диагностики СБМП/ИЦ или ХП/СХТБ, а для классификации пациентов с предположительным наличием этих синдромов в соответствии с клинически значимыми фенотипами, что облегчает проведение рациональной терапии.

В опубликованном недавно проспективном исследовании 100 пациентов с ХП/СХТБ получали мультимодальную терапию, ориентированную на каждый положительный домен (например, симптомы со стороны мочевыделительной системы: альфа-блокаторы или м-холинолитики; психосоциальная дисфункция: устранение стресса/психо-

логическая поддержка; органоспецифические симптомы: кверцетин; инфекционные: антибиотики; неврологические/системные: амитриптилин или прегабалин; мышечно-спастические: мануальная терапия). Через 6 мес наблюдения 84 (84%) пациента отмечали улучшение на 6 баллов и более по шкале CPSI [31].

Прогресс в лечении пациентов, страдающих ХТБ в урологии, зависит от многих факторов, которые могут быть лучше описаны биопсихосоциальной, чем чисто биомедицинской, моделью заболевания. Эти факторы включают предшествующие и ассоциированные заболевания, различные этиологические механизмы и разнообразные патогенетические пути, ведущие к гетерогенным клиническим фенотипическим проявлениям. Необходима всесторонняя оценка всех факторов, включая диагностику всех возможных источников боли и использование фенотипической классификации (например, UPOINT), перед различными вмешательствами. По мере накопления клинического опыта необходима критическая оценка эффективности и безопасности существовавших ранее и появляющихся новых методов лечения СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ. Медикаментозное лечение, безусловно, имеет ряд преимуществ, однако эффективность медикаментозной терапии всецело зависит от совершенствования наших знаний об этиологии и патогенезе данных заболеваний и правильной оценки имеющихся клинических фенотипов. Междисциплинарный подход с всесторонней оценкой и индивидуально подобранной терапией в конечном счете будет определять успех лечения больных ХТБ.

ЛИТЕРАТУРА

- Fall M., Baranowski A.P., Elnei S., et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol.* 2010;57:35–48.
- Fall M., Baranowski A.P., Fowler C.J., et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>
- Mathias S.D., Kuppermann M., Liberman R.F., et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol.* 1996;87:321–7.
- Nickel J.C., Tripp D., Gordon A., et al. Update on Urologic Pelvic Pain Syndromes. *Rev Urol.* 2011;13(1):39–49.
- Nickel J.C. Words of wisdom: clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Eur Urol.* 2009;56:881.
- Bordman R., Jackson B. Below the belt: approach to chronic pelvic pain. *Can Fam Physician.* 2006;113(4):446–52.
- <http://www.pelvicpain.org.uk>
- van de Merwe J.P., Nordling J., Bouchelouche P., et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53:60–7.
- Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Гундорова Л.В., Ковылина М.В. Ретроспективный анализ морфологических исследований у больных интерстициальным циститом. *Урология.* 2005;4:53–6.
- Clemons J.L., Arya L.A., Myers D.L. Diagnosing Interstitial Cystitis in Women with Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;100:337–41.
- Chung M.K., Chung R.P., Gordon D., Jennings C. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis. *JSL.* 2002;6:311–4.
- Хашукоева А.З., Зайцев А.В., Цомаева Е.А. Синдром хронической тазовой боли во взаимосвязи с интерстициальным циститом. Материалы XXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 6–9 июня 2011. С. 105–6.
- Alagiri M., Chottiner S., Ratner V., et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology.* 1997;49(5A suppl):52–7.
- Wu E.Q., Birnbaum H., Mareva M., et al. Interstitial cystitis: cost, treatment and co-morbidities in an employed population. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:55–65.
- Clemens J.Q., Meenan R.T., O'Keefe-Rosetti M.C., et al. Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. *J Urol.* 2008;179:2222–5.
- Nickel J.C., Tripp D.A., Pontari M., et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010;184:1358–63.
- Warren J.W., Howard F.M., Cross R.K., et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2009;73:52–7.
- Rodriguez M.A., Afari N., Buchwald D.S., et al. National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain: evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol.* 2009;182:2123–31.
- Aggarwal V.R., McBeth J., Zakrzewska J.M., et al. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol.* 2006;35:468–76.
- Kato K., Sullivan P.F., EvengMrd B., et al. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med.* 2009;39:497–505.
- Wessely S., Nimnuan C., Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet.* 1999;354:936–9.
- Baranowski A.P., Abrams P., Berger R.E., et al. Urogenital pain – time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management. *Eur Urol.* 2008;53:33–6.
- Warren J.W., van de Merwe J.P., Nickel J.C. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Nonbladder Syndromes: Facts and Hypotheses. *Urology.*

2011;78(4):727–32.

24. Wu E.Q., Birnbaum H., Kang Y.J., et al. A retrospective claims database analysis to assess patterns of interstitial cystitis diagnosis. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:495–500.
25. Clemens J.Q., Elliott M., Suttorp M., et al. Temporal association between interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and non-bladder conditions. Presented at the Meeting of the Society for Urodynamics and Female Urology, March 1–5, 2011, Phoenix Arizona; 2011:205.
26. Pontari M.A., McNaughton-Collins M., O'Leary M.P., et al. A case-control study of

risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2005; 96:559–65.

27. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л., и др. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. *Русский медицинский журнал.* 2010;18;17(381):1084–9.
28. AUA 2011 Guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. <http://www.auanet.org>
29. Alexander R.B, Propert K.J., Schaeffer A.J., et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic

pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.*

- 2004;141:581–9.
30. Nickel J.C., Shoskes D., Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol.* 2009 Jul;182(1):155–60.
31. Shoskes D.A., Nickel J.C., Kattan M.W. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology.* 2010;75:1249–53.

ВЛИЯНИЕ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС

Кукушкин М.Л., Игонькина С.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

В эксперименте на крысах изучались антиноцицептивные свойства L-лизина эсцината. Показано, что L-лизина эсцинат вызывает изменение болевой чувствительности. В тестах tail flick и hot plate увеличивался латентный период болевой реакции на термическое воздействие. На модели воспалительной боли L-лизина эсцинат снижал болевое поведение крыс в 1-ю фазу после введения формалина.

Ключевые слова: L-лизина эсцинат; формалиновая модель боли; крысы.

Контакты: Михаил Львович Кукушкин; mkuk57@gmail.com

Для ссылки: Кукушкин М.Л., Игонькина С.И. Влияние L-лизина эсцината на болевую чувствительность у крыс. Российский журнал боли. 2015;(2):9–11.

Effect of L-lysine escinate on pain sensitivity in rats

Kukushkin M.L., Igonkina S.I.

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

The antinociceptive properties of L-lysine escinate were studied in a rat experiment. L-lysine escinate was shown to cause a change in pain sensitivity. The latent period of a pain response to thermal exposure increased in the tail-flick and hot-plate tests. The use of an inflammatory pain model showed that L-lysine escinate reduced pain behavior in the rats in the first phase after formalin injection.

Keywords: L-lysine escinate; formalin model of pain; rats

Contact: Mikhail Lvovich Kukushkin; mkuk57@gmail.com

For reference: Kukushkin M.L., Igonkina S.I. Effect of L-lysine escinate on pain sensitivity in rats. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2015;(2):9–11.

L-лизина эсцинат (L-Lysine Aescinat) — соединение аминокислоты L-лизина и эсцина, основного активного ингредиента экстракта плодов конского каштана — обладает противоотечными, противовоспалительными, нейропротекторными свойствами и используется при таких состояниях, как тяжелый отек при черепно-мозговой травме, в том числе с субарахноидальными и внутричерепными гематомами, при выраженной отечности вследствие травм мягких тканей, при тяжелых нарушениях венозного кровообращения нижних конечностей [2, 5, 6]. Противовоспалительные свойства эсцина и его производных подтверждены в многочисленных экспериментах на разных моделях воспаления. Эсцин угнетает развитие экспериментального отека лапы крыс, вызванного гистамином, серотонином или ожогом [9]. Эсцин дозозависимо препятствует возникновению экссудативной реакции на введение простагландина E₁ и F_{2a} [14, 15].

Важное значение в развитии антиэкссудативного действия эсцина имеет его способность повышать резистентность сосудов, что доказано на разных моделях воспаления [9, 13]. По антиэкссудативному потенциалу эсцин сопоставим с ацетилсалициловой кислотой, гидрокортизоном, фенилбутаноном и бутаноном, а в отдельных случаях даже превосходит их [13, 14].

Важным механизмом противовоспалительного и противоотечного действия эсцина является также его венотонизирующее влияние, которое подтверждено в экспериментальных исследованиях *in vitro* [15]. На модели изолированной пупочной вены человека (*ex vivo*), перфузированной в условиях гипоксии, показано, что эсцин противодействует уменьшению содержания в эндотелиоцитах АТФ и последующей активации фосфолипазы А₂ (фермента, обеспечивающего высвобождение из клеточных мембран предшественника фактора активации тромбоцитов) и

арахидоновой кислоты (предшественника медиаторов воспаления — лейкотриенов и простагландинов) [8]. Важно также, что противовоспалительное действие эсцина не сопровождается иммуносупрессией [10, 16].

Противовоспалительные и противоотечные свойства L-лизина эсцината позволили использовать этот препарат также в комплексной терапии боли в спине. В клинических наблюдениях отмечено, что L-лизина эсцинат повышает эффективность терапии пациентов с дорсалгией, радикулопатией, вызывая уменьшение болевого синдрома [2, 6].

Цель настоящего исследования — изучение обезболивающего действия L-лизина эсцината у экспериментальных животных.

Материал и методы. Эксперименты проведены на крысах линии Wistar массой 220–250 г в соответствии с этическими предписаниями Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1983) для исследований экспериментальной боли у животных. Все животные до исследования содержались в одинаковых условиях вивария с неограниченным доступом к воде и корму и с естественной сменной световой режимом, характер и режим питания в ходе опытов в различных группах не изменялся.

Анальгетическое действие L-лизина эсцината изучали с использованием тестов tail flick (тест отдергивания хвоста), hot plate (тест горячей пластины) и формалиновой модели боли. Для оценки реакции отдергивания хвоста применяли специальный прибор фирмы Ugo Basile (Италия), позволяющий подавать сфокусированный пучок света на хвост животного и фиксировать время появления болевой реакции (латентный период) по отведению хвоста животного. Оценку болевой чувствительности с помощью теста hot plate осуществляли при помощи прибора фирмы Ugo Basile (Италия). Крыс помещали на горячую пластину

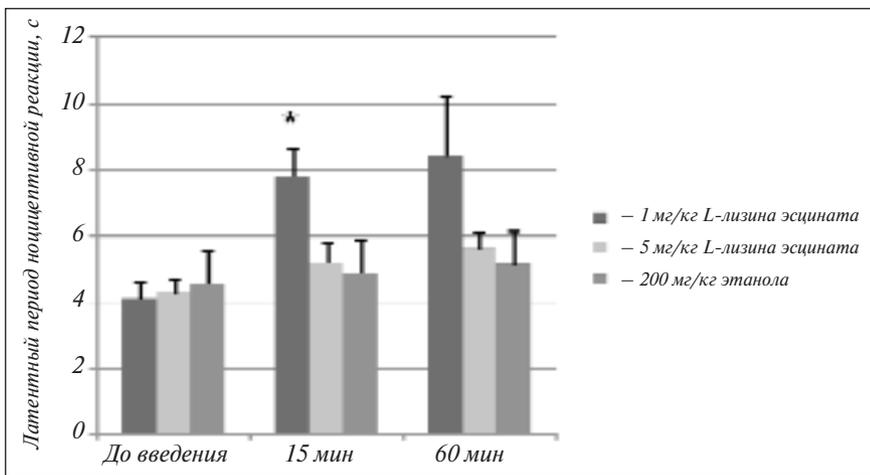


Рис. 1. Влияние L-лизина эсцината на ноцицептивную реакцию крысы в тесте tail flick. Здесь на рис. 2, 3: * – $p < 0,05$

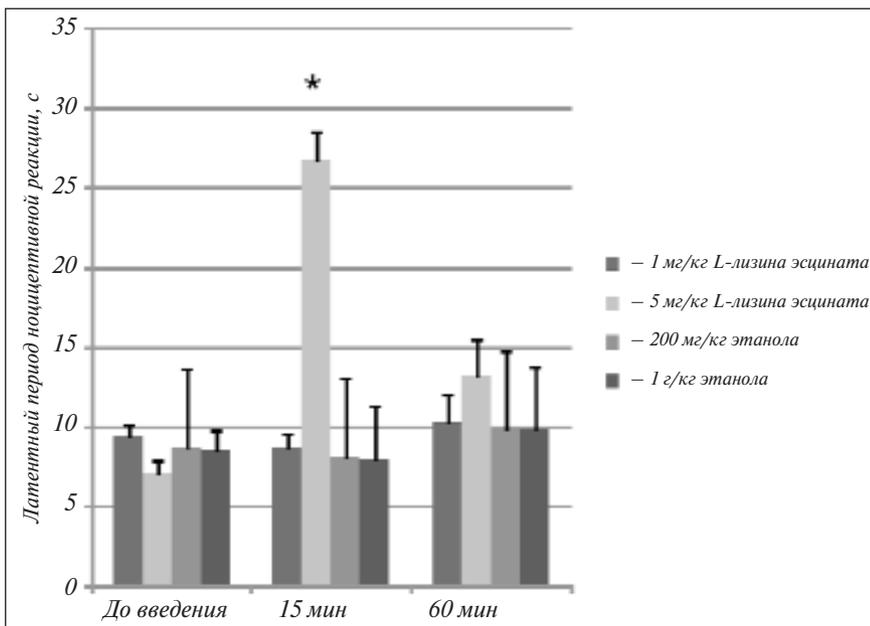


Рис. 2. Влияние L-лизина эсцината на ноцицептивную реакцию крысы в тесте hot plate

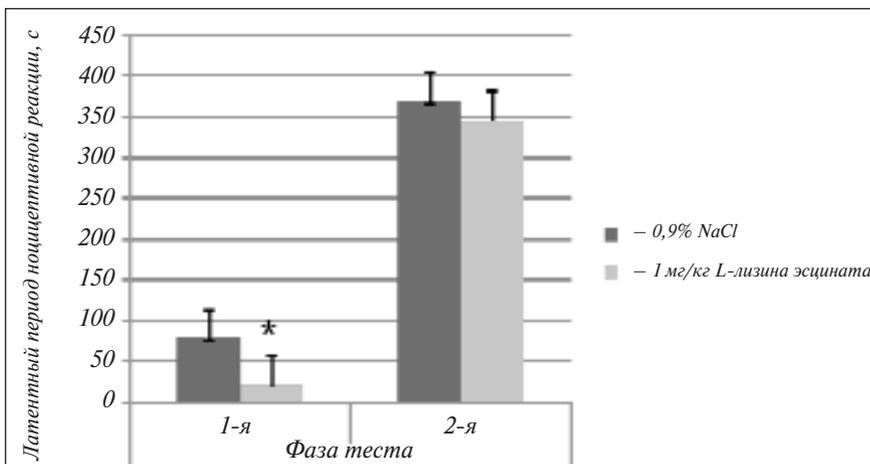


Рис. 3. Влияние L-лизина эсцината на продолжительность боли в ноцицептивном формалиновом тесте

температурой 550 °С и регистрировали время появления реакции облизывания задних лап. Болевую чувствительность оценивали до введения L-лизина эсцината, а также через 15 и 60 мин после введения.

В формалиновом тесте регистрировали продолжительность болевых реакций в 1-ю (острую) и во 2-ю (тоническую) фазы болевого синдрома в течение 60 мин. Для этого животным контрольной и опытной групп в правую заднюю лапу водили 50 мкл 5% формалина, после чего регистрировали длительность следующих поведенческих реакций, свидетельствующих о наличии боли. В 1-ю фазу за фиксированное время (1 мин) в 1-ю и 5-ю минуты после введения формалина подсчитывали суммарную длительность отдергиваний поврежденной лапы от пола и удержания ее на весу в секундах. Развитие флексий является проявлением защитного ноцицептивного флексорного рефлекса. Во 2-ю фазу за фиксированное время (1 мин) в каждый 5-минутный отрезок времени в течение 60 мин после инъекции формалина подсчитывали в секундах суммарную длительность вылизываний и выкусываний участков на лапе, в которую был введен формалин.

Раствор L-лизина эсцината вводили внутривенно в дозах 1 и 5 мг/кг в тестах tail flick и hot plate. В тесте воспалительной боли L-лизина эсцинат вводили в дозе 1 мг/кг за 5 мин до инъекции формалина. Животным контрольных групп вводили либо 0,9% NaCl, либо этанол в дозах 200 мг/кг и 1 г/кг. В опытных и контрольных группах было по 6 животных. Полученные данные обрабатывали с помощью непараметрических методов, используя T-критерий Манна–Уитни и W-критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Введение L-лизина эсцината в дозах 1 и 5 мг/кг вызывало увеличение латентного периода реакции на ноцицептивное термическое раздражение. В тесте tail flick статистически значимое увеличение латентного периода отмечено через 15 мин после введения препарата в дозе 1 мг/кг (рис. 1), а в тесте hot plate – через 15 мин после введения L-лизина эсцината в дозе 5 мг/кг (рис. 2).

Предварительное введение L-лизина эсцината животным с фор-

малиновой моделью вызывало статистически значимое по сравнению с контролем снижение продолжительности болевых реакций только в 1-ю фазу (рис. 3).

L-лизина эсцинат представляет собой водорастворимую соль сапонина каштана конского (эсцина) и аминокислоты L-лизина. Препарат быстро диссоциирует в крови на ионы лизина и эсцина и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Основным действующим веществом, определяющим фармакологические свойства препарата, является эсцин, с действием которого и связывают венотонический, противовоспалительный и противоотечный эффект [5, 15]. Механизм противовоспалительного действия эсцина до конца не изучен и во многом обусловлен ограничением высвобождения в зоне повреждения медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, простагландинов) [8, 15] и блокадой их рецепторов [12, 16]. Скорее всего, с воздействием эсцина на эти мишени и связано развитие обезболивающего эффекта, ко-

торый был отмечен в настоящем исследовании. Учитывая также, что L-лизина эсцинат легко проникает через гематоэнцефалический барьер, можно полагать, что противовоспалительное действие эсцина также вызвано подавлением активности центральных ноцицептивных нейронов. Ведущим механизмом сенситизации центральных ноцицептивных нейронов является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов на ноцицептивные нейроны заднего рога [4, 7], вместе с тем важную роль в этом процессе отводят иммунным механизмам, в частности глиальным клеткам и выделяемым ими цитокинам, хемокинам, ростковым факторам и простагландинам [1, 3]. Эсцин, обладая противовоспалительными свойствами, может влиять на этот механизм антиноцицепции. Подтверждением этому могут служить работы, в которых было показано обезболивающее действие эсцина при его интратекальном введении крысам на моделях невропатической [17] и воспалительной [11] боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Липополисахариды и ноцицепция. *Российский журнал боли*. 2014;2:30–8.
2. Ковальчук В.В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с дорсалгиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):26–30.
3. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Кукушкин М.Л. Роль антител к нейромедиаторам антиноцицептивной системы в механизмах невропатической боли. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2013;3:32–7.
4. Кукушкин М.Л. Почему боль становится хронической? *Патогенез*. 2008;6(1):4–8.
5. Парфенов В.А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):99–102.
6. Хабиров Ф.А., Кочергина О.С., Гранатов Е.В. и др. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности L-лизина эсцината в сочетанной терапии острых компрессионно-ишемических радикулопатий. *Неврологический вестник*. 2012;44(4):60–4.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль: Практическое руководство для врачей. Москва: Издательство РАМН; 2011. 565 с.
8. Arnould T., Janssens D., Michiels C., et al. Effect of aescin on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 1996;315:227–33.
9. Guillaume M., Padioleau V. Venotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneim-Forsch*. 1994;44:25–35.
10. Hu X.M., Zang Ya., Zeng F. Effects of sodium β -aescin on expression of adhesion molecules and migration of neutrophils after middle cerebral artery occlusion in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(7):869–75.
11. Li Q., Ouyang H., Wang P., Zeng W. The antinociceptive effect of intrathecal aescin in the rat formalin test. *Eur J Pharmacology*. 2012;674(2):234–9.
12. Matsuda H., Li Y., Yoshikawa M. Possible involvement of 5-HT and 5-HT₂ receptors in acceleration of gastrointestinal transit by aescin Ib in mice. *Life Sci*. 2000;66:2233–8.
13. Oschmann R., Biber A., Lang F., et al. Pharmacokinetic of betaescin after administration of various Aesculus extract containing formulations. *Pharmazie*. 1996;51:577–81.
14. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'Aesculus hippocastanum L. Parte II. Farmacodinamica dell'escina. Capitolo II. *Boll Chim Farm*. 1992; 131:284–93.
15. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001;44:183–93.
16. Wang T., Fu F., Zhang L., et al. Effects of aescin on acute inflammation and the immune system in mice. *Pharmacological Reports*. 2009;61:697–704.
17. Yao X.H., Zhou P., Huang Y., et al. Effects of intrathecal aescin and clonidine in the treatment of neuropathic pain in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(9):1840–2.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АГМАТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОСТРОЙ БОЛИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ АНАЛГЕЗИИ

Сосин А.А., Балашова Т.В., Дюйзен И.В., Ламаш Н.Е., Мнацакян Л.А., Быков А.О., Шуматов В.Б.
ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;
ФГБУН «Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского» ДВО РАН, Владивосток, Россия

Изучена динамика содержания агматина в плазме крови у пациентов при развитии острого болевого синдрома и проведении лекарственной анальгезии. Полученные данные подтверждают участие агматина в системе модуляции боли у человека. Установлена динамика уровня агматина при развитии травматического болевого синдрома и использовании наркотических анальгетиков. Выявлены особенности содержания агматина в зависимости от пола. Таким образом, можно предположить, что реакция агматинергической системы является неизменным компонентом болевой патологии, что указывает на роль данного амина в эндогенной модуляции боли.

Ключевые слова: агматин; болевой синдром; анальгезия.

Контакты: Андрей Андреевич Сосин; sosin-dr@mail.ru

Для ссылки: Сосин А.А., Балашова Т.В., Дюйзен И.В. и др. Исследование содержания агматина в плазме крови человека при острой боли и лекарственной анальгезии. *Российский журнал боли.* 2015;(2):12–15.

Investigation of human plasma agmatine levels in acute pain and drug-induced analgesia

Sosin A.A., Balashova T.V., Dyuzhen I.V., Lamash N.E., Mnatsakanyan L.A., Bykov A.O., Shumatov V.B.

¹Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia;

²A.V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

The time course of changes in plasma agmatine levels was studied in patients in the development of acute pain syndrome and during drug-induced analgesia. The findings confirm that agmatine is involved in pain modulation in humans. There was a time course of changes in agmatine levels when traumatic pain syndrome developed and narcotic analgesics were used. The specific features of gender-related agmatine levels were found. Thus, the response of the agmatinergetic system may be presumed to be an invariable component of pain pathology, indicating the role of this amine in endogenous pain modulation.

Keywords: agmatine; pain syndrome; analgesia.

Contact: Andrei Andreevich Sosin; sosin-dr@mail.ru

For reference: Sosin A.A., Balashova T.V., Dyuzhen I.V., et al. Investigation of human plasma agmatine levels in acute pain and drug-induced analgesia. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2015;(2):12–15.

В современной медицине, помимо классических анальгетиков, используемых в лечении острого и хронического болевого синдрома (опиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты) [1, 2, 5], все чаще применяются адьювантные средства различных фармакологических групп, которые в той или иной мере влияют на эндогенные противоболевые системы — моноаминергическую, ГАМК-ергическую, пептидергическую и т. д. Недавно обнаружено, что некоторые фармакологические агенты, которые непосредственно не связываются с опиоидными рецепторами, играют важную роль в регуляции анальгетического действия опиоидов. Эти вещества были названы биполярными модуляторами функции опиоидов (biphasic opioid function modulator — BOFM), или биполярными анальгетиками [23]. С одной стороны, они потенцируют анальгезию, вызванную наркотическими анальгетиками, с другой — подавляют развитие и нарастание толерантности к опиоидам и эффективно блокируют вегетативные и поведенческие проявления синдрома отмены [3, 23]. К группе биполярных анальгетиков относят агонисты α -адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов (клонидин, гуанфацин), антагонисты NMDA-рецепторов (неспецифический антагонист — кетамин), ингибиторы неспецифической синтазы окиси азота (NOS). Исследования последних лет дополнили этот список новым нейромедиатором центральной и периферической нервной системы — биогенным амином агматином.

К настоящему времени получен ряд экспериментальных данных о важной функциональной роли агматина в норме и при развитии некоторых невропатологических состояний [12, 13, 26]. Предварительные исследования показали, что введение лабораторным животным этого вещества совместно с опиоидами потенцирует их анальгетический эффект, препятствует развитию и уменьшает проявления абстинентного синдрома [7, 11, 14]. Существует ряд экспериментальных подтверждений антиболевого действия агматина, реализуемого как на спинальном, так и на супраспинальном уровне [27]. Есть данные о применении агматина в качестве компонента терапии алкогольной абстиненции [24] и «синдрома отмены» при длительном употреблении опиоидов [7, 8, 19]. Доказано, что агматин может потенцировать действие морфина, снижать количество и кратность его введений [19]. В связи с этим детальное изучение механизмов функционирования эндогенной агматинергической системы создает предпосылки для решения ряда фундаментальных вопросов патофизиологии и фармакологии болевого синдрома [4]. Хотя результаты исследования анальгетических эффектов агматина у экспериментальных животных кажутся весьма многообещающими (особенно в отношении невропатического болевого синдрома), данные о закономерностях функционирования агматинергической системы у человека практически отсутствуют. К настоящему времени проведен ряд исследова-

ний, направленных на обоснование диагностической значимости сывороточного содержания агматина для выявления тяжести депрессивных состояний, тревожных расстройств и нейродегенеративной патологии [12, 26].

Цель настоящей работы – оценка роли агматина в механизмах развития боли у человека. Для этого мы изучали динамику содержания данного биогенного амина в крови пациентов при развитии болевого синдрома и проведении лекарственной анальгезии.

Материал и методы. В исследование было включено 30 пациентов (15 мужчин, 15 женщин, средний возраст – $38 \pm 2,4$ года) с диагнозом: закрытый перелом наружной лодыжки голени. Исследование проводилось на основании добровольного информированного согласия в полном соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 45 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом и давностью травмы не более 10 дней на момент исследования. Критерии исключения: беременность, гипертермия, выраженная соматическая патология в стадии обострения, злоупотребление алкоголем и употребление психоактивных веществ, отказ от участия в исследовании.

Для оценки интенсивности боли и адекватности послеоперационной анальгезии использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) при двигательной активности. Болевые ощущения от 1 до 3 баллов расценивали как слабую боль, от 3 до 5 баллов – как умеренную, от 5 до 7 баллов – как сильную, от 7 до 10 – как невыносимую, нестерпимую [6].

Для анализа динамики содержания агматина у каждого пациента трижды исследовали венозную кровь объемом 5 мл.

I группа («боль 1») – кровь собирали накануне хирургического лечения (открытая репозиция, металлоостеосинтез наружной лодыжки пластиной) – для определения исходного уровня агматина; II группа («боль 2») – кровь собирали в раннем послеоперационном периоде на фоне нарастания послеоперационного болевого синдрома; III группа («анальгезия») – кровь собирали через 30 мин после введения анальгетика и достижения адекватного анальгетического комфорта (1% промедол 1 мл внутримышечно). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев (7 женщин, 8 мужчин, средний возраст – $26,13 \pm 0,9$ года), у которых кровь брали утром натощак. Для анализа использовали сыворотку крови.

Пробирки с кровью помещали в термостат на 30 мин при температуре 37°C и центрифугировали при 3000 об/мин. Уровень агматина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для парного сравнения с использованием пакета программ GraphPadPrizm 4.0. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Содержание агматина в крови пациентов с травматическим болевым синдромом прямо коррелировало с показателями боли по ВАШ (рис. 1). Содержание агматина было минимальным при уровне боли по ВАШ 1 балл ($89,61 \pm 39,4$ нг/мл, 26,6% больных), его нарастание происходило при уровне боли по ВАШ 2 балла ($148,1 \pm 34,7$ нг/мл, 26,6% больных) и 3–4 балла ($249,4 \pm 24,9$ нг/мл, 26,6% больных), некоторое уменьшение зарегистрировано при уровне боли по ВАШ 5–6 баллов ($184,1 \pm 50,8$ нг/мл, 20,2% больных).

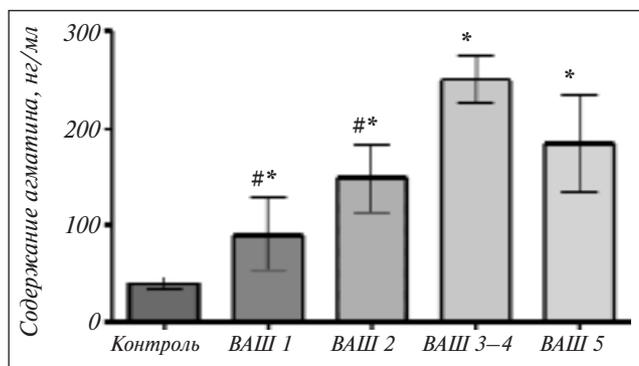


Рис. 1. Содержание агматина в крови у пациентов с травматическим болевым синдромом в зависимости от интенсивности боли по ВАШ. * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) при сравнении с контрольной группой (здесь и на рис. 2, 3); # – различия достоверны ($p \leq 0,05$) при сравнении с группой с интенсивностью боли по ВАШ 3–4 балла (здесь и на рис. 3)

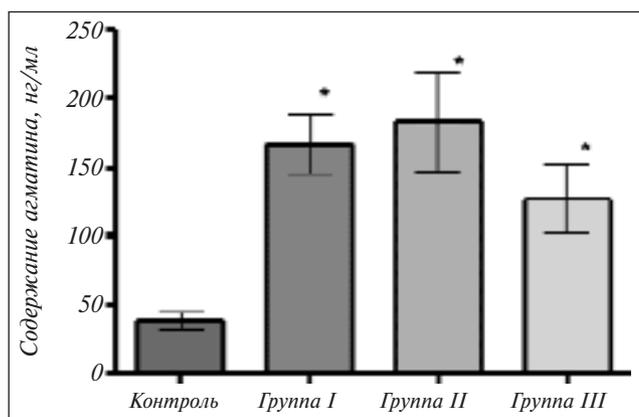


Рис. 2. Динамика содержания агматина в крови у пациентов с болью (группы I и II) и лекарственной анальгезией (группа III)

Содержание агматина в крови пациентов изменяется при возникновении боли. Так, на фоне травматического болевого синдрома (перелом голени) отмечалось достоверное увеличение (примерно в 4 раза) концентрации сывороточного агматина у всех пациентов по сравнению с группой контроля (рис. 2). Формирование дополнительной болевой ситуации (вследствие операции) характеризуется дальнейшей тенденцией к нарастанию концентрации агматина в крови пациентов. На фоне лекарственной анальгезии уровень агматина достоверно снижался. При этом, несмотря на достижение удовлетворительного анальгетического комфорта (по ВАШ), он не достигал такого же в контрольной группе.

Исходное содержание агматина в крови, а также характер ответа агматиновой системы на боль и лекарственное обезболивание в значительной степени зависят от пола пациента (рис. 3). Содержание агматина у женщин ($47,35 \pm 10,1$ нг/мл) в контрольной группе оказалось примерно в 2 раза выше, чем у мужчин ($28 \pm 3,5$ нг/мл). На фоне травматического болевого синдрома отмечалась более выраженная реакция системы агматина у мужчин. Содержание агматина в плазме крови у мужчин было повышено в 6,7 раза (до $190,0 \pm 26,8$ нг/мл) по сравнению с контролем, в то время как у женщин на фоне боли оно увеличивалось в 2 раза ($102,4 \pm 25,6$ нг/мл). В раннем послеоперационном

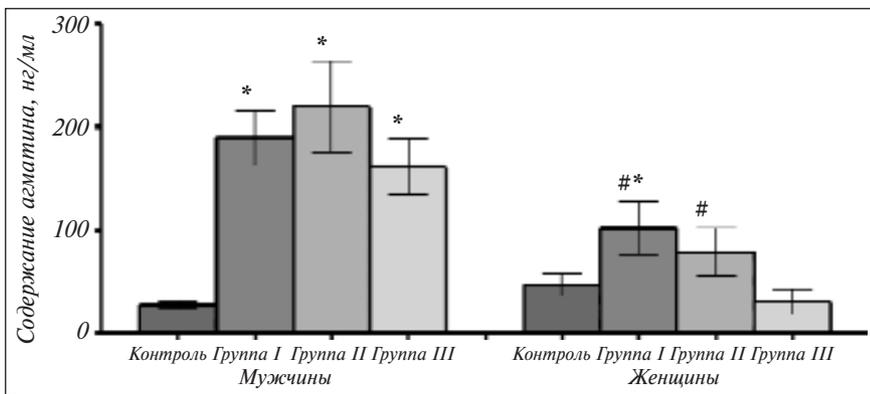


Рис. 3. Особенности реакции системы агматина на боль и лекарственное обезболивание у пациентов разного пола

периоде у мужчин наблюдалось дальнейшее повышение концентрации агматина в крови – в среднем на 12,7% ($220,2 \pm 43,5$ нг/мл) по сравнению с дооперационным уровнем, у женщин же содержание агматина в крови снизилось примерно на 22,7% ($79,15 \pm 23,5$ нг/мл), хотя и не достигло уровня контроля. Использование наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде сопровождалось примерно равнозначным снижением концентрации агматина в крови: у мужчин – на 26,2% (до $161,5 \pm 27,0$ нг/мл), у женщин – на 20,8% (до $30,54 \pm 11,7$ нг/мл) по сравнению с предыдущим этапом исследования.

Обсуждение. Несмотря на большое внимание исследователей к нейромодуляторному потенциалу агматинергической системы, большинство работ выполнено на животных и направлено на выявление эффектов агматина при его экзогенном введении. Полученные на экспериментальных моделях данные обеспечивают основу для разработки нового класса лекарственных препаратов для анальгезии, но требуют проведения детальных исследований на клиническом материале для выявления особенностей функционирования агматинергической системы у человека. Результаты настоящего исследования демонстрируют изменение активности агматинергической системы при возникновении боли – развитие болевого синдрома и его нарастание в результате операции сопровождается увеличением содержания агматина в крови, а применение анальгетиков приводит к снижению данного показателя. Изменение сывороточной концентрации агматина, с одной стороны, может являться следствием биохимических, нейротрансмиттерных и гормональных сдвигов, сопровождающих развитие болевого синдрома, а с другой – обеспечивать реализацию модулирующих эффектов данного вещества в условиях болевой патологии.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о локализации мест синтеза и метаболической деградации агматина в организме животных и человека. Общий пул данного полиамина образуется за счет его эндогенного синтеза в тканях и из экзогенных источников – продуктов питания и метаболитов микрофлоры кишечника [17]. Это объясняет столь неравномерное распределение его в тканях, показанное методами количественной хроматографии, – максимальное содержание (от 5,63 до 71,0 нг/г) зарегистрировано в органах желудочно-кишечного тракта и лишь незначительная доля всего пула эндогенного агматина (около 2,40 нг/г) – в мозге [17]. В тканях мозга вероятным источником агматина являются глиальные клетки и ней-

роны, в которых этот амин выполняет роль нейротрансмиттера [20]. Его значение для развития психо- и нейропатологии показано в ряде работ по выявлению концентрации амина в крови пациентов [12].

Преодоление агматином гистогематических барьеров обеспечивается селективными катионными транспортными системами, активность и направление транспорта в которых имеет видовые и тканевые особенности [16, 21, 22]. Будучи нейромедиатором, агматин способен взаимодействовать со всеми подклассами α -адренорецепторов и имидазолиновыми рецепторами и блокирует лиганд-зависимые катионные каналы NMDA-рецепторов [13]. Данными молекулярными механизмами отчасти можно объяснить эффекты агматина в отношении болевого синдрома и лекарственной анальгезии, полученные на экспериментальных животных, – уменьшение выраженности невропатической боли [3, 27], потенцирование обезболивающего действия опиоидных анальгетиков [14], нивелирование развития «синдрома отмены» [7, 8]. Кроме того, агматин является антагонистом некоторых лиганд-зависимых кальциевых каналов, входящих в состав N-холин-, серотонин- и NMDA-рецепторов [9]. Наконец, опосредованное влияние агматина на процессы нейротрансмиссии может быть связано с его эффектами на NO-ергическую систему. Во-первых, источником синтеза обеих нейроактивных субстанций является аминокислота аргинин, превращение которой с участием NO-синтазы или аргинин-декарбоксилазы ведет к образованию оксида азота и агматина, соответственно [15]. Во-вторых, агматин является необратимым ингибитором нейрональной NOS [10] и значительно снижает уровень активности индуцибельной NOS [18]. Эти механизмы также могут обеспечивать боль-модулирующее влияние агматина.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования на клиническом материале, подтверждают участие агматина в системе модуляции боли у человека. Принимая во внимание гипотезу об антиболевым действии агматина, можно предположить, что динамика его содержания в крови пациентов является отражением активности работы эндогенных механизмов анальгезии. Это подтверждается данными динамического мониторинга сывороточной концентрации агматина у пациентов с травматической и послеоперационной болью и на фоне лекарственного обезболивания.

Важным признаком реакции данной системы на боль является зависимость от пола пациента. Исходное содержание агматина в крови у мужчин примерно в 2 раза меньше, чем у женщин. При этом изменения концентрации агматина у мужчин на фоне болевого синдрома демонстрируют более рельефную динамику. Женщины, имея более высокий исходный уровень амина в крови, на травматическое повреждение, дополнительное операционное воздействие и развитие лекарственной анальгезии отвечают менее выраженным (и не всегда однозначным) изменением активности агматинергической системы, что, очевидно, определяется влиянием специфических метаболических (и/или гуморальных) регуляторных механизмов, роль которых в модуляции боли и взаимодействии с системой агматина еще предстоит устано-

вить. Наши данные о половых различиях содержания агматина согласуются с результатами, представленными в работах Т.И. Uzbay и соавт. До настоящего времени вопрос о прямой связи метаболизма агматина с уровнем половых гормонов остается открытым и нуждается в проведении дополнительных исследований. Вместе с тем в некоторых экспериментальных работах зафиксированы гендерные отличия в реакции животных на введение агматина, например в отношении кофеин-индуцированной локомоторной активности [25]. Помимо воздействия половых гормонов на содержание агматина в крови, большое влияние может оказывать состояние эмоциональной сферы. Достоверное повышение плазменной концентрации агматина зарегистрировано у пациентов с депрессией [12], в связи с чем авторы предлагают использовать данный биохимический признак в качестве диагностического маркера глубины депрессивных состояний.

Можно предполагать поэтому, что установленное в нашем исследовании более высокое содержание амина у женщин в определенной мере связано с их большей склонностью к депрессивным изменениям фона настроения. Предположение о связи метаболизма агматина с эмоциональным компонентом интегративной болевой реакции косвенно подтверждается в нашем исследовании выявлением зависимости между уровнем восприятия боли (по ВАШ) и содержанием агматина в крови больных.

Таким образом, впервые установлены особенности реагирования системы агматина у человека на развитие болевой патологии и использование наркотических анальгетиков. Полученные данные позволяют предполагать, что реакция агматинергической системы является неизменным атрибутом болевой патологии, что может указывать на роль данного амина в эндогенной модуляции боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2006. 320 с.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Боль: патогенез и лечение. Российский журнал боли. 2010;2:35–9.
3. Дюйзен И.В., Ламаш Н.Е. Взаимодействие НО- и норадренергической систем головного мозга в механизмах боли и опиатной анальгезии. Вестник ДВО РАН. 2006;2:70–6.
4. Дюйзен И.В., Балашова Т.В., Ламаш Н.Е. и др. Особенности анальгетического действия агматина в модели тонической воспалительной боли. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014;2:49–53.
5. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с.
6. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. Москва: Аир-Арт; 1998. 184 с.
7. Aricioglu-Kartal F., Uzbay I.T. Inhibitory effect of agmatine on naloxone precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci.* 1997;61:1775–81.
8. Aricioglu-Kartal F., Regunathan S. Effect of chronic morphine treatment on the biosynthesis of agmatine in rat brain and other tissues. *Life Sci.* 2002;71:1695–701.
9. Askalany A., Yamakura T., Petrenko A., et al. Effect of agmatine on heteromeric N-methyl-d aspartate receptor channels. *Neurosci Res.* 2005;52:387–92.
10. Demady D.R., Jianmongkol S., Vuletich J.L., et al. Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. *Mol Pharmacol.* 2001;59:24–9.
11. Fairbanks C.A., Schreiber K.L., Brewer K.L., et al. Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Sep 12;97(19):10584–9.
12. Halaris A., Zhu H., Feng Y., et al. Plasma agmatine and platelet imidazoline receptors in depression. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;881:445–51.
13. Halaris A., Piletz J. Agmatine: metabolic pathway and spectrum of activity in brain. *CNS Drugs.* 2007;21:885–900.
14. Kolesnikov Y., Jain S., Pasternak G.W. Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur J Pharmacol.* 1996;296:17–22.
15. Li G., Regunathan S., Reis D.J. Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;763:325–9.
16. Molderings G.J. H., Bö nisch M., Gö thert M. Agmatine and putrescine uptake in the human glioma cell line SK-MG-1. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001;363:671–9.
17. Raasch W., Regunathan S., Li G., et al. Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sci.* 1995;56:2319–30.
18. Regunathan S., Piletz J. Regulation of inducible nitric oxide synthase and agmatine synthesis in macrophages and astrocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1009:20–9.
19. Regunathan S. Agmatine: biological role and therapeutic potential in morphine analgesia and dependence. *AAPS J.* 2006;8(5):479–84.
20. Reis D.J., Yang X.C., Milner T.A. Agmatine containing axon terminals in rat hippocampus cells. *Neurosci Lett.* 1998;250:185–8.
21. Sastre M., Regunathan S., Reis D.J. Uptake of agmatine into rat brain synaptosomes: possible role of cation channels. *J Neurochem.* 1997;69:2421–6.
22. Satriano J., Schwartz D., Ishizuka S., et al. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis. *J Cell Physiol.* 2001;188:313–20.
23. Su R.B., Li J., Qin B.Y. A biphasic opioid function modulator: agmatine. *Acta Pharmacol Sin.* 2003;24(7):631–6.
24. Uzbay T.I., Yesilyurt O., Celik T., et al. Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res.* 2000;107(1–2):153–9.
25. Uzbay T., Kose A., Kayir H., et al. Sex-related effects of agmatine on caffeine-induced locomotor activity in Swiss Webster mice. *Eur J Pharmacol.* 2010;630:69–73.
26. Uzbay T.I. A New Target for Diagnosis and Treatment of CNS Disorders: Agmatinergetic System. *Curr Med Chemistry.* 2012;19:5116–21.
27. Uzbay T.I. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):502–19.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЮМБАЛГИЕЙ

Аверченкова А.А.

Смоленский центр кинезиотерапии, Смоленск, Россия

В статье представлены данные, характеризующие нейрофизиологические особенности пациентов с хронической люмбалгией, включая оценку когнитивных функций, эмоционального реагирования, на основании анализа параметров и топографического распределения когнитивного вызванного потенциала P300. Полученные результаты свидетельствуют о том, что регистрация P300 позволяет объективно оценить наличие у пациентов с хронической болью когнитивной болевой дисфункции, а также измененной эмоциональной реактивности, являющихся проявлением феномена нейропластичности в ЦНС.

Ключевые слова: хроническая боль; люмбалгия; вызванные потенциалы; компонент P300.

Контакты: Анастасия Александровна Аверченкова; a_logvinova@mail.ru

Для ссылки: Аверченкова А.А. Нейрофизиологические особенности пациентов с хронической люмбалгией. *Российский журнал боли.* 2015;(2):16–21.

Neurophysiological characteristics of patients with chronic lumbalgia

Averchenkova A.A.

Smolensk Kinesitherapy Center, Smolensk, Russia

The article presents data characterizing the neurophysiological features of patients with chronic lumbalgia, including the assessment of cognitive functions, emotional responses, by analyzing the parameters and topographic distribution of the cognitive evoked potential P300. The findings suggest that P300 recording allows an objective assessment of whether patients with chronic pain have cognitive pain dysfunction and an altered emotional responsiveness, which are a manifestation of the CNS neuroplasticity phenomenon.

Keywords: chronic pain; lumbalgia; evoked potentials; P300 component.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Averchenkova; a_logvinova@mail.ru

For reference: Averchenkova A.A. Neurophysiological characteristics of patients with chronic lumbalgia. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2015;(2):16–21.

Хроническая боль — одна из ведущих причин обращений за медицинской помощью [1, 2]. В структуре хронических болевых синдромов боль в спине занимает ведущее место и значительно ухудшает качество жизни, ограничивает трудоспособность и социальную активность пациентов. При продолжительности боли свыше 3 мес частота возвращения больных к труду составляет менее 60% [3]. Хроническая боль имеет клинические, нейрофизиологические и психофизиологические особенности [4]. Ведущее значение в хроническом течении боли отводится феномену центральной сенситизации, который характеризуется тем, что после прекращения воздействия периферических болевых стимулов остается определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога и это состояние сохраняется автономно или поддерживается при низком уровне ноцицептивной стимуляции. Помимо сенситизации нейронов заднего рога, развивается повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий [4–6]. Все это формирует неадекватную реакцию нервного волокна на раздражение, способствуя существенному изменению паттерна передаваемого сигнала. Наряду со структурными и функциональными изменениями в соматосенсорной нервной системе свой вклад в восприятие боли вносят также аффективные и когнитивные составляющие [7–9].

Данные методов функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии показали, что у пациентов, страдающих хронической болью в нижней части спины, синдромом раздраженного кишечника, фибромиалгией, цефалгией, об-

наруживаются изменения в различных структурах головного мозга, связанных с передачей и обработкой болевого сигнала, — передней поясной извилине, орбитофронтальной, инсулярной коре, дорсальных отделах моста [10, 11]. По мнению А. Мау [12], изменения серого вещества головного мозга при хронической боли являются следствием постоянной ноцицептивной импульсации и могут быть обратимыми при успешном лечении болевого синдрома. А.В. Аркарян и соавт. [13] при обследовании 17 пациентов с хронической болью в спине с помощью морфометрического анализа также обнаружили снижение плотности серого вещества в дорсолатеральных отделах префронтальной коры с двух сторон и в правом таламусе, т. е. структурах, которые участвуют в процессах восприятия боли.

N.A. Roussel и соавт. [14] проанализировали и сравнили исследования пациентов с хронической болью в нижней части спины, направленные на изучение особенностей функционирования головного мозга при этом состоянии, и исследования с экспериментально индуцированной болью и пришли к выводу о нарушении центральных механизмов ноцицепции, а также значительном вкладе психосоциальных факторов, катастрофизации и депрессии в пролонгирование механизмов центральной сенситизации. Некоторые авторы особо подчеркивают связь между болью и эмоциями [15, 16]. Представление пациента о своей болезни, его эмоциональное состояние и формирование отношения к боли, основанное на предшествующем опыте, во многом влияют как на интенсивность симптомов, так и на эффективность лечения [17].

Хроническая боль может оказать негативное влияние на когнитивные функции [18–20], включая оперативную и

долговременную память, распознавание и внимание [21, 22], а также процессы принятия решений [23, 24]. Около 54% пациентов с хронической болью имеют нарушения хотя бы одной из когнитивных функций; при этом наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на нарушения памяти (23,3%), внимания (18,7%), трудности при завершении заданий (20,5%) [10]. В качестве возможной причины когнитивных расстройств рассматриваются эмоциональный дистресс и его клинические проявления (тревога, депрессия) [25, 26]. Показано также, что по мере хронизации болевого синдрома усугубляются имеющиеся эмоционально-поведенческие расстройства, что приводит к дальнейшей инвалидизации и утрате трудоспособности [5].

Депрессия наблюдается более чем у половины пациентов с хронической болью [27]. Многие авторы приходят к заключению о комплексной модели депрессии и хронической боли [28–30]. Эпидемиологические данные указывают на частое сочетание хронической боли и тревожных расстройств [31, 32]. Эмоциональный аспект боли во многом определяется субъективными представлениями о боли как об угрозе, обусловленной наличием тяжелого заболевания, что приводит к развитию тревоги и страха, выбору неадаптивных стратегий ее преодоления. Таким образом, наличие или отсутствие болевого страдания зависит не столько от тяжести поражения, сколько от болевого восприятия [33]. «Болевая память» тесно связана с представлениями о боли и прогнозе заболевания, что в случаях ошибочных представлений приводит к неадекватному поведению, способствующему усилению боли [5, 34]. Именно поэтому психологическое вмешательство при лечении хронической боли имеет доказанную эффективность [35].

Важным представляется поиск возможных нейрофизиологических коррелятов феномена нейропластичности в виде биоэлектрических процессов, лежащих в основе измененной активности мозга при хронической боли. Методом индикации таких процессов, связанных с механизмами восприятия внешней информации и ее обработки, является регистрация вызванных потенциалов (ВП). Эмоциональная значимость стимулов определенным образом отражается на характеристиках компонентов ВП, регистрируемых с латентным периодом более 200 мс, причем соответствующие изменения обладают межполушарной асимметрией, а также различны при нейтральной, положительной и негативной эмоциональной стимуляции [36, 37].

Не менее значимым является поиск возможных путей профилактики хронизации болевого синдрома; в первую очередь этот поиск может быть направлен на выявление лиц, «предрасположенных к боли», у которых наиболее вероятен переход острой боли в хроническую [38–40]. Поэтому большое значение имеет определение ключевых нейрофизиологических особенностей и когнитивного профиля пациентов, страдающих хронической люмбагией.

Цель настоящего исследования – изучение нейрофизиологических показателей у пациентов с хронической люмбагией, включая особенности когнитивных функций и эмоционального реагирования, на основании анализа параметров и топографического распределения когнитивного вызванного потенциала Р300.

Материал и методы. Было проведено неврологическое, клинко-психологическое и нейрофизиологическое обследование 84 пациентов (34 мужчины и 50 женщин, средний возраст – 44,2±1,29 года) с хронической люмба-

гией и 20 испытуемых (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 31,9±1,88 года), не имевших боли в спине (контрольная группа).

Оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), осуществляли анкетирование для выявления тревожных и депрессивных расстройств по шкалам Спилбергера–Ханина и Бека. Клинико-психологические показатели пациентов сопоставляли с параметрами когнитивных вызванных потенциалов Р300, полученных с помощью электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03». Методика включала выделение комплекса Р300 на счет и нажатие клавиши при распознавании значимых слуховых стимулов, а также нажатие клавиши при распознавании эмоционально значимых вербальных и невербальных стимулов. Использовали стандартную «odd-ball» парадигму. При этом пациентам ставили задачу подсчитать стимулы определенной тональности «в уме», а в следующем задании – нажимать на клавишу при распознавании значимого тона. Далее пациенту предъявляли словесный и образный видеоряды, в которых из серии незначимых стимулов (стол, дом, книга, дерево) необходимо было выделить значимый (образ пациента с болью в спине либо словосочетание «болит спина»). Регистрация биоэлектрической активности проводилась по 12 каналам с использованием электродов Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, T3-T4, P3-P4, O1-O2 и референтных A1-A2; резекция артефактов осуществлялась по каналам электроокулографии и ЭКГ, чувствительность – 1–2 мкВ/деление; фильтр нижних частот – 70 Гц; фильтр высоких частот – 0,5 Гц; резекция артефактов по амплитуде 100 мкВ; эпоха анализа – 1000 мс, задержка – 0, отношение числа значимых стимулов к незначимым – 25/75, чередование случайное, общее число стимулов в серии – 100.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ StatGraphics 2.1. Все статистические тесты выполняли для двустороннего уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. По результатам клинко-неврологического обследования и МРТ у 67 (79,8%) пациентов был подтвержден неспецифический характер боли в спине, а у 17 (20,2%) – радикулопатия. В целом по группе преобладали пациенты ($n=45$; 53,6%) с болью умеренной и высокой интенсивности (>30 баллов по ВАШ). Менее интенсивная боль наблюдалась у 39 (46,4%) пациентов. Согласно данным анамнеза, длительность болевого синдрома в среднем составила 7,6±6,83 года.

Среди 84 обследованных с хронической болью высокий уровень личностной тревожности (>45 баллов по шкале Спилбергера–Ханина) наблюдался у 44 (52,4%), умеренный и низкий уровень – у 40 (47,6%). Высокий уровень реактивной тревожности выявлен у 28 (33,3%) пациентов, умеренный или низкий – у 56 (66,7%). У 25 (29,8%) пациентов имелось сочетание высокого уровня личностной и реактивной тревожности. В группе контроля высокая личностная тревожность выявлена у 5 (25%) испытуемых, высокая реактивная тревожность – у 2 (10%), высокая личностная и реактивная тревожность – у 1 (5%).

У пациентов с хронической люмбагией установлен более высокий уровень депрессии по шкале Бека по сравнению с контрольной группой. Депрессия отмечена у 29 (34,5%) из 84 пациентов, в контрольной группе – у 1 (5%) обследованного.

Таблица 1. Динамика латентности потенциала P300 на счет в зависимости от интенсивности болевого синдрома

P300 счет	Боль >30 баллов по ВАШ	Боль <30 баллов по ВАШ	Контроль
F1	341,7±4,64 ^{***}	324,4±10,65 [*]	304,0±9,73 ^{**}
F2	337,9±5,0 ^{**}	325,6±10,50 [*]	310,0±8,62 ^{**}
F3	336,8±5,38 ^{***}	323,1±10,32 [*]	305,6±8,42 ^{**}
F4	338,8±5,56 ^{***}	325,3±10,80 [*]	306,8±8,07 ^{**}
T3	340,1±5,44 ^{***}	323,3±10,1 [*]	313,4±9,21 ^{**}
C3	342,6±5,33 ^{***}	324,3±10,06 [*]	307,4±8,24 ^{**}
C4	341,8±6,18 ^{***}	324,0±10,92 [*]	302,8±9,04 ^{**}
T4	340,1±6,52 ^{***}	325,0±10,80 [*]	308,0±8,69 ^{**}
P3	331,8±6,04	333,0±10,37	308,4±9,77
P4	334,9±8,13	333,3±11,59	309,4±8,92
O1	329,4±8,21	331,4±13,4	308,4±8,7
O2	327,3±8,46	334,1±12,75	311,2±9,12

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – достоверные различия между группами, ** – достоверные различия с контролем ($p < 0,05$).

При проведении нейрофизиологического исследования выявлено увеличение латентности когнитивного потенциала P300 у пациентов с умеренной и высокой интенсивностью хронического болевого синдрома (>30 баллов по ВАШ) по сравнению с пациентами с менее интенсивной болью и здоровыми. Статистически значимые различия установлены в лобных, центральных и височных отведениях (табл. 1).

При анализе параметров потенциала P300 на эмоционально значимые стимулы при вербальной стимуляции в

Таблица 2. Динамика латентности потенциала P300 на вербальную стимуляцию в зависимости от интенсивности болевого синдрома

P300 вербальная стимуляция	Боль >30 баллов по ВАШ	Боль <30 баллов по ВАШ	Контроль
F1	303,6±4,70 [*]	320,9±8,82 [*]	324,4±8,4
F2	302,5±3,99 [*]	327,2±9,21 [*]	318,0±7,29
F3	302,8±4,21 ^{**}	329,9±7,41 [*]	325,8±7,40 ^{**}
F4	305,9±4,87 [*]	333,9±7,01 [*]	321,2±7,09
T3	305,2±4,53 ^{***}	328,4±7,24 [*]	329,8±7,54 ^{**}
C3	306,6±4,31 ^{**}	332,8±7,85 [*]	339,4±11,28 ^{**}
C4	305,2±4,80 ^{***}	328,5±6,29 [*]	337,0±11,10 ^{**}
T4	307,0±4,74 [*]	335,1±6,02 [*]	338,6±11,46
P3	313,1±5,52 [*]	331,6±7,31 [*]	336,8±10,43
P4	308,1±5,87 [*]	334,0±6,6 [*]	334,8±11,08
O1	317,9±5,50	294,9±15,1	335,2±10,98
O2	318,0±6,01	319,1±6,60	332,4±11,37

группе пациентов с умеренной и интенсивной болью, напротив, были выявлены достоверно более короткие латентности потенциала P300 в центральных (C3, C4) отведениях, а также в левой лобно-височной области (F3, T3) по сравнению с контролем. Параметры латентности у пациентов с интенсивной болью были достоверно короче в лобной (F1, F2, F3, F4), центральной (C3, C4), височной (T3, T4) и теменной (P3, P4) областях, чем в группе пациентов с менее интенсивной болью (табл. 2).

При невербальной стимуляции (значимый стимул – образ человека с болью в нижней части спины) у пациентов с хронической болью разной интенсивности были получены достоверно более короткие латентные периоды потенциала P300 в лобно-височных (F1, F2, F3, F4, T3, T4), центрально-теменных (C3, C4, P3, P4) и затылочных (O1, O2) отведениях по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом параметры латентности также зависели от интен-

сивности боли и у пациентов с умеренной и высокой ее интенсивностью были достоверно ниже в лобно-височных (F1, F2, F3, F4, T3, T4) и центральных (C3, C4) отведениях по сравнению с таковыми у пациентов с менее интенсивной болью (табл. 3).

При сопоставлении клинико-психологических показателей с параметрами когнитивных ВП P300 было выявлено, что чем выше уровень личностной тревожности у пациента с высокой интенсивностью боли, тем короче латентности потенциала P300 в височных и теменных областях (T3, T4, P3, P4) при эмоционально значимой невербальной стимуляции. Для левой височной области (T3) коэффициент корреляции составил 0,39 ($p < 0,05$), для правой височной области (T4) – 0,35 ($p < 0,05$), для левой теменной области (P3) – 0,36 ($p < 0,05$), для правой (P4) – 0,34 ($p < 0,05$). Было также выявлено, что чем выше уровень реактивной тревожности, тем короче латентности потенциала P300 в затылочных областях (O1, O2) и левой теменной области (P3) при эмоционально значимой невербальной стимуляции. Для левой затылочной области (O1) коэффициент корреляции составил 0,35 ($p < 0,05$), для правой (O2) – 0,34 ($p < 0,05$), для левой теменной области (P3) – 0,32 ($p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами аналогичного исследования [41], в котором у 20 пациентов с хронической болью в нижней части спины, люмбаишиалгией и цервикалгией было выявлено значи-

мое удлинение латентности суммационного потенциала P300 при стандартной аудиостимуляции по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту. S. Demirci и S. Savas [42] также изучали компонент P300 при звуковой стимуляции у пациентов с хронической люмбалгией и эпизодической головной болью напряжения по сравнению с контролем. Авторы пришли к заключению, что снижение феномена габитуации, выявленное у пациентов с хронической люмбалгией, обусловлено скорее длительным временным паттерном боли, чем конкретной локализацией болевого синдрома.

При оценке моторного компонента (нажатие клавиши при распознавании значимых слуховых стимулов) статистически значимых различий параметров латентности потенциала P300 между группами нами не обнаружено. В данном исследовании моторного компонента нажатие на кнопку в ответ на значимый слуховой стимул не требовало запоминания и удержания в памяти результата. Можно предположить, что у пациентов с обострением хронического болевого синдрома замедлены процессы распознавания и дифференцировки, страдают процессы направленного внимания, удержания в памяти (при подсчете «в уме») и имеется повышенная отвлекаемость, но в меньшей степени нарушается процесс принятия решений. S. Tamburin и соавт. [43] при обследовании 12 пациентов с хронической болью в нижней части спины с использованием когнитивного потенциала P300 (игровой тест и тест сортировки карточек) установили нарушение механизма принятия решений, степень которого зависела от продолжительности и интенсивности хронической боли.

Нейропластичность проявляется в изменении биоэлектрической активности нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров [44]. Болевые импульсы, достигая структур ЦНС, воспринимаются почти так же, как и другие формы информации, т. е. сенсорные импульсы от отдаленных нервных окончаний интегрируются с воспоминаниями, ожиданиями, эмоциями и мыслями, что обеспечивает полноту восприятия. Распознавание их происходит на уровне височной и теменной коры. Миндалины, вентральный стриатум и орбитофронтальная кора участвуют в формировании двухмерного аффективного пространства с негативным или позитивным аффектом. Моторные области коры обеспечивают реализацию эмоционального ответа (мимика, движения и т. д.). А передняя поясная извилина ответственна за сравнение ожидаемого действия и реального, а также по его результатам модифицирует поведение через моторную кору [36]. Так, электрофизиологическим выражением фокусированного внимания и других эндогенных психофизиологических процессов, связанных с опознанием значимых стимулов, является компонент положительной полярности, регистрируемый в интервале от 250 до 450 мс, обозначаемый как P300. Показателем нарушения сенсорной фильтрации

Таблица 3. Динамика латентности потенциала P300 на невербальную стимуляцию в зависимости от интенсивности болевого синдрома

P300 невербальная стимуляция	Боль >30 баллов по ВАШ	Боль <30 баллов по ВАШ	Контроль
F1	297,9±4,7**	327,3±7,45**	359,4±7,26**
F2	301,5±5,26**	328,4±6,83**	359,2±11,24**
F3	295,1±4,63**	310,5±11,8**	360,4±11,25**
F4	294,6±4,69**	325,2±6,66**	358,1±10,64**
T3	293,2±5,53**	332,5±7,66**	365,8±12,45**
C3	292,8±5,23**	332,8±7,91**	368,8±12,45**
C4	297,9±5,19**	331,4±7,1**	362,2±12,39**
T4	301,5±6,52**	324,0±7,80**	358,0±11,70**
P3	308,2±5,62**	314,2±9,10**	367,0±12,49**
P4	307,8,8±6,20**	308,5±7,20**	363,4±13,15**
O1	319,8±6,77**	295,4±6,25**	366,2±11,40**
O2	318,6±7,05**	295,1±7,53**	361,2±12,85**

импульсов может служить также вызванный потенциал P50, параметры которого изучались в исследовании A.V. Fann и соавт. [45], применявших звуковую стимуляцию у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Показаны тенденции к увеличению латентности и снижению амплитуды потенциала P50 у пациентов с хронической люмбалгией и снижению феномена габитуации P50 у пациентов с люмбалгией в сочетании с депрессией по сравнению с контрольной группой.

Данные литературы и результаты собственных исследований дают основание предполагать у пациентов с хронической болью наличие когнитивной болевой дисфункции, связанной с переключением внимания и усилением обработки релевантной сенсорной информации и подавлением нерелевантной, наличием эмоционального дистресса, снижением гибкости мышления. Вероятно, это возникает в результате неспособности сети нейронов, работающих «по умолчанию» («default-mode network»), отвлечь внимание от боли [46]. Причем на эти параметры оказывают большее влияние продолжительность и интенсивность болевого синдрома, чем его локализация.

Показано, что при хронической люмбалгии стимулы, напоминающие о боли в спине, приобретают большую субъективную значимость, что подтверждает факт измененной эмоциональной реактивности у данных пациентов. Вероятно, при хронической боли реверберация возбуждения создает условия для сохранения единого функционального состояния структур замкнутого круга в лимбико-ретикулярном комплексе и навязывает это состояние другим аналогичным структурам мозга. Это реализуется через облегчение механизмов сравнения существующей информации о предшествующем болевом опыте и может свидетельствовать о закреплении «следового отпечатка боли», или «болевого памяти», ответственной за хронизацию болевого синдрома. Такое эмоциональное управление вниманием было описано как «мотивированное внимание» [47–49].

А.А. Коваленко и соавт. [50] изучали влияние эмоционально отрицательных зрительных стимулов на временные и топографические характеристики ВП. Относительно компонента Р300 было показано уменьшение латентного периода на данные стимулы по сравнению с нейтральными максимально в лобных, центральных и теменных зонах левого полушария. Больше число достоверных изменений латентного периода Р300 отмечено в лобных зонах, что позволяет говорить об их большей активации во время восприятия негативных стимулов. Авторы полагают, что негативные стимулы обладают большей биологической значимостью, поэтому центральная система обработки информации более чувствительна к негативным стимулам, они первыми привлекают избирательное внимание, сильнее активируют соответствующие зоны коры и быстрее обрабатываются [50]. Данные исследования, на первый взгляд, противоречат общепринятой теории о связи отрицательных эмоций с правым полушарием [2, 48]. Однако авторы, ссылаясь на работы Э.А. Костанова [51], считают, что преимущественная вовлеченность левого или правого полушарий при эмоциях в значительной мере определяется характером когнитивной деятельности, которая при этом осуществляется. Так, процесс восприятия и обработки негативной эмоциональной информации протекает с использованием преимущественно левополушарных аналитических стратегий, с фиксацией когнитивных ресурсов на угрожающей информации, в отличие от правополушарных глобальных стратегий. Эффект левополушарного доминирования в обработке отрицательной эмоциональной информации согласуется с данными позитронно-эмиссионной томографии, указывающими на связь вызываемого в эксперименте ожидания эмоционально отрицательных стимулов с активацией структур передних отделов левого полушария (орбитофронтальная кора, островок, передняя часть поясной извилины) [52]. Этот вопрос остается спорным. По данным Ю.Д. Кропотова [36], не удалось обнаружить убедительного доказательства асимметричного распределения репрезентаций позитивных и негативных эмоций на уровне орбитофронтальной коры. Однако существ-

ует большое количество доказательств такой асимметрии относительно латеральной префронтальной коры. Так, показано, что клинические проявления повреждений левой префронтальной коры зачастую проявляются в виде депрессии, при этом аналогичные повреждения правой префронтальной коры не приводят к таким последствиям.

Фактор тревожности влияет на обработку эмоциональной информации, усиливая внимание к отрицательным эмоциональным стимулам, несущим потенциальную угрозу. Можно прийти к заключению, что чем более тревожен пациент, тем более вероятен риск хронизации боли с формированием «болевого памяти», что в дальнейшем влияет на прогноз и выбор терапии. У пациентов с изначально высоким уровнем личностной и реактивной тревожности легче формируется хроническая боль, а болевое поведение предшествует хронической боли и способствует ее развитию [4, 5, 38, 39].

Таким образом, у пациентов с хронической люмбагией выявлен ряд нейрофизиологических изменений: замедление процессов опознания и дифференцировки сигналов, нарушение направленного внимания, механизмов оперативной памяти и повышение отвлекаемости при обследовании. Данное состояние можно характеризовать как «когнитивную болевую дисфункцию», связанную с наличием у таких пациентов эмоционального дистресса. При использовании эмоционально значимой вербальной и невербальной стимуляции подтверждается, что пациенты с хронической болью обладают измененной эмоциональной реактивностью. При этом боль способна исказить восприятие и анализ информации, как связанной, так и не связанной с болью. Топографическое распределение изменений указывает на ведущую роль лобных, центральных и височных областей в процессах обработки соматосенсорной информации, поддержании болевого синдрома и эмоционально-поведенческих расстройств. В связи с этим при ведении пациента с хронической болью следует учитывать психологические и социальные факторы, что требует мультидисциплинарного подхода с использованием психологических методов для повышения эффективности терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001;92(1-2):195-200.
- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2009;1(1):19-22.
- Маркин С.П. Тревожные расстройства при болях в спине. *Справочник поликлинического врача*. 2011;6:9-14.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012;9:54-8.
- Данилов А.Б., Голубев В.Л. О концептуальной модели перехода острой боли в хроническую. *Русский медицинский журнал*. 2009;(спецвыпуск «Болевой синдром»):11-14.
- Garland E. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*. 2012 Sep;39(3):561-71.
- Klossika I., Flor H., Kamping S., et al. Emotional modulation of pain: a clinical perspective. *Pain*. 2006;124:264-8.
- Wiech K., Ploner M., Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*. 2008;12:306-13.
- Simons L.E., Elman I., Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Feb; 39:61-78.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(2):192-300.
- Aronoff G.M., Feldman J.B. Preventing disability from chronic pain: a review and reappraisal. *Int Rev Psychiatry*. 2000;12(2):157-70.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008;137(1):7-15.
- Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S., et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24(46):10410-5.
- Roussel N.A., Nijs J., Meeus M., et al. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain*. 2013;29(7):625-38.
- Rhudy J.L. The importance of emotional processes in the modulation of pain. *Pain*. 2009;146:233-4.
- Kamping S., Bomba I.C., Kanske P., et al. Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *Pain*. 2013;154: 1846-55.
- Gatchel J.R. Psychological disorders and chronic pain: cause-and-effect relationships. In: Gatchel J.R., Turk D.C., editors. *Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook*. New York: Guilford; 1996. P. 3-52.
- Merskey H., Bogduk N. Classification of

- chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms/prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
19. Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011;93: 385–404.
20. Мелкумова К.А., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Особенности когнитивных функций у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;11:20–4.
21. Grace G.M., Nielson W.R., Hopkins M., Berg M.A. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;21:477–87.
22. Luerding R., Weigand T., Bogdahn U., Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain.* 2008;131:3222–31.
23. Weiner D.K., Rudy T.E., Morrow L., et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med.* 2006;7:60–70.
24. Verdejo-Garcia A., Lopez-Torrecillas F., Calandre E. P., et al. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009;24:113–22.
25. Munoz M., Esteve R. Reports of memory functioning by patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2005;21(4):287–91.
26. Nicholson K. Pain, cognition, and traumatic brain injury. *Neurorehabilitation.* 2000;14:95–103.
27. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity: A literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163:2433–45.
28. Harris R. Chronic pain, social withdrawal, and depression. *J Pain Res.* 2014 Sep 15;7:555–6.
29. Nekovarova T., Yamamotova A., Vales K., et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci.* 2014 Mar 25;8:99.
30. Maxwell T.D., Gatchel R.J., Mayer T.G. Cognitive predictors of depression in chronic low back pain: Toward an inclusive model. *J Behav Med.* 1998;21:131–43.
31. Demyttenaere K., Bruffaerts R., Lee S., et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: Results from the World Mental Health Surveys. *Pain.* 2007;129:332–42.
32. Von Korff M., Crane P., Lane M., et al. Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: Results from the national comorbidity survey replication. *Pain.* 2005;113:331–9.
33. Gorczyca R., Filip R., Walczak E. Psychological aspects of pain. *Ann Agric Environ Med.* 2013;Spec. no. 1:23–7.
34. Hasenbring M., Hallner D., Klasen B. Psychological mechanisms in the transition from acute to chronic pain: over- or under-rated? *Schmerz.* 2001 Dec;15(6):442–7.
35. Pawl R. Commentary on NIH Guidelines for research on chronic low back pain. *Surg Neurol Int.* 2014 Aug 28;5(Suppl 7):S347–8.
36. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. *Донецк: Издатель Заславский А.Ю.* 2010. С. 299–301.
37. Polich J. Cognitive Brain Potentials. *Current Directions in Psychological Science.* 1993; 2:175–9.
38. Maruta T., Swanson D.W., Swenson W.M. Pain as a psychiatric symptom: Comparison between low back pain and depression. *Psychosomatics.* 1976;17:123–7.
39. Conrad R., Wegener I., Geiser F., et al. Temperament, character, and personality disorders in chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2013 Mar;17(3):318.
40. Simmonds M., Kumar S., Lechelt E. Psychological factors in disabling low back pain: causes or consequences? *Disabil Rehabil.* 1996 Apr;18(4):161–8.
41. Tandon O.P., Kumar S. P3 event related cerebral evoked potential in chronic pain patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1993 Jan;37(1):51–5.
42. Demirci S., Savas S. The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers. *Eur J Pain.* 2002;6(3):239–44.
43. Tamburin S., Maier A., Schiff S., et al. Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task. *Front Psychol.* 2014;5:1350.
44. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. С.78–85.
45. Fann A.V., Preston M.A., Bray P., et al. The P50 midlatency auditory evoked potential in patients with chronic low back pain (CLBP). *Clin Neurophysiol.* 2005;116:681–9.
46. Brewer J.A., Worhunsky P.D., Gray J.R., et al. Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Dec 13;108(50):20254–9.
47. Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N. Motivated attention: Affect, activation and action. In: Lang P.J., Simons R.F., Balaban M.T., editors. *Attention and orienting: Sensory and motivational processes.* Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1997. P. 97–135.
48. Bradley M.M., Sabatinelli D., Lang, P.J., et al. Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behav Neurosci.* 2003;117(2):369–80.
49. Sabatinelli D., Bradley M.M., Fitzsimmons J.R., Lang P.J. Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *Neuroimage.* 2005;24:1265–70.
50. Коваленко А.А., Черный С.В., Корякин В.А., Павленко В.Б. Анализ вызванных ЭЭГ-потенциалов при отрицательной эмоциональной активации у человека: временные и топографические характеристики. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия».* 2009;22(61):35–41.
51. Костандов Э.А. Когнитивная гипотеза полушарной асимметрии эмоциональных функций человека. *Физиология человека.* 1993;19(3):5–15.
52. Chua P., Krams M., Toni I., et al. A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage.* 1999;9(6):563–671.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Власов Я.В.¹, Курапов М.А.²

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, Самара, Россия

Ведение пациентов с рассеянным склерозом (РС) является комплексной медико-социальной задачей. Одним из часто встречающихся симптомов у пациентов с РС является боль, которая значительно ухудшает качество жизни. В статье представлены краткие данные о видах и распространенности болевых синдромов у пациентов с РС.

Проведено обследование 141 пациента с РС. Проанализирована частота боли, описаны редкие формы болевых синдромов при РС. Отмечена более низкая частота жалоб на болевые синдромы у пациентов, получающих препараты, изменяющие течение РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; невропатическая боль; болевой синдром; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Контакты: Ян Владимирович Власов; sams99@inbox.ru

Для ссылки: Власов Я.В., Курапов М.А. Болевой синдром при рассеянном склерозе у пациентов в Самарской области. Российский журнал боли. 2015;(2):22–25.

Pain syndrome in patients with multiple sclerosis in the Samara Region

Vlasov J.V.¹, Kurapov M.A.²

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia;

²M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

To manage patients with multiple sclerosis (MS) is a complex sociomedical problem. Pain that considerably worsens quality of life is one of the most common symptoms in patients with MS. The paper gives concise data on the types and prevalence of pain syndromes in patients with MS.

A total of 141 patients with MS were examined. The frequency of pain is analyzed; the rare forms of pain syndromes in MS are described. The patients receiving disease-modifying drugs are noted to less frequently complain of pain syndromes.

Keywords: multiple sclerosis; neuropathic pain; pain syndrome; multiple sclerosis-modifying drugs.

Contact: Jan Vladimirovich Vlasov; sams99@inbox.ru

For reference: Vlasov J.V., Kurapov M.A. Pain syndrome in patients with multiple sclerosis in the Samara Region. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2015;(2):22–25.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС с дегенеративным компонентом, которое поражает в основном лиц молодого возраста и почти всегда приводит к инвалидизации. В структуре заболеваний ЦНС РС занимает 4-е место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – 2-е место после эпилепсии. В последние годы отмечается рост заболеваемости РС, что объясняется не только улучшением его диагностики, но и фактическим ростом абсолютного числа заболевших. По экспертным оценкам, в Российской Федерации насчитывается не менее 130 тыс. пациентов с РС.

Клиническая картина РС очень разнообразна, при этом нет ни одного патогномичного признака, характерного для этого заболевания. Принято считать, что основным проявлением заболевания являются двигательные нарушения, чувствительные и координаторные расстройства, нарушения зрения и функции тазовых органов, а также нейропсихологические расстройства.

В последнее время все большее внимание уделяется болевому синдрому (БС) у пациентов с РС, который, наряду с другими дезадаптирующими проявлениями болезни, оказывает значимое влияние на качество жизни [1–9]. По данным разных исследований, БС у пациентов с РС встречается в 29–86% случаев, а в дебюте РС боль как первый симптом наблюдается в 5,1–29,4% случаев. Столь большой разброс данных, по-видимому, определяется различиями в

методологии проведения исследований: детальный респрос пациента в отношении БС, вероятно, дает более высокие показатели, а анализ только активных жалоб пациента на боль соответствует меньшим значениям. Кроме того, некоторая часть БС не всегда обусловлена РС и может иметь другие причины. Спорным является вопрос о включении рядом авторов первичной головной боли при РС в структуру БС, обусловленных данным заболеванием.

БС оказывает значительное влияние на физические, эмоциональные и когнитивные функции. При наличии хронического БС пациенты в большей степени инвалидизированы и дезадаптированы, чем больные с аналогичным неврологическим дефицитом, но без БС. БС регистрируется преимущественно у женщин, причем до половины из них называют боль главной проблемой. В некоторых случаях провоцирующими его факторами выступают повышение температуры тела, эмоциональный стресс.

Согласно патофизиологической классификации, различают три основных типа боли: ноцицептивную, невропатическую и психогенную. Среди болевых синдромов наиболее сложным для диагностики и лечения является невропатический БС – боль, возникшая вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной нервной системы.

Болезненные тонические мышечные спазмы являются частым симптомом у больных РС. Такая боль обычно характеризуется пациентами как стягивающая, сжимающая, тянущая, ноющая; она может быть длительной и кратко-

временной, носить как односторонний, так и двусторонний характер. По данным магнитно-резонансной томографии, тонические спазмы могут быть обусловлены поражением кортико-спинальных моторных путей на любом уровне ниже коры и, по-видимому, имеют схожий патогенез со спастичностью.

Хронические болезненные дизестезии и парестезии у больных РС, по данным разных авторов, наблюдаются в 14–41% случаев. Пациенты жалуются на онемение, «замороженность», чувство «ползания мурашек», покалывание, жжение, преимущественно в ладонях и стопах. Клинический осмотр в большинстве наблюдений (60–95%) может выявить нарушения болевой и температурной чувствительности, чаще по мозаичному гемитипу либо полиневритическому типу.

Симптом Лермитта является относительно специфичным для РС и может наблюдаться у 17–25% больных. Он представляет собой ощущение прохождения электрического тока сверху вниз вдоль позвоночника при сгибании шеи, иногда с иррадиацией в конечности, при яркой выраженности оказывает значительное дезадаптирующее действие. Предполагается, что возникновение симптома Лермитта связано с вовлечением в патологический процесс центральных и периферических аллогенных механизмов задних канатиков спинного мозга и шейных корешков спинномозговых нервов. В зарубежной литературе существует мнение, что симптом Лермитта зачастую является маркером активно текущего воспаления в шейном отделе спинного мозга.

В зарубежной литературе в качестве редкого симптома (единичные наблюдения) при РС описывается комплексный регионарный болевой синдром (КРБС). Он проявляется мучительной болью, гиперпатией, гипералгезией, сопровождающимися вегетативно-трофическими нарушениями (отечность, изменение окраски кожных покровов).

По данным литературы, до 40% пациентов с РС в разные периоды заболевания отмечают наличие сенсорных симптомов и хронических БС. Описаны следующие варианты: 1) дизестезии в конечностях; 2) боль в спине, чаще в поясничном отделе с иррадиацией в область бедер и ягодиц, нередко обусловленная длительным приемом глюкокортикоидов с развитием остеопороза, а также корешково-го происхождения, в том числе и из-за перераспределения тонуса осевых мышц и нарушения биомеханики позвоночного столба; 3) болезненные спазмы мышц конечностей; 4) хроническая головная боль, обусловленная нарушением циркуляции спинномозговой жидкости, а также сосудистого характера в связи с изменением тонуса и спазмами мышц шеи; 5) боль, связанная со спастичностью; 6) висцеральная боль; 7) боль, обусловленная сопутствующими заболеваниями.

Хроническая боль чаще возникает у лиц с длительным течением РС и выраженным двигательным дефицитом. Причиной миофасциальной боли и боли по ходу нервных стволов могут быть изменения тонуса в квадратной мышце спины, трапециевидной и грушевидной мышцах, в которых расположено большое количество триггерных точек.

Хроническая боль при РС, однажды появившись, нередко сохраняется всю жизнь и значительно влияет на качество жизни, мешая повседневной активности. К сожалению, несмотря на большой прогресс фармакотерапии БС, проблема лечения хронической боли при РС далека от раз-

решения и симптоматическая терапия зачастую не является достаточно эффективной.

В настоящее время нет единого мнения о механизмах возникновения и развития боли при РС, связи с формой, тяжестью заболевания, возрастом и полом пациента, соотношении БС и клинических обострений РС.

Целью нашей работы являлась оценка частоты и характера БС при РС у пациентов в Самарской области.

Материал и методы. В Самарской области работает Областной клинико-диагностический центр демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза. В регистр РС в Самарской области на начало февраля 2015 г. входило 1569 пациентов. 690 больных РС получают препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) по федеральной программе.

Было проведено обследование 141 пациента с РС, наблюдавшегося в Областном клинико-диагностическом центре демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза в 2014 г. Критериями включения в исследование являлись: 1) достоверный диагноз РС на основании международных критериев МакДональда (McDonald, 2005); 2) длительность заболевания более 1 года; 3) согласие пациента на участие. Критериями исключения являлись: 1) возраст младше 20 и старше 60 лет; 2) наличие онкологического процесса; 3) выраженные когнитивные нарушения.

Клинико-неврологические методы исследования включали: сбор жалоб, изучение анамнеза, проведение объективного исследования, оценку неврологического статуса (с использованием расширенной шкалы инвалидизации при РС – EDSS). Проводили анализ жалоб пациентов на наличие сенсорных симптомов и БС, оценку чувствительных нарушений.

Результаты и обсуждение. После обследования пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 107 пациентов 20–54 лет (средний возраст – $33,8 \pm 5,2$ года), получающих ПИТРС (интерферон бета-1b 8 млн МЕ подкожно через день) более 1 года. Показатель по шкале EDSS в 1-й группе составлял от 1 до 6 баллов (средний балл – $3,81 \pm 1,47$). 2-ю группу составили 34 пациента с РС в возрасте от 28 до 58 лет (средний возраст – $43,8 \pm 7,2$ года), у которых терапия ПИТРС была отменена за 2 года – 7 лет до момента осмотра в связи с нарастанием показателей по шкале EDSS $>7,0$ баллов, переносимостью терапии ПИТРС либо проведением высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) в анамнезе. Во 2-й группе показатель EDSS составил от 4 до 8 баллов (средний балл – $6,42 \pm 2,1$). В 1-й группе преобладали женщины – 70 (65,4%) против 37 (34,6%) мужчин. Во 2-й группе было примерно равное количество женщин и мужчин – 16 (47%) и 18 (53%).

В 1-й группе на БС активно предъявляли жалобы 69 (64,48%) пациентов, во 2-й – 25 (73,53%; табл. 1).

У пациентов 1-й группы частота жалоб на мышечную боль оказалась ниже на 14,4% ($p=0,034$), а на парестезии – на 8,7% ($p=0,051$) по сравнению с пациентами 2-й группы. Симптом «жжения» встречался на 29,6% ($p=0,031$) чаще во 2-й группе. Симптом Лермитта достаточно часто отмечался в обеих группах – в 32,7 и 25,3% случаев соответственно, но в 1-й группе он встречался на 7,4% ($p=0,048$) чаще, чем во 2-й группе, что может быть следствием большей выраженности воспалительных изменений в генезе этого симптома либо свидетельствовать о более выраженной склон-

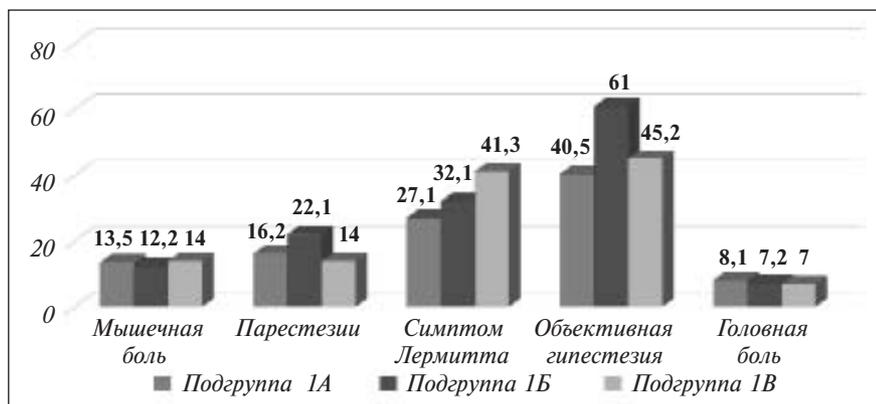
Таблица 1. Частота сенсорных симптомов и БС у больных РС

Симптом	Частота симптомов	
	1-я группа (n=107)	2-я группа (n=34)
Объективная гипестезия	53 (49,5)	19 (55,9)
Мышечная боль	16 (15,0)	10 (29,4)
Парестезии	19 (17,8)	9 (26,5)
Ощущение «жжения»	3 (2,8)	11 (32,4)
Симптом Лермитта	35 (32,7)	12 (25,3)
Боль в области глаз и за глазами	5 (4,7)	—
Невралгия тройничного нерва	2 (1,8)	1 (2)
Головная боль	8 (7,5)	5 (14,7)
Хроническая корешковая боль	3 (2,8)	—
КРБС	—	2 (5,9)
Другое	3 (2,8)	—

Примечание. Здесь и табл. 2: в скобках — процент больных.

Таблица 2. Характеристика пациентов по полу и возрасту

EDSS, баллы	Подгруппа пациентов	Мужчины	Женщины	Возраст, годы (M±m)
1,0–3,0	1А (n=37)	17 (46,0)	20 (54,0)	31,70±3,57
3,5–5,0	1Б (n=41)	18 (43,9)	23 (56,1)	30,77±1,76
≥5,5	1В (n=29)	13 (44,8)	16 (55,2)	32,10±6,93



Частота БС (в %) у пациентов с РС, получающих ПИТРС, в зависимости от показателя по EDSS

ности РС в ранних стадиях к пароксизмальным болевым реакциям. При исследовании гипестезии при неврологическом осмотре оценивали болевую чувствительность и мышечно-суставное чувство, по этим параметрам пациенты двух групп достоверно не различались (1-я группа — 49,5% случаев, 2-я группа — 55,9%), нарушения вибрационной чувствительности имелись более чем в 80% случаев. БС в области глаз и хроническая корешковая боль зафиксированы только у пациентов 1-й группы, что может быть связано с разным количеством пациентов в группах. Корешковая боль встречалась в 2,8% случаев, локализовалась преимущественно в области грудных сегментов и вызыва-

ла стойкую невропатическую боль с ощущением стягивания, парестезиями, «прострелами». Головная боль в 2 раза чаще беспокоила пациентов 2-й группы, можно предположить, что это обусловлено большей встречаемостью мышечно-тонической боли в поздних стадиях заболевания. У пациентов 1-й группы отмечалась боль, не характерная для РС: боль в ушах при отсутствии явных изменений со стороны ЛОР-органов (1 случай), жжение во рту по типу глоссодинии (стоматалгии; 1 случай), постоянная боль в фаланговых суставах кистей обеих рук при отсутствии ревматического заболевания (1 случай). Эти БС могли иметь психогенный характер, быть проявлением сопутствующей патологии, но могли и отражать процесс демиелинизации в ЦНС.

Учитывая крайнюю редкость описаний в литературе случаев КРБС при РС, остановимся на этих случаях подробнее. КРБС отмечался у 2 пациентов 2-й группы: у молодого мужчины с EDSS 6 баллов и женщины средних лет с EDSS 7,5 балла. В первом случае КРБС ограничивался нижними конечностями по типу носков с четкой границей перехода по нижней трети голени. Во втором случае были целиком вовлечены нижние конечности, начиная с уровня паховой складки. В обоих случаях КРБС развился в нижних конечностях при достаточно выраженном нижнем парапарезе, сопровождался выраженной жгучей болью, чувством «распираания», изменением окраски кожных покровов, нарушением микроциркуляции (преимущественно застойно-гиперемического характера), умеренной отечностью мягких тканей. Возможно, КРБС возник под влиянием сопутствующих заболеваний: в первом случае нельзя исключить вегетативную полиневропатию (БС развился в течение 1 мес после курса гормонотерапии), во втором случае можно

предполагать хроническую венозную недостаточность нижних конечностей из-за длительного вынужденного нахождения пациентки в сидячем положении при грубом нижнем парапарезе. При динамическом наблюдении у первого пациента в течение года БС значительно уменьшился на фоне приема прегабалина, однако вегетативно-трофические нарушения при этом оставались стабильными. Информации о второй больной нет, так как контакт с ней потерян.

Все пациенты 1-й группы были разделены на подгруппы в зависимости от оценки по шкале EDSS. Клиническая характеристика подгрупп представлена в табл. 2.

По полу и возрасту пациенты в подгруппах не различались. Частота БС в зависимости от оценки по шкале EDSS представлена на рисунке. При анализе полученных результатов выявлено, что частота головной боли, парестезий и мышечной боли в разных группах не различалась. Отмечалась тенденция к увеличению частоты выявления синдрома Лермитта у пациентов при нарастании показателей по EDSS. Однако, учитывая более низкую частоту этого симптома у пациентов 2-й группы, полученные данные необходимо трактовать с осторожностью.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что БС у пациентов с РС выявляется достаточно часто, причем уже при сборе активных жалоб. БС отличаются большим разнообразием клинических проявлений и имеют свои

особенности на различных этапах заболевания. В первую очередь обращают на себя внимание нарастание частоты мышечной боли при большей степени инвалидизации, частая встречаемость симптома Лермитта, что вновь подтверждает его клиническое значение. Наличие невропатического БС практически облигатно сопровождается нарушениями чувствительности, эффективность диагностики которых значительно повышает проведение проб на вибрационную чувствительность.

Таким образом, на практике следует обращать более пристальное внимание на БС у больных РС, учитывая высокую распространенность этих синдромов при данном заболевании и их негативное влияние на качество жизни пациентов, а также возможность их успешной коррекции с помощью современных методов лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агафьина А.С. Клинико-эпидемиологические особенности болевого синдрома у больных рассеянным склерозом. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. С. 4–10.
2. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Под ред. Завалишина И.А., Пирадова М.А., Бойко А.Н., Никитина С.С. Спирина Н.Н., Переседовой А.В. Клиническое руководство. Т. 1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2014. 400 с.
3. Захаров А.В., Власов Я.В., Повереннова И.Е. и др. Особенности постуральных нарушений у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 2(2):55–8.
4. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под ред. Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с.
5. Чурюканов М.В., Алексеев В.В., Кукушкин М.Л. и др. Клинические и электрофизиологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе. Российский журнал боли. 2011;3–4:8–12.
6. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 272 с.
7. Pöllmann W., Feneberg W. Current Management of Pain Associated with Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2008 Apr;22(4):291–324.
8. Mellen Center Approaches: Pain in Multiple Sclerosis. Cleveland Clinic Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research. URL: <http://my.clevelandclinic.org/ccf/media/files/Neurological-Institute/mellen-center/13-neu-537-pain-in-ms-fact-sheet.pdf>
9. Michalski D., Liebig S., Thomae E., et al. Pain in patients with multiple sclerosis: a complex assessment including quantitative and qualitative measurements provides for a disease-related biopsychosocial pain model. J Pain Res. 2011;4:219–25.

ЛИНГВИСТИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ВТОРОЙ СОКРАЩЕННОЙ ФОРМЫ МАК-ГИЛЛОВСКОГО БОЛЕВОГО ОПРОСНИКА

Бахтадзе М.А.¹, Болотов Д.А.¹, Кузьминов К.О.¹, Захарова О.Б.², Падун М.П.³

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета с курсом ФУВ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Городская клиническая больница №23 им. Медсантруд, Москва, Россия;

³Центр мануальной терапии ДЗМ, Москва, Россия

Проведена русскоязычная лингвистическая адаптация английской версии второй сокращенной формы Мак-Гилловского болевого опросника — SF-MPQ-2. Адаптацию проводили по установленным правилам в несколько этапов: а) прямой перевод оригинального опросника двумя независимыми переводчиками и выработка общей предварительной русской версии; в) ее обратный перевод двумя независимыми переводчиками и выработка общей английской версии; г) сравнение этой версии с оригиналом; д) доработка предварительной русской версии; е) ее тестирование в группе пациентов; ж) выработка окончательной русской версии опросника.

Таким образом, русская версия второй сокращенной формы Мак-Гилловского болевого опросника (SF-MPQ-2-RU) адаптирована по установленным правилам, официально зарегистрирована правообладателем — Институтом Mapi Research Trust — и рекомендована для применения в научных исследованиях на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: вторая сокращенная форма Мак-Гилловского болевого опросника; русская версия.

Контакты: Максим Альбертович Бахтадзе; bmaksb@gmail.com

Для ссылки: Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О. и др. Лингвистическая адаптация второй сокращенной формы Мак-Гилловского болевого опросника. *Российский журнал боли.* 2015;(2):26–29.

Linguistic adaptation of the second short-form of McGill pain questionnaire

Bakhtadze M.A.¹, Bolotov D.A.¹, Kuzminov K.O.¹, Zakharova O.B.², Padun M.P.³

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Therapeutics with Course for Postgraduate Training of Physicians, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Medsantrud City Clinical Hospital Twenty-Three, Moscow, Russia;

³Center for Manual Therapy, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

The English version of the second short-form McGill pain questionnaire (MF-MPQ-2) was translated into Russian and linguistically adapted according to the established rules in a few steps: a) direct translation of the original questionnaire by two independent translators; b) elaboration of a common preliminary Russian version; c) its back translation by two independent translators and elaboration of a common English version; d) comparison of this version with the original text; e) finalization of the preliminary Russian version; f) its testing in a patient group; g) elaboration of a final Russian version of the questionnaire.

Thus, the Russian version of the second short-form McGill pain questionnaire was adapted according to the established rules, officially registered by the rightholder Mapi Research Trust, and recommended for use in researches in the Russian Federation.

Keywords: second short-form McGill pain questionnaire; Russian version.

Contact: Maksim Albertovich Bakhtadze; bmaksb@gmail.com

For reference: Bakhtadze M.A., Bolotov D.A., Kuzminov K.O., et al. Linguistic adaptation of the second short-form of McGill pain questionnaire. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2015;(2):26–29.

Боль широко распространена в современном обществе. По данным Международной ассоциации по изучению боли (International Association for Study of Pain — IASP), каждый 5-й взрослый житель планеты в той или иной степени страдает от боли; ежегодно у каждого 10-го боль становится хронической [1, 2].

Для описания боли люди используют метафоры и метонимы. В их основе лежат образы, взятые из опыта или основанные на знании о свойствах предметов, способных повредить телу и причинить боль [3]. Одни образы просты: можно составить представление о *колющей* или *режущей* боли, *уколовшись* о шиповник или *порезавшись* осколком стекла. Другие образы сложнее и не имеют отношения к объективной реальности: в ногу *простреливает*, голова *раскалывается*, сердце *разрывается*, душа *болит* и т. д. [3]. Булат Окуджава создал поэтический образ головной боли в «Песенке о полночном троллейбусе»: «...и боль, что скворчком стучала в виске, стихает, стихает».

Клиницисты знают, что описательные характеристики боли, ее дескрипторы, могут служить ключом к диагно-

зу. Эта идея вдохновила канадского психолога Р. Мелзак на создание опросника боли. В его основу легла работа американского психолога К. Далленбаха, составившего список из 44 слов, описывающих различные свойства боли (1939). Мелзак дополнил список словами, описывающими ощущения не обязательно болезненные, но свойственные некоторым заболеваниям или патологическим состояниям, например: мерцает, вспыхивает (зрительные симптомы, характерные для мигрени), бьется (сердце при синусовой тахикардии). Созданный опросник (1975) стал широко известен как Мак-Гилловский болевой опросник — the McGill Pain Questionnaire (MPQ) [4–6].

Несмотря на популярность, MPQ имеет недостатки (один из них — длительность заполнения), затрудняющие его применение в клинической практике (например, на амбулаторном приеме). Это отмечал и сам Мелзак, считающий, что опросник может и должен быть усовершенствован [4]. Поэтому вскоре была создана сокращенная форма MPQ (SF-MPQ), включающая уже не 78, а всего 15 дескрипторов (1987). Ее можно заполнить примерно за 3 мин.

Однако и эта версия оказалось не идеальной [7]. Во-первых, она содержит лишь небольшое число дескрипторов невропатической боли. Во-вторых, в ней используется 4-балльная вербальная рейтинговая шкала, менее чувствительная, чем 11-балльная числовая рейтинговая шкала (ЧРШ).

Поэтому SF-MPQ был дополнен 7 дескрипторами невропатической боли и снабжен 11-балльной ЧРШ. Эту версию назвали второй сокращенной формой Мак Гилловского болевого опросника — SF-MPQ-2 (2009). Ее психометрические свойства изучили в различных группах больных, в том числе у пациентов с онкологической болью [8–11]. Она рекомендована для оценки как острой, так и хронической боли [12, 13].

Существует несколько адаптированных версий SF-MPQ-2 [14–16]. Отсутствие русской версии стало поводом для настоящего исследования.

Цель исследования — лингвистическая адаптация русской версии SF-MPQ-2, концептуально эквивалентной оригиналу.

Объект исследования — опросник SF-MPQ-2.

Для описания боли и связанных с ней неприятных ощущений SF-MPQ-2 содержит список из 22 слов: существительных (*тяжесть, напряжение*), глаголов (*пульсирует, немеет*), прилагательных (*мучительная*), а также сочетаний глагола и существительного (*сводит судорогой*).

Эти слова предложено группировать по определенным, несколько условным правилам, отличным от правил формирования подклассов дескрипторов в MPQ [4, 5]. Так, в 1-ю группу включено 6 дескрипторов, описывающих боль и неприятные ощущения, действие которых может длиться достаточно долго: *тяжесть, напряжение, грызущая боль, пульсирует, ноет, сводит судорогой*. Во 2-ю группу включено 6 других дескрипторов, описывающих боль и неприятные ощущения, действие которых относительно кратковременно: *острая боль, простреливает, пронзает, колет, раскалывается, как удар тока*. В 3-ю группу входят дескрипторы, передающие аффект: *мучительная, утомляет, вызывает страх, вызывает тошноту*. В 4-ю группу включены дескрипторы невропатической боли: *как током бьет, ощущение холода (мерзнет), ощущение жара (жжет, горит), болит от прикосновения, зудит, покалывает, как иголками, немеет*.

Пациенту предложено выбрать из списка дескрипторы, которые передают ощущения, соответствующие его симптомам. Справа от каждого дескриптора расположена 11-балльная ЧРШ, позволяющая оценить интенсивность симптомов в баллах от 0 до 10. Если симптом отсутствует, пациенту нужно отметить 0. Если симптом выражен легко, нужно отметить число в интервале от 1 до 3; если умеренно — от 4 до 6; если сильно — от 7 до 9. Максимальная интенсивность симптома равна 10 баллам. Пациенту нужно выделить число, соответствующее интенсивности того или иного симптома *за последнюю неделю* (в некоторых случаях, в зависимости от клинической ситуации, необходимо оценивать интенсивность симптомов *на текущий момент времени*, например за последние сутки).

После заполнения пациентом опросника врач суммирует число баллов и получает представление о характере и интенсивности симптомов, беспокоящих пациента.

Метод исследования. Адаптацию русской версии SF-MPQ-2 проводили по установленным правилам в несколько этапов: а) прямой перевод оригинального опрос-

ника двумя независимыми переводчиками и выработка общей предварительной русской версии; в) ее обратный перевод двумя независимыми переводчиками и выработка общей английской версии; г) сравнение этой версии с оригиналом; д) доработка предварительной русской версии; е) ее тестирование в группе пациентов; ж) выработка окончательной русской версии опросника [17].

Результаты. Разрешение на адаптацию SF-MPQ-2 было получено у правообладателя — института Mari Research Trust (Лион, Франция). Сотрудница института выслала автору по электронной почте оригинальный опросник и руководство по его адаптации, которую провели в несколько этапов.

I этап: прямой перевод. Оригинальный SF-MPQ-2 был переведен с английского языка на русский двумя переводчиками. Один из них был врач, научный сотрудник, кандидат медицинских наук, имеющий опыт адаптации опросников, применяющий их в клинической практике ежедневно на протяжении нескольких лет. Структура и концепция SF-MPQ-2 были ему известны. Другой была практикующая переводчица, имеющая не только высшее филологическое образование, но и диплом Кембриджского университета, дающий право преподавать английский язык как иностранный. Вплоть до начала работы с SF-MPQ-2 она не была знакома ни с его структурой, ни с его концепцией.

SF-MPQ-2 был переведен в условиях слепого метода: переводчики работали независимо друг от друга. В итоге были получены два варианта — Т1 и Т2 (вариант прямого перевода принято обозначать латинской буквой Т, от английского translation — перевод).

II этап: выработка предварительной русской версии. На этом этапе переводчики сравнили оба варианта (Т1 и Т2) и после обсуждения выработали общую предварительную русскую версию (Т1–2).

III этап: обратный перевод. Версия Т1–2 была переведена обратно (back translation) на британский английский двумя англичанами, носителями и преподавателями английского языка, изучавшими русский язык и русскую литературу в школе, колледже и университете, много лет живущими и работающими в Москве. Оба перевели вариант Т1–2 независимо друг от друга. В результате получили два варианта обратного перевода ВТ-1 и ВТ-2 (их принято обозначать латинскими буквами В и Т, от английского back translation — обратный перевод). Варианты сравнили, обсудили все нюансы и выработали один общий вариант (ВТ1–2).

IV этап: сравнение варианта, полученного в результате обратного перевода, с оригиналом. Вариант ВТ1–2 сравнили с оригиналом и сделали необходимые правки.

V этап: тестирование предварительной русской версии в группе пациентов, страдающих от боли в шее и спине. Вначале предварительную русскую версию обсудили с писателем В.Г. Кротовым, членом Союза литераторов Москвы, руководителем литературной студии для детей и взрослых «Родник», чей стиль письма и речи отличается простотой и ясностью. Писатель сделал небольшие, но ценные исправления. Затем предварительную версию дали заполнить 30 пациентам, страдающим соматическими заболеваниями, сопровождающимися различными болевыми синдромами. У пациентов спрашивали, легко ли им было заполнять опросник, ясны ли слова, описывающие боль и связанные с ней неприятные ощущения, понятно ли, как отмечать интенсивность каждого симптома. По мере необходимости в опросник вносили другие исправления. В итоге, в соответ-

Краткая форма Опросника боли Мак-Гилла (2)

В этом опроснике приведен список слов, описывающих различные свойства боли и связанных с ней симптомов. Пожалуйста, отметьте крестиком × число, которое лучше всего характеризует интенсивность каждого вида боли и связанных с ней симптомов, беспокоящих Вас *за последнюю неделю*. Отметьте 0, если слово не соответствует Вашей боли или связанным с ней симптомам.

1. Пульсирует	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
2. Простреливает	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
3. Колет	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
4. Острая боль	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
5. Сводит судорогой	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
6. Грызущая боль	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
7. Ощущение жара (жжет, горит)	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
8. Ноет	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
9. Тяжесть	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
10. Напряжение	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
11. Раскалывается (о головной боли)	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
12. Утомляет, изнуряет	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
13. Вызывает тошноту	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
14. Вызывает страх	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
15. Мучительная	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
16. Как током бьет	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
17. Ощущение холода (мерзнет)	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
18. Пронзает	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
19. Болит от прикосновения	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
20. Зудит	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
21. Покалывает, как иголками	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая
22. Немеет	нет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	наихудшая

SF-MPQ-2. ©R. Melzack and Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT), 2009. Все права защищены. Информацию о разрешении использования опросника можно получить на сайте www.immpact.org

ствии с руководством по адаптации опросников, получили версию, содержащую понятные литературные слова, характерные для разговорной речи [17].

После окончания исследования был составлен и отправлен в Мари подробный отчет, отражающий все этапы и нюансы адаптации.

Обсуждение. В настоящей статье описан процесс лингвистической адаптации русской версии второй сокращенной формы Опросника боли Мак-Гилла (SF-MPQ-2), выполненной по международным стандартам. Вначале было получено разрешение на адаптацию SF-MPQ-2, и авто-

ру был выслан оригинальный опросник. Затем, независимо друг от друга, два переводчика перевели его на русский язык и после обсуждения выработали одну общую предварительную русскую версию (Т1–2). Далее эта версия была переведена обратно на английский двумя носителями английского языка, знающими русский язык. После этого был выработан один общий вариант на английском языке (ВТ1–2). Его сравнили с оригинальным опросником; сравнение выявило их соответствие. Тогда предварительную русскую версию отдали для редактирования писателю, чей стиль отличается простотой и ясностью. Отредактирован-

ную версию протестировали в группе из 30 пациентов, страдающих от различных болевых синдромов. Тестирование прошло успешно. В итоге была получена русская версия Второй сокращенной формы Мак-Гилловского болевого опросника – SF-MPQ-2-RU.

Нарушение схемы адаптации сопровождается ошибками и приводит к искажению оригинала, что можно продемонстрировать на примере перевода MPQ, сделанного В.В. Кузьменко (1986). Так, первый подкласс дескрипторов MPQ содержит слова, передающие ощущение ритмичности: *flickering* (*мерцает* – зрительное ощущение, свойственное мигрени); *quivering* (*дрожит* – это ощущение может быть в мышце при ее фибриллярном подергивании); *pulsing* (*пульсирует*); *throbbing* (*болезненно пульсирует* – ощущение, свойственное мигрени); *beating* (*бьется*); *pounding* (*колотится* – этим дескриптором можно описать ощущение, встречающееся при острой сердечной недостаточности). В MPQ эти дескрипторы расположены в определенном порядке: интенсивность ощущений нарастает от первого дескриптора к последнему (сравни: *мерцает* и *колотится*).

Перевод MPQ, сделанный В.В. Кузьменко, содержит ошибки. В нем дескриптор №1 *flickering* (*мерцает*) переведен как *пульсирующая* (хотя для описания ощущения пульсации в MPQ есть дескриптор №3 – *pulsing*); дескриптор №2 *quivering* (*дрожит*) переведен как *схватывающая*; дескриптор №4 *throbbing* переведен как *стягивающая*, хотя именно этот дескриптор – *throbbing pain* – англичане ис-

пользуют для описания *пульсирующей* головной боли при мигрени. Таким образом, неправильно переведен не только первый подкласс дескрипторов, но и нарушена структура опросника: слова *схватывающая*, *стягивающая* не передают ощущения ритмичности, как задумано автором MPQ. Эта версия содержит и другие ошибки; в ней нарушена последовательность подклассов дескрипторов. Более того, она не зарегистрирована в Мари (правообладателе MPQ) и с юридической точки зрения не может называться Мак-Гилловским опросником боли. Поэтому результаты зарубежных и отечественных исследований, в которых применялась эта версия, не поддаются сравнению. Показано, что применение опросников (являющихся измерительными инструментами), содержащих ошибки, значительно снижает качество исследований [17].

В нашем случае лингвистическая адаптация второй сокращенной формы Мак-Гилловского опросника боли (SF-MPQ-2-RU) была выполнена по установленным правилам. Это не исключает ошибок, но сводит их к минимуму. Представленная русская версия официально зарегистрирована правообладателем – Институтом Мари Research Trust.

Вывод. Русская версия второй сокращенной формы Мак-Гилловского болевого опросника (SF-MPQ-2-RU) адаптирована по установленным правилам и рекомендована для применения в научных исследованиях на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldberg D.S., McGee S.J. Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 2011;11:770.
- Яхно Н.Н. Неврология боли. Российский журнал боли. 2013;2(39):3–5.
- Semino E. Descriptions of Pain, Metaphor, and Embodied Simulation. Metaphor and Symbol. 2010;25(4):205–26.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire. In: Melzack R., editor. Pain Measurement and Assessment. New York: Raven Press; 1983. 41–7.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975;1(3):277–99.
- Melzack R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement. Anesthesiology. 2005;103(1):199–202.
- Dworkin R.H., Turk D.C., Revicki D.A., et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). Pain. 2009;144(1–2):35–42.
- Lovejoy T.I., Turk D.C., Morasco B.J. Evaluation of the psychometric properties of the revised short-form McGill Pain Questionnaire. J Pain. 2012;13(12):1250–57.
- Dworkin R.H., Turk D.C., Trudeau J.J., et al. Validation of the Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in Acute Low Back Pain (1528–8447 (Electronic)).
- Gauthier L.R., Young A., Dworkin R.H., et al. Validation of the short-form McGill pain questionnaire-2 in younger and older people with cancer pain (1528–8447 (Electronic)).
- Li X.M., Yang Y., Hou Y., et al. Diagnostic accuracy of three sensory tests for diagnosis of sensory disturbances (1098–8947 (Electronic)).
- Dansie E.J., Turk D.C. Assessment of patients with chronic pain. Br J Anaesth. 2013;111(1):19–25.
- Dworkin R.H., Turk D.C., Trudeau J.J., et al. Validation of the Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in Acute Low Back Pain. J Pain. 2015 (1528–8447 (Electronic)).
- Kachooei A.R., Ebrahimzadeh M.H., Erfani-Sayyar R., et al. Short Form-McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2): A Cross-Cultural Adaptation and Validation Study of the Persian Version in Patients with Knee Osteoarthritis (2345–4644 (Print)).
- Maruo T., Nakae A.F., Maeda L.F., et al. Validity, reliability, and assessment sensitivity of the Japanese version of the short-form McGill pain questionnaire 2 in Japanese patients with neuropathic and non-neuropathic pain (1526–4637 (Electronic)).
- Adelmanesh F., Jalali A.F., Attarian H.F., et al. Reliability, validity, and sensitivity measures of expanded and revised version of the short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) in Iranian patients with neuropathic and non-neuropathic pain (1526–4637 (Electronic)).
- Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(24):3186–91.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРИМЕНЕНИИ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Новиков Г.А.¹, Самойленко В.В.², Рудой С.В.³

¹Кафедра паллиативной медицины факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²кафедра кардиологии и ³кафедра паллиативной медицины факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В последние годы предпринимаются поиски путей снижения риска использования опиоидов при сохранении их терапевтического потенциала путем создания новых опиоидных анальгетиков с улучшенным профилем безопасности, создания новых лекарственных форм, препятствующих применению опиоидов не по показаниям, или комбинированных препаратов, содержащих одновременно агонист и антагонист опиатных рецепторов, а также применения препаратов, блокирующих опиатные рецепторы желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: лечение боли у онкологических больных; профиль безопасности опиоидов; комбинированные опиоидные анальгетики.

Контакты: Георгий Андреевич Новиков; novikov@moql.ru

Для ссылки: Новиков Г.А., Самойленко В.В., Рудой С.В. Современные тенденции в применении опиоидных анальгетиков для лечения хронической боли у онкологических больных. *Российский журнал боли*. 2015;(2):30–32.

Current trends in the use of opioid analgesics to treat chronic pain in cancer patients

Novikov G.A.¹, Samoilenko V.V.², Rudoi S.V.³

¹Department of Palliative Medicine, Faculty of Advanced Professional Training, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Cardiology and ³Department of Palliative Medicine, Faculty of Advanced Professional Training, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

A search has been recently made to reduce the risk of using opioids with their therapeutic potential being preserved, by designing novel opioid analgesics with their better safety profile and novel formulations interfering with the use of opioids that are not clinically indicated, or combined opiate receptor agonist and antagonist drugs and by using drugs blocking opiate receptors in the gastrointestinal tract.

Keywords: pain treatment in cancer patients; safety profile of opioids; combined opioid analgesics.

Contact: Georgy Andreevich Novikov; novikov@moql.ru

For reference: Novikov G.A., Samoilenko V.V., Rudoi S.V. Current trends in the use of opioid analgesics to treat chronic pain in cancer patients. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2015;(2):30–32.

Общеизвестно, что опиаты и опиоиды применяются в медицинской практике уже долгое время, однако доказательная база для их эффективного использования появилась в течение последних десятилетий [21]. В настоящее время получены убедительные данные об эффективности опиоидов при острой боли [16], боли у онкологических больных [7, 9], в первую очередь при оказании паллиативной медицинской помощи [20], а также при лечении наркотозависимых пациентов [4].

Опиоиды сохраняют лидирующее положение при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных [2, 15]. Своевременное и правильное назначение опиоидов является неотъемлемым условием облегчения или устранения боли у таких пациентов, хотя доказательная база для научно обоснованного применения этих препаратов по-прежнему остается недостаточной. В основе фармакотерапии болевого синдрома у онкологических больных лежит так называемая анальгетическая лестница, представляющая собой иерархический трехступенчатый подход к назначению анальгетиков «по восходящей» — от ненаркотических препаратов к опиоидам слабого, а затем сильного действия [1, 5]. В последние годы были предприняты попытки видоизменить «анальгетическую лестницу» или адаптировать ее к современным практическим условиям

лечения болевого синдрома [27]. Так, некоторые исследователи предлагали исключить вторую ступень «анальгетической лестницы» [10], другие, наоборот, считали нужным добавить четвертую ступень, на которой необходимо применять инвазивные методы обезболивания [18]. Были предложены адаптировать «анальгетическую лестницу» к другим видам боли [28]. Однако все эти изменения не нашли широкой поддержки, и в настоящее время классическая «анальгетическая лестница» осталась основным подходом к фармакотерапии боли у онкологических больных, который представлен в Руководстве Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС) по использованию опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях [8]. В соответствии с положениями данного руководства при отсутствии адекватного контроля боли на фоне терапии парацетамолом или нестероидными противовоспалительными препаратами, применяемыми перорально на регулярной основе, добавление опиоидного препарата второй ступени (кодеина или трамадола) может позволить добиться облегчения боли при отсутствии развития неблагоприятных эффектов. В то же время впервые на этой ступени допускается в качестве альтернативы применение некоторых сильных опиоидов (морфина и оксикодона), несмотря на то что такая рекомендация имеет слабую доказа-

тельную базу. Что касается назначения сильных опиоидов на третьей ступени «обезболивающей лестницы», то, в отличие от предыдущих рекомендаций, в которых препаратом первого ряда считался морфин для перорального приема, в настоящем руководстве говорится о том, что убедительных данных о наличии каких-либо значимых различий при применении морфина, оксикодона или гидроморфона для перорального приема на сегодня не имеется, поэтому каждый из них может быть выбран в качестве препарата первого ряда. Вызывает вопросы и удивление то, что к препаратам первого ряда в ясной формулировке не отнесены трансдермальные формы опиоидов, так как в отдельной рекомендации, посвященной применению данных лекарственных форм, написано, что «трансдермальные формы фентанила и бупренорфина являются альтернативной пероральным опиоидам» [8].

В последнее время пристальное внимание уделяется неблагоприятным эффектам, связанным с применением опиоидов по медицинским показаниям. Помимо таких хорошо известных проблем, связанных с применением опиоидов, как запор, билиарная дискинезия, когнитивные нарушения, получены данные, что опиоидные анальгетики могут способствовать развитию сонного апноэ [11, 26, 32], эндокринных нарушений и сексуальной дисфункции [13, 29], иммуносупрессии [23], а также опиоид-индуцированной гипералгезии [14]. Особой проблемой является потенциальный риск неправильного применения препаратов и развития наркозависимости [6, 24]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) в рамках программы действий, призванной обеспечить пациентов необходимыми опиоидными анальгетиками и в то же время минимизировать риск развития зависимости от этой группы лекарственных средств, а также не допустить злоупотребления ими или неправильного применения, разработало «Руководство для фармкомпаний по оценке риска развития зависимости и маркировке опиоидных анальгетиков» (Guidance for Industry. Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling). В руководстве приведены рекомендованные фармакокинетические и клинические исследования, которые должны проводиться на этапе создания лекарственного средства для того, чтобы определить риск развития зависимости от него, а также разработать подходы, позволяющие снизить этот показатель.

В связи с этим в последние годы предпринимаются попытки уменьшения побочных эффектов опиоидов и снижения рисков их применения при сохранении терапевтического потенциала. С этой целью используются несколько подходов: создание новых препаратов с улучшенным профилем безопасности, создание новых лекарственных форм, препятствующих применению опиоидов не по показанию, или комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке сильный опиоид и антагонист опиатных рецепторов, а также применение препаратов, блокирующих периферические опиатные рецепторы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 17].

Одним из новых опиоидных анальгетиков является тапентадол (Палексия), обладающий активностью агониста в отношении опиоидных μ -рецепторов и одновременно ингибирующий обратный захват норадреналина. Препарат выпускается в лекарственной форме как с быстрым, так и с пролонгированным высвобождением активного вещества в диапазоне дозировок от 25 до 250 мг. При приме-

нении у пациентов с острой и хронической болью тапентадол продемонстрировал сходную с морфином и оксикодонам анальгетическую активность при лучшей переносимости со стороны ЖКТ [30]. У онкологических пациентов тапентадол не уступал по эффективности оксикодону, при этом частота побочных эффектов со стороны ЖКТ была достоверно ниже (55,4 и 67,4% соответственно) [12].

За последнее время за рубежом появилось несколько комбинированных лекарственных препаратов, содержащих сильный опиоид и антагонист опиоидных рецепторов [25]. Одним из первых был зарегистрирован препарат Эмбеда, содержащий морфина сульфат в дозе от 20 до 100 мг в комбинации с налтрексоном в дозе от 0,8 до 4 мг соответственно. Особенностью лекарственной формы препарата является то, что она представляет собой энтерорастворимую депотаблировку, внутреннее ядро которой составляет налтрексон. При правильном приеме таблетки (внутри целиком без нарушения ее целостности) происходит всасывание морфина сульфата и развитие анальгетического эффекта, при этом налтрексон не всасывается и не оказывает никакого фармакологического эффекта. При попытке разрушить таблетку налтрексон высвобождается из «ядра», попадает в организм пациента и оказывает антагонистическое действие в отношении эффектов морфина за счет блокады опиатных рецепторов. Это повышает безопасность применения препарата и уменьшает риск его несанкционированного использования в различных целях, в том числе с целью усиления психотропного эффекта морфина сульфата [3].

Другой комбинированный препарат, Таргиник, содержит комбинацию оксикодона и налоксона. Включение налоксона основано на его фармакокинетических особенностях: препарат не всасывается из ЖКТ и имеет низкую системную биодоступность (<3% при энтеральном и сублингвальном введении). В связи с этим при пероральном пути введения блокирующий эффект налоксона на μ -опиатные рецепторы не развивается, зато препарат может эффективно блокировать эффекты опиатов в отношении периферических μ -опиатных рецепторов в кишечнике, уменьшая риск развития запора. При попытке введения разрушенных элементов таблетки парентерально налоксон, попадая в системный кровоток, блокирует психотропный эффект опиоида и может вызвать синдром отмены [3].

Помимо комбинированных препаратов, для снижения риска зависимости активно разрабатываются технологии создания новых лекарственных форм, препятствующих злоупотреблению опиоидами или их нецелевому применению [22, 31]. Aversion technology (Acura Pharmaceuticals, Inc.) предполагает создание лекарственных форм, которые в измельченном виде вызывают раздражение слизистой оболочки носа (что препятствует вдыханию их через нос), или, при смешивании с жидкостями с целью получения раствора для парентерального введения, превращаются в густой гель (что препятствует инъекции). Данная технология была применена при производстве препаратов Acugacet (оксикодон/парацетамол) и Vucavert (гидрокодон/парацетамол). Лекарственная форма препарата Охеста (ранее Асугох, оксикодон короткого действия) содержит ниацин, в результате чего при избыточном применении возникают неприятные симптомы в виде покраснения кожи, прилива жара, потоотделения и головной боли. Лекарственная форма препаратов, основанная на технологии DETERx™ (Collegium Pharmaceuticals), представляет собой капсулу, внутри которой находится активное вещество в виде небольших сфериче-

ских гранул. Гранулы изготавливаются с помощью стандартного процесса охлаждения аэрозоля и содержат твердую дисперсию активного вещества в матриксе, обеспечивающем контролируемое высвобождение. Уже начато производство оксикодона в такой лекарственной форме. Еще одна технология, основанная на соединении активного вещества с полимерным носителем, получила название Small Molecule Delivery (Nektar Therapeutics). За счет особенностей полимерного конъюгата достигаются необходимые фармакокинетические и фармакодинамические параметры. В настоящее время проводятся клинические испытания нескольких препаратов, сделанных по данной технологии (налксетол + оксикодон, а также новый μ -опиоидный анальгетик NKTR-181). BIO-MD™ Prodrug Technology (PharmacoFore, Inc.) основана на том, что лекарственная форма препарата представляет собой пролекарство, для активации которого и высвобождения действующего вещества необходимы определенные биологические условия (например, для активации действующего вещества при пероральном приеме необходимо воздействие трипсина). Технология ORADUR® (Durect Corp.) основана на использо-

вании изобутирата ацетата сахарозы (SAIB, E444) в качестве высоковязкого основания лекарственной формы, позволяющей регулировать высвобождение активного вещества. Данная технология легла в основу производства оксикодона пролонгированного действия (Remoxy®) [31].

Для профилактики и лечения опиоид-зависимой констипации в последние годы активно изучаются препараты нового класса – PAMORAs (Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists), блокирующие эффекты опиоидов на уровне периферических (энтеральных) μ -рецепторов [19]. Наиболее известными препаратами данной группы являются метилналтрексон, алвимопан и налоксегол.

Таким образом, в настоящее время в арсенале специалистов есть все необходимые опиоидные анальгетики для эффективного лечения боли различного генеза. В последние годы основным условием противоболевой терапии опиоидами стало повышение ее безопасности для пациентов при сохранении высокой эффективности. В перспективе внедрение новых лекарственных технологий должно обеспечить эти условия и будет способствовать повышению доступности опиоидных анальгетиков для пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания. Практическое руководство для врачей. Москва; 2005; 79 с.
- Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии. Москва: Медицина; 1998. 178 с.
- Пчелинцев М.В. Комбинированные препараты, содержащие опиаты и антагонисты опиатных рецепторов, в повышении безопасности терапии интенсивной боли. Врач. 2012;11:38–42.
- Amato L., Davoli M., Perucci C., et al. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Substance Abuse Treatment. 2005;28(4):321–9.
- Azevedo Sao Leao Ferreira K., Kimura M., Jacobsen-Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Support Care Cancer. 2006;14(11):1086–93.
- Ballantyne J.C., LaForge S.L. Opioid dependence and addiction in opioid treated pain patients. Pain. 2007;129:235–55.
- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S., et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58–68.
- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S., et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet. 2012;13:e58–68.
- Colson J., Koyyalagunta D., Falco F.J.E., Manchikanti L. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain. Pain Physician. 2011;14:E85–102.
- Eisenberg E., Marinangeli F., Birkahm J., et al. Time to modify the WHO analgesic ladder? Pain Clin Update. 2005;13(5):1–4.
- Guilleminault C., Cao M., Yue H.J., Chawla P. Obstructive sleep apnoea and chronic opioid use. Lung. 2010;188(6):459–68.
- Imanaka K., Tominaga Y., Etropolis M., et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Curr Med Res Opin. 2013;29:1399–409.
- Katz N., Mazer N.A. The impact of opioids on the endocrine system. Clin J Pain. 2009;25(2):170–5.
- Lee M., Silverman S.M., Hansen H., et al. A comprehensive review of opioid induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011;14(2):145–61.
- Lee S.K., Dawson J., Lee J.A., et al. Management of cancer pain: 1. Wider implications of orthodox analgesics. Intern J General Med. 2014;7:49–58.
- Macintyre P.E., Schug S.A., Scott D.A., et al. Acute pain management: scientific evidence. 3rd ed. Melbourne: ANZCA & FPM; 2010.
- Mercadante S., Porzio G., Gebbia V. New opioids. J Clin Oncol. 2014 Jun 1;32(16):1671–6.
- Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the world Health Organization analgesic ladder? Cancer Control. 2000;7(2):149–5.
- Moss J., Rosow C.E. Development of peripheral opioid antagonists: new insights into opioid effects. Mayo Clin Proc. 2008;83:1116–30.
- NHS National Institute for Health and Clinical Excellence NICE guideline. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. May 2012.
- Pasternak G.W., Pan Y.-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. Pharmacol Rev. 2013;65:1257–317.
- Raffa R.B., Pergolizzi J.V. Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. Drugs. 2010;70(13):1657–75.
- Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. Curr Opin Support Palliat Care. 2008;2(1):14–8.
- Sehgal N., Manchikanti L., Smith H.S. Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. Pain Physician. 2012;15:ES67–92.
- Smith H.S. Combination Opioid Analgesics. Pain Physician 2008;11:201–14.
- Teichtahl H., Wang D. Sleep-disordered breathing with chronic opioid use. Expert Opin Drug Saf. 2007;6(6):641–9.
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Can Fam Physician. 2010;56:514–7.
- Vargas-Schaffer G. Manejo y tratamiento del dolor oncológico. In: Vargas-Schaffer G., Esposito Quercia G., editors. Dolor y cuidados paliativos en oncología: evaluación, manejo y tratamiento. Caracas, Venezuela: Ediciones Expansión Científica G&S; 1999. P. 79–93.
- Vuong C., Van Uum S., O'Dell L., et al. The effects of opioids and opioid analogues on animal and human endocrine systems. Endocr Rev. 2010;31(1):98–132.
- Wade W.E., Spruill W.J. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. Clin Ther. 2009;31:2804–18.
- Webster L. Update on abuse-resistant and abuse-deterrent approaches to opioid formulations. Pain Med. 2009;10(S2):S124–S133.
- Webster L.R., Choi Y., Desai H., et al. Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy. Pain Med. 2008;9(4):425–32.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИПТАНОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИТИЧЕСКОГО СРАВНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Подчуфарова Е.В.
Великобритания

В статье приведен реферат множественного метааналитического сравнения эффективности триптанов для купирования приступов мигрени. В исследовании получены иерархические данные об эффективности триптанов, доступных в настоящее время. Элетриптан отличается наибольшей эффективностью при ее оценке как через 2, так и через 24 ч после его приема. Ризатриптан занимает вторую позицию по эффективности при ее оценке через 2 ч, но не через 24 ч после его назначения. Золмитриптан и доза суматриптана 100 мг/сут занимают третью позицию при оценке эффективности через 2 ч, их эффект сохраняется через сутки после приема.

Ключевые слова: мигрень; купирование приступа; триптаны.

Контакты: Екатерина Владимировна Подчуфарова; neuro_kat@yahoo.com

Для ссылки: Подчуфарова Е.В. Сравнительная эффективность триптанов для купирования приступов мигрени: результаты метааналитического сравнения множественных методов лечения. *Российский журнал боли.* 2015;(2):33–36.

Comparative efficacy of triptans in the abortive treatment of migraine attacks: Results of multiple treatment comparison meta-analysis
Podchufarova E. V.
United Kingdom

The article provides a review of multiple treatment comparison meta-analysis of the efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine attacks. The study displays a hierarchy of the treatment effects produced by the currently available triptans. Eletriptan appears to offer consistently the highest treatment efficacy at 2 and 24 hours after administration. Rizatriptan yields the second most favorable treatment at two hours, but does not maintain the same degree of efficacy at 24 hours' efficacy. Zolmitriptan and sumatriptan 100 mg/day offer the third highest treatment effects at 2 hours and maintain their efficacy at 24 hours.

Keywords: migraine; abortive treatment; triptans.

Contact: Ekaterina Vladimirovna Podchurova; neuro_kat@yahoo.com

For reference: Podchurova E.V. Comparative efficacy of triptans in the abortive treatment of migraine attacks: Results of multiple treatment comparison meta-analysis. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2015;(2):33–36.

Мигрень является распространенным заболеванием, поражающим около 18% женщин и 5% мужчин в развитых странах. Типичный приступ мигрени длится от 4 до 72 ч и возникает в среднем 34 раза в год у мужчин и 37 раз в год у женщин. Мигрень значительно снижает качество жизни и требует больших затрат медицинских ресурсов. Основное лечение мигрени направлено на профилактику приступа или его купирование и включает прием лекарственных средств (ЛС) различных групп, в том числе анальгетиков, антиконвульсантов, блокаторов рецепторов кальцитонин-ген родственного пептида, препаратов эрготамина, глюкокортикоидов, противорвотных средств и триптанов. В США триптаны (агонисты серотониновых 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов) являются наиболее часто назначаемыми ЛС при мигрени. Несмотря на то что семь препаратов данной группы являются доступными для лечения приступов мигрени, данные об их сравнительной эффективности ограничены преимущественно из-за недостаточного количества рандомизированных клинических исследований (РКИ) по прямому сравнению эффективности триптанов.

Данная публикация представляет собой реферат статьи, посвященной сравнительной эффективности триптанов для купирования приступов мигрени [1]. Авторы провели метааналитическое исследование по множественному сравнению ЛС. Этот подход является относительно но-

вым, но широко признанным методом и позволяет как интегрировать в один анализ исследования с прямым сравнением эффективности, так и проводить непрямые сравнения ЛС.

В метаанализе были рассмотрены все триптаны, имеющие маркетинговую авторизацию при мигрени: элетриптан, суматриптан, ризатриптан, алмотриптан, золмитриптан, наратриптан и фроватриптан. Авторы включили двойные слепые РКИ, в которых оценивалась эффективность одного или более препаратов данного класса для лечения приступов эпизодической мигрени с аурой или без ауры (согласно критериям Международного общества по изучению головной боли) у взрослых 18–65 лет. Рассматривались исследования, в которых у пациентов исходно отмечался хотя бы один приступ мигрени в течение 6 нед. Другими критериями включения исследований в метаанализ были: 1) пероральная (капсулы) форма триптана; 2) прием препарата не позднее 4–6 ч после начала приступа мигрени; 3) наличие у пациентов в анамнезе умеренных и тяжелых приступов мигрени; 4) исключение анальгетика или противорвотного ЛС в течение 4–6 ч до приема триптана; 5) пациенты не принимали триптаны или производные эрготамина в течение 48 ч после приема исследуемого ЛС. Критерии исключения наблюдений из метаанализа: 1) иные, кроме пероральных капсул, лекарственные формы

Сравнительная эффективность триптанов (ОШ и 95% ДИ для исходов лечения) с поправкой на дозу ЛС

Группы сравнения	Оценка через 2 ч		Оценка через 24 ч	
	полный регресс боли	снижение интенсивности боли	полный регресс боли	снижение интенсивности боли
Плацебо vs:				
элетриптан 40 мг	4,95 (3,75–6,59)	4,69 (3,91–5,59)	3,66 (2,63–5,15)	3,65 (2,76–5,10)
суматриптан 50 мг	3,24 (2,66–3,97)	2,88 (2,45–3,39)	1,94 (1,43–2,63)	2,16 (1,68–2,79)
ризатриптан 10 мг	4,44 (3,51–5,69)	3,87 (3,26–4,60)	2,85 (2,00–4,10)	1,92 (1,40–2,67)
алмотриптан 2,5 мг	2,45 (1,77–3,39)	2,87 (2,20–3,73)	2,98 (1,97–4,51)	2,44 (1,59–3,91)
золмитриптан 12,5 мг	3,40 (2,54–4,53)	3,80 (3,05–4,77)	3,36 (2,28–4,96)	2,61 (1,89–3,74)
наратриптан 2,5 мг	1,68 (1,04–2,72)	2,24 (1,61–3,13)	1,37 (0,64–2,83)	2,01 (1,17–3,52)
фроватриптан 2,5 мг	3,52 (2,25–5,66)	2,21 (1,63–2,99)	–	–
Элетриптан 40 мг vs:				
суматриптан 50 мг	1,53 (1,16–2,01)	1,64 (1,29–2,03)	1,89 (1,37–2,62)	1,69 (1,38–2,17)
ризатриптан 10 мг	1,12 (0,80–1,55)	1,21 (0,95–1,54)	1,28 (0,78–2,10)	1,88 (1,23–3,01)
алмотриптан 2,5 мг	2,03 (1,38–2,96)	1,63 (1,19–2,23)	1,22 (0,74–2,06)	1,50 (0,83–2,58)
золмитриптан 12,5 мг	1,46 (1,02–2,09)	1,23 (0,93–1,61)	1,09 (0,70–1,70)	1,39 (0,96–2,06)
наратриптан 2,5 мг	2,95 (1,78–4,90)	2,09 (1,46–2,99)	2,68 (1,36–5,59)	1,82 (1,12–2,99)
фроватриптан 2,5 мг	1,41 (0,82–2,37)	2,12 (1,48–3,01)	–	–
Суматриптан 50 мг vs:				
ризатриптан 10 мг	0,73 (0,56–0,94)	0,75 (0,60–0,93)	0,67 (0,42–1,09)	1,13 (0,74–1,69)
алмотриптан 2,5 мг	1,32 (0,95–1,84)	1,00 (0,76–1,34)	0,65 (0,39–1,09)	0,89 (0,52–1,47)
золмитриптан 12,5 мг	0,95 (0,69–1,32)	0,58 (0,76–0,98)	0,58 (0,36–0,93)	0,82 (0,57–1,16)
наратриптан 2,5 мг	1,93 (1,17–3,17)	1,29 (0,89–1,86)	1,46 (0,68–3,08)	1,08 (0,63–1,81)
фроватриптан 2,5 мг	0,92 (0,55–1,49)	1,30 (0,92–1,84)	–	–
Ризатриптан 10 мг vs:				
алмотриптан 2,5 мг	1,85 (1,24–2,67)	1,34 (0,99–1,84)	0,95 (0,56–1,68)	0,79 (0,44–1,33)
золмитриптан 12,5 мг	1,31 (0,92–1,87)	1,02 (0,77–1,33)	0,84 (0,50–1,46)	0,73 (0,45–1,17)
наратриптан 2,5 мг	2,65 (1,61–4,38)	1,73 (1,20–2,47)	2,09 (0,94–4,88)	0,97 (0,49–1,77)
фроватриптан 2,5 мг	1,26 (0,74–2,10)	1,75 (1,23–2,49)	–	–
Алмотриптан 2,5 мг vs:				
золмитриптан 12,5 мг	1,04 (0,61–1,79)	0,58 (0,39–0,84)	0,89 (0,58–1,36)	0,93 (0,53–1,64)
наратриптан 2,5 мг	2,10 (1,10–4,12)	0,98 (0,63–1,55)	2,19 (0,97–2,19)	1,21 (0,61–2,64)
фроватриптан 2,5 мг	1,44 (0,83–2,53)	0,77 (0,52–1,16)	–	–
Золмитриптан 12,5 мг vs:				
наратриптан 2,5 мг	0,72 (0,49–1,06)	0,75 (0,55–1,02)	2,46 (2,46–5,53)	1,32 (0,71–2,35)
фроватриптан 2,5 мг	0,69 (0,39–1,20)	1,29 (0,86–1,93)	–	–
Наратриптан 2,5 мг vs:				
фроватриптан 2,5 мг	0,96 (0,56–1,64)	1,71 (1,18–2,51)	–	–

Примечание. ОШ >1,00 указывает на большую эффективность первого из двух триптанов (или триптана по отношению к плацебо в верхней части таблицы).

триптанов; 2) наличие у пациентов частых приступов иной, кроме мигрени, головной боли; 3) наличие в анамнезе резистентных приступов мигрени (например, низкая эффективность триптанов в анамнезе); 4) наличие других значимых сопутствующих заболеваний; 5) наличие противопоказаний к приему триптанов.

В качестве исходов лечения, по которым оценивалась сравнительная эффективность препаратов, рассматривались: 1) удельный вес пациентов с полным регрессом боли через 2 ч после приема препарата; 2) доля пациентов, у которых боль отсутствовала в течение последующих 24 ч наблюдения; 3) удельный вес пациентов с уменьшением интенсивности боли через 2 ч после приема препарата; 4) доля пациентов, у которых регресс болевого синдрома сохранялся в течение последующих 24 ч наблюдения. Все перечисленные показатели оценивались по отношению к одному (первому) приступу мигрени. Главным показателем для оценки сравнительной эффективности триптанов являлось отношение шансов (ОШ) при сравнении всех препаратов для полного регресса болевого синдрома через 2 ч

после приема ЛС и его сохранение на протяжении 24 ч. В качестве второстепенных показателей сравнительной эффективности были рассмотрены ОШ снижения интенсивности боли через 2 и 24 ч после назначения препарата. Временные рамки через 2 ч после приема препарата отражают эффективность купирования приступа, через 24 ч – профилактику возврата головной боли. Для проведения статистического анализа было использовано метааналитическое сравнение множественных методов лечения, позволяющее комбинировать прямые и непрямые сравнения ЛС для включения их в один метаанализ.

В соответствии с критериями включения и исключения исследований из анализа было отобрано 67 публикаций, содержащих данные о 74 РКИ. В 5 публикациях были представлены данные 2 и в одной – 3 РКИ.

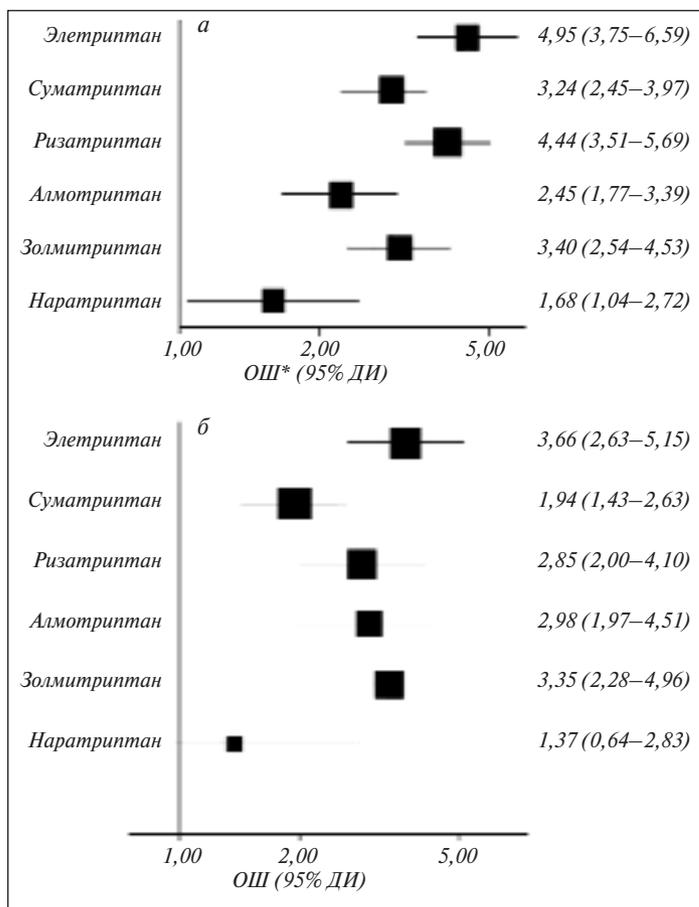
Эффективность элетриптана, суматриптана, ризатриптана, золмитриптана, алмотриптана, наратриптана и фроватриптана сравнивалась с плацебо в 15, 30, 16, 5, 9, 5 и 4 РКИ соответственно. В 15 РКИ было проведено прямое сравнение эффективности триптанов (элетриптана, наратриптана,

ризатриптана, золмитриптана, алмотриптана) в основном с суматриптаном. Золмитриптан сравнивался с ризатриптаном, алмотриптаном и элетриптаном, эффективность наратриптана сопоставлялась с эффективностью ризатриптана и элетриптана.

В таблице показаны ОШ и 95% доверительный интервал (ДИ) для исходов лечения с поправкой на дозу ЛС.

Через 2 ч после приема все триптановые препараты показали преимущество перед плацебо. При наблюдении в течение 24 ч только наратриптан не отличался по эффективности от плацебо. Большая вероятность наступления положительного эффекта (ОШ) по сравнению с другими триптанами отмечалась при применении элетриптана (см. рисунок). Элетриптан был эффективнее суматриптана, алмотриптана и наратриптана при оценке обоих исходов лечения через 2 ч после применения препаратов. Элетриптан также превосходил по эффективности золмитриптан в отношении полной редукции боли и фроватриптан по снижению интенсивности боли через 2 ч после приема ЛС. При оценке исходов лечения через 24 ч элетриптан был значительно эффективнее суматриптана и наратриптана. Он также имел значимое преимущество перед ризатриптаном в отношении регресса головной боли через сутки после приема. Вероятность, что элетриптан по отношению к другим триптанам обеспечит полный регресс боли или снизит ее интенсивность через 2 ч после его приема, составила 67,7 и 71,6% соответственно. Аналогично вероятность для 24-часового регресса и снижения интенсивности головной боли была 54,1 и 87,8% соответственно. Вторая по рангу вероятность развития эффекта при оценке исходов через 2 ч после приема была у ризатриптана, а по оценке эффекта через 24 ч — у золмитриптана. Третьим в ряду сравнительной эффективности при ее оценке через 2 ч был золмитриптан, а при сравнении результатов лечения через сутки — алмотриптан и золмитриптан. Приведенные результаты справедливы для стандартных доз препаратов. Метарегрессионная поправка на дозу показала значительный эффект двукратной (или половинной) дозы препарата при оценке эффекта через 2 и 24 ч после приема ЛС (справедливо, в частности, для суматриптана в дозах 50 и 100 мг/сут). Влияние повышения дозы было более значимо для полного регресса приступа (логарифм коэффициента ОШ 0,24 и 0,41), чем для снижения интенсивности головной боли (логарифм коэффициента ОШ 0,19 и 0,22). При использовании метарегрессионного сравнительного анализа с применением поправки на дозу препарата результаты были сходны с приведенными данными первичного сравнительного анализа. Исключение составило преимущество элетриптана перед ризатриптаном и алмотриптаном в отношении сохранения регресса головной боли через 24 ч после приема препарата. Не выявлено статически значимых различий между элетриптаном и ризатриптаном в отношении частичного регресса боли через 24 ч наблюдения.

Таким образом, все триптановые препараты для купирования приступов мигрени при сравнении с плацебо в отношении как полного, так и частичного облегчения головной боли при ее оценке через 2 и 24 ч после начала лечения. Элетриптан имеет преимущества перед другими триптанами по перечисленным показателям. Ризатриптан, золмитриптан и суматриптан в дозе 100 мг отличаются хоро-



Метааналитическое сравнение триптанов для лечения приступов мигрени при сравнении с плацебо: отсутствие головной боли через 2 ч (а) и 24 ч (б) после приема препарата. *ОШ > 1 указывает на преимущество ЛС перед плацебо

шей эффективностью в отношении купирования приступа мигрени при оценке через 2 ч после их приема, однако высокая эффективность при оценке препаратов через 24 ч сохраняется только у золмитриптана и суматриптана (100 мг).

Проведенный анализ имеет свои сильные и слабые стороны. Позитивной характеристикой является включение в анализ всех завершенных и опубликованных РКИ. Ограничением можно считать включение в анализ исследований различного качества. Хотя в большинстве РКИ данные представлены соответственно современным рекомендациям, сохраняется неопределенность в отношении применения анализа результатов исследований исходя из распределения по группам на этапе рандомизации (intention-to-treat analysis – ИТТ) в отличие от анализа данных согласно распределению по протоколу. Это определяется тем, что в исследованиях, направленных на оценку эффективности купирования приступа мигрени, важно, чтобы у рандомизированного пациента в период наблюдения случился как минимум один приступ мигрени. Специально проведенный анализ чувствительности для данного показателя не выявил значимых различий при анализе результатов исходя из распределения по группам на этапе рандомизации и анализа данных согласно распределению по протоколу. К другому недостатку метаанализа можно отнести сравнение различного числа РКИ для разных препаратов. В частности, для наратрип-

тана и фроватриптана было проведено меньшее количество РКИ, чем для других препаратов этой группы, что может повлиять на воспроизводимость данных об их сравнительной эффективности в исследованиях с прямым сравнением ЛС. Возможно, это отчасти связано и с недостатками публикаций данных исследований. Наконец, в данном обзоре не проводилось сравнения нежелательных явлений. Также авторы сочли важным отметить, что результаты исследования не могут быть экстраполированы на иные популяции пациентов с мигренью. Например, эффективность триптанов может быть отличной у пациентов с плохой эффективностью данной группы

препаратов в анамнезе или в популяции больных с частой немигренозной головной болью.

В заключение можно отметить, что в исследовании получены иерархические данные об эффективности триптанов, доступных в настоящее время. Элетриптан отличается наибольшей эффективностью при ее оценке как через 2, так и через 24 ч после его приема. Ризатриптан занимает вторую позицию по эффективности при ее оценке через 2, но не через 24 ч после его приема. Золмитриптан и высокая доза суматриптана занимают третью позицию при оценке эффективности через 2 ч и сохраняют свой эффект через 24 ч после приема.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Thorlund K., Mills E.J., Wu P., et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(4):258–67.

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Жиркова Ю.В.^{1,2}, Гребенников В.А.¹, Кучеров Ю.И.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва, Россия

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и сопровождающие ее манипуляции являются источником серьезного стресса у новорожденных и негативно влияют на функционирование многих органов и систем организма. До настоящего времени нет общепризнанного мнения о необходимости, безопасности и оптимальном пути преодоления дискомфорта и боли у новорожденных при ИВЛ. В статье приведены современные представления о применении анальгетиков во время ИВЛ у новорожденных. Рассмотрены вопросы выявления боли и стресса при ИВЛ, их отрицательное влияние на ребенка, данные о выгодах и побочных эффектах применения обезболивания в интенсивной терапии в неонатальном периоде, а также показания к назначению наркотиков у новорожденных при ИВЛ.

Ключевые слова: новорожденные; боль; стресс; искусственная вентиляция легких; обезбоживание.

Контакты: Юлия Викторовна Жиркова; zhirkova@mail.ru

Для ссылки: Жиркова Ю.В., Гребенников В.А., Кучеров Ю.И. Обезболивание при искусственной вентиляции легких у новорожденных. Российский журнал боли. 2015;(2):37–40.

Analgesia during mechanical ventilation in neonates
Zhirkova Yu.V.^{1,2}, Grebennikov V.A.¹, Kucherov Yu.I.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Research Centre of Children's Health, Moscow, Russia

Mechanical ventilation (MV) and accompanying manipulations are a serious source of neonatal stress and negatively affect the function of many of the body's organs and systems. Until the present time, there has been no consensus regarding the need, safety, and optimal way to overcome discomfort and pain in ventilated newborns. This article gives present-day ideas about analgesic drug use during MV in neonates. It considers the detection of MV-induced pain and stress, their negative impact on the ventilated baby; the benefits and negative effects of analgesia in neonatal intensive care; and indications for the use of opioids in neonates receiving MV.

Keywords: neonates; pain; stress; mechanical ventilation; analgesia.

Contact: Yulia Viktorovna Zhirkova; zhirkova@mail.ru

For reference: Zhirkova Yu.V., Grebennikov V.A., Kucherov Yu.I. Analgesia during mechanical ventilation in neonates. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2015;(2):37–40.

Благодаря успехам акушерской помощи и неонатальной интенсивной терапии существенно увеличилась выживаемость тяжелобольных новорожденных и глубоко недоношенных с гестационным возрастом от 23 нед. Эти дети нуждаются в проведении интенсивного лечения, которое сопровождается большим количеством инвазивных вмешательств и высокой потребностью в респираторной поддержке. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и сопровождающие ее манипуляции являются источником серьезного стресса и негативно влияют на функционирование многих органов и систем организма. При проведении ИВЛ у старших детей и взрослых обезбоживание и седация являются обычной практикой [1, 2]. Однако до настоящего времени ведется дискуссия о необходимости, безопасности и оптимальном пути преодоления дискомфорта и боли у новорожденных, особенно недоношенных, находящихся на ИВЛ [3, 4].

Испытывает ли новорожденный боль при проведении ИВЛ? Ответить на этот вопрос невозможно, так как новорожденные не в состоянии рассказать о своих переживаниях. Однако некоторые выводы можно сделать, изучая косвенные данные, которые констатируют наличие стресса у новорожденных при ИВЛ. Также с определенной осторожностью можно экстраполировать данные, полученные у детей более старшего возраста.

Исследования показали, что новорожденные, находящиеся в отделении интенсивной терапии, имеют высокие значения кортизола в крови. Это повышение связывают как с тяжестью заболевания, так и с применяемым лечением, в том числе с проведением ИВЛ. Отмечено, что у новорожденных с соматическими заболеваниями при ИВЛ уровень кортизола нередко выше, чем у детей после хирургических вмешательств [4, 5]. Многие исследователи полагают, что ИВЛ у новорожденных является существенным стрессовым фактором, который вызывает гормональный ответ, включая повышение уровня катехоламинов и кортизола в крови [2, 6–11]. Выявлено, что степень повышения уровня гормонов прямо зависит от типа респираторной поддержки [12]. Для объективного доказательства наличия боли и стресса при проведении механической вентиляции легких J. Кагре и соавт. [3] оценивали кожную проводимость у 32 новорожденных с гестационным возрастом ≥ 34 нед. Исследование показало, что при непрерывном мониторинге в течение нескольких суток 19,18% времени значения кожной проводимости превышали порог, свидетельствующий о боли. Выявлено, что проведение манипуляций сопровождается существенным стрессом: средние показатели осцилляций – 0,33 (0,31–0,36) при трахеальной аспирации и 0,35 (0,33–0,37) при выполнении анализа крови (значения кожной проводимости $\geq 0,33$ в секунду расценивались как боль). Авторы заключают, что наличие эпизо-

дов, превышающих порог боли при ИВЛ, говорит об агрессивной природе ИВЛ, что, несомненно, оказывает отрицательное влияние на выхаживание новорожденного.

Исследования у взрослых показали, что половина пациентов отделений интенсивной терапии сообщали о серьезном стрессе при проведении ИВЛ, особо они отмечали боль и дискомфорт при санации трахеи. Остальные 50% взрослых пациентов не помнили об этом моменте ввиду применения адекватной терапии обезболивающими и седативными препаратами [13].

L.S. Elias и соавт. [14] оценивали боль и дискомфорт у новорожденных, находившихся на ИВЛ, посредством опроса родителей, среднего медицинского персонала и врачей. Респондентам предлагали оценить состояние 54 новорожденных по двум шкалам (шкале боли и шкале дистресса) от 0 до 10 баллов: 0 баллов – нет боли/нет дистресса и 10 баллов – самая тяжелая боль/самый тяжелый дистресс. Только 24% опрошенных не выявили боль и дистресс у новорожденных. 26% респондентов отметили наличие у детей одновременно боли и дистресса, 9% – только боли и 41% – только дистресса. Авторы указывают, что большинство новорожденных при проведении ИВЛ испытывают, по мнению взрослых наблюдателей, серьезный стресс. Отмечено, что дистресс – более широкое понятие с неопределенными критериями, которое включает боль, т. е. боль может быть причиной дистресса. Таким образом, имеющиеся данные подтверждают, что ИВЛ и связанные с ней процедуры вызывают физиологические, биохимические и поведенческие изменения, которые указывают на боль и стресс у новорожденного [15].

Почему необходимо ограничивать боль и стресс при ИВЛ у новорожденных? Снижение стресса и уровня гормонального ответа является важным, так как обнаружена прямая связь между повышением уровня стрессовых гормонов и летальностью у новорожденных в отделениях интенсивной терапии [16, 17]. У новорожденных дистресс, вызываемый ИВЛ, ведет к ажитации и асинхронности с аппаратом, описаны изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, оксигенации, кислотно-основного статуса, осложнения в виде пневмоторакса и легочной гипертензии [7, 11, 18]. В другом исследовании выявлено, что снижение растяжимости легких напрямую зависело от тяжести боли и стресса у новорожденных с дыхательной недостаточностью при ИВЛ. Также обнаружена связь между гипоксемией, ателектазами и внутрилегочным шунтированием с повышением уровня боли [19]. Эти нарушения приводят к изменениям церебрального кровотока и повышению внутричерепного давления и как следствие – кровоизлиянию в мозг, пролонгированию вентиляции и госпитализации, ухудшению нервно-психических исходов [4, 20–22].

К настоящему времени показано, что неконтролируемая боль у новорожденных имеет отсроченные отрицательные эффекты, так как действует в критический период структурных и функциональных изменений ЦНС [21, 22]. Поскольку новорожденные не могут сказать о своей боли, то ее сфера действия и серьезность часто недооцениваются медицинским персоналом, поэтому такие пациенты попадают в группу риска серьезной боли [3]. Длительные стресс и боль у новорожденных приводят к функциональным повреждениям нервных путей и дисбалансу механизмов гомеостаза [21, 23–26]. Показано, что частые болезненные вмешательства у недоношенных (<32 нед) приводят к за-

держке физического развития в возрасте 40 нед, более медленному постнатальному росту по оценке массы тела и окружности головы ($Wald\chi^2=7,36$, $p=0,01$ и $Wald\chi^2=4,36$, $p=0,04$ соответственно) [27]. Было доказано, что новорожденные на подсознательном уровне запоминают болевой стресс, что отражается в их реакции на боль в дальнейшем [28]. Предполагается, что повышение уровня катехоламинов и нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у новорожденных при проведении ИВЛ могут иметь отсроченный эффект во взрослом состоянии и повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний [4, 10, 29].

Какую выгоду дает обезболивание при ИВЛ у новорожденных? E. Saarenmaa и соавт. [10] доказали, что введение морфина или фентанила новорожденным при ИВЛ приводит к снижению уровня адреналина и норадреналина, а также эндорфина. В ряде других исследований показано, что нейроэндокринные изменения в ответ на ИВЛ смягчаются при обезболивании [6, 7, 11, 18, 30]. Выявлено улучшение функции легких при проведении адекватной анальгезии у новорожденных во время ИВЛ [4]. В ретроспективном исследовании у доношенных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью доказана прямая зависимость потребности в обезболивании от индекса оксигенации [31]. Отмечено, что обезболивание улучшает адаптацию и синхронизацию ребенка с аппаратом ИВЛ, вызывает меньшее напряжение и рассматривается как гуманный подход при лечении новорожденных [4, 6, 7, 32]. В двойном слепом рандомизированном исследовании у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом, находившихся на ИВЛ, при введении морфина обнаружено сокращение продолжительности кислородотерапии [11]. Показано, что адекватная анальгезия уменьшает частоту эпизодов гипоксемии, резкого изменения кровяного давления и потребности в дополнительном кислороде у новорожденных в отделениях интенсивной терапии, особенно при инвазивных манипуляциях [33–35].

Однако в ряде случаев ожидаемые положительные эффекты применения обезболивания при ИВЛ у новорожденных на практике не нашли подтверждения [36]. Так, не выявлено снижения смертности или заболеваемости при использовании морфина [37], различий в частоте развития бронхолегочной дисплазии и длительности госпитализации [36]. Кроме того, введение морфина не изменяло риск тяжелых неврологических осложнений (серьезное внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция или смерть в течение 28 дней) [37, 38].

Каковы отрицательные эффекты обезболивания у новорожденных, находящихся на ИВЛ? Множество клинических исследований посвящено определению баланса между плюсами и минусами постоянного или болюсного введения опиатов новорожденным во время ИВЛ [6, 7, 10, 30, 37, 39, 40]. Показана ассоциация между введением морфина и ухудшением респираторных исходов [15, 37], включая существенное увеличение длительности вентиляции легких [34, 41]. Морфин также вызывает артериальную гипотензию, чаще у недоношенных (23–26 нед гестации), особенно в первые 24 ч жизни [37, 42]. Профилактическая анальгезия связана с увеличением частоты осложнений у недоношенных в сравнении с плацебо [37]. Показано, что применение опиоидов приводит к увеличению времени достижения полного энтерального питания, что повышает риск катетер-ассоциированной ин-

фекции, возникновения патологии желудочно-кишечного тракта, осложнений парентерального питания и задержки развития [34, 36]. При применении наркотиков и бензодиазепинов возможно появление ригидности грудной стенки, толерантности, зависимости и синдрома отмены [4]. Профилактическое обезболивание не дает полного избавления от боли при проведении ИВЛ у новорожденных [3, 37, 38], особенно острой манипуляционной боли, что требует дополнительных болюсных введений анальгетика перед процедурой [3, 43, 44].

Каков риск отдаленных последствий назначения обезболивающих препаратов в неонатальном периоде? Одним из контраргументов применения анальгетиков при ИВЛ у новорожденных является возможный риск отсроченного неблагоприятного влияния на интеллект и поведение. Данные, которые имеются сегодня, носят противоречивый характер. Одно из первых исследований R. MacGregor и соавт. [45], посвященное оценке долгосрочного влияния введения морфина при ИВЛ у новорожденных, показало, что нет различий в показателях нервно-психического развития по системам Movement ABC, WPPSI-R и Child Behavior Checklist у таких детей в возрасте 5–6 лет ($n=87$) в сравнении с группой плацебо. Предварительные данные A. Sherry и соавт. свидетельствуют о том, что коэффициент интеллекта и успехи в учебе не различались у детей 5–7 лет, которые получали морфин ($n=14$) или плацебо ($n=5$) в неонатальном периоде. Однако физические данные у них различались: у детей в группе морфина были меньше окружность головы примерно на 7% (Cohen's d : 2,83) и масса тела на 4% (Cohen's d : 0,81), но рост не различался. Также были получены достоверные различия в тесте на краткосрочную память, а родители сообщали о трудностях в поддержании дружеских отношений с ровесниками, социальных и творческих проблемах у детей в группе морфина [46].

В исследованиях J. de Graaf и соавт. [47, 48] проанализирован 5- и 8–9-летний анамнез непрерывной инфузии морфина в неонатальном периоде. Регрессивный анализ не выявил различий в коэффициенте интеллекта у детей в 5 лет, но обнаружена отрицательная связь между коэффициентом интеллекта, функцией визуального анализа и введением морфина в первые 28 дней жизни. Дальнейшее исследование интеллекта, визуальной моторной интеграции, поведения и исполнительных функций в возрасте 8–9 лет показало меньшее число проблем взаимодействия с родителями у детей в группе морфина и лучшее усвоение знаний по оценке преподавателей. Авторы заключают, что использование морфина не вредит общему нервно-психическому развитию и может иметь даже положительное влияние на исполнительные функции в возрасте 8–9 лет.

Что делать? Анализ данных литературы показывает, что контроль боли при ИВЛ у новорожденных необходимо проводить с учетом обоих диапазонов – комфорта и дистресса. Достигнуть эффективного уровня седации и анальгезии очень трудно, так как адекватное обезболивание в конкретной ситуации у конкретного новорожденного должно быть соотносено с побочными эффектами назначаемых лекарств [3].

Большинство авторов констатируют, что наркотики в настоящее время не могут рекомендоваться для рутинного использования у новорожденных при ИВЛ. Однако отмечается, что ежедневной практикой при интенсивной терапии у новорожденных должны стать мониторинг, профи-

лактика и лечение боли при инвазивных процедурах, в периоперационном периоде или при заболеваниях, сопровождающихся болью. Лекарственные препараты для обезболивания и седации у новорожденных должны использоваться по показаниям, когда наличие боли очевидно, а боль или дистресс препятствуют эффективной вентиляции и нарушают функции жизненно важных органов [4].

По рекомендациям G. Menon и N. McIntosh [49], введение анальгетиков должно осуществляться по индивидуальным показаниям у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью, когда используются «жесткие» режимы вентиляции, особенно если ребенок «борется» с аппаратом и имеется высокий риск развития синдрома утечки воздуха. Рекомендуется также установить, почему вентиляция «не устраивает» ребенка, и устранить причину дезадаптации с аппаратом. Такими причинами могут быть, во-первых, респираторные проблемы – обструкция или дислокация интубационной трубки, пневмоторакс, недостаточный дыхательный объем и т. д.; во-вторых, боль и дистресс, связанные с некротизирующим энтероколитом, остеомиелитом и другими urgentными заболеваниями, экстравазацией инфузионной жидкости при проведении парентерального питания, дистресс вследствие ИВЛ, особенно у доношенных новорожденных; в-третьих, неврологические нарушения – кровоизлияние в мозг, синдром отмены или менингит. Обезболивание следует назначать, если другие причины исключены.

J.V. Aranda и соавт. [15] считают, что необходимо разработать рациональные принципы обезболивания и седации у новорожденных, базирующиеся на фармакологических исследованиях и клинических испытаниях анальгетиков, а также определить ранние и отсроченные эффекты обезболивания у новорожденных при ИВЛ. Облегчение боли у новорожденного уже само по себе может быть достаточной причиной для применения обезболивания или предупреждения побочных эффектов.

Таким образом, интенсивная терапия у новорожденных в последние десятилетия претерпела значительные изменения, чему способствовало появление новых данных и технологий. Медицинский персонал должен быть хорошо подготовлен и иметь высокую квалификацию, чтобы применять на практике эти достижения. Однако за передовыми технологиями врачи и медсестры не должны забывать, что новорожденный является основным предметом их заботы, и понимать невербальные сообщения ребенка о своих потребностях и страданиях [50]. Мы никогда не сможем точно узнать, как новорожденные чувствуют и переживают воздействие ИВЛ. Однако изучение анатомии и физиологии новорожденных показывает, что даже глубоко недоношенные дети способны чувствовать боль и реагировать на нее [51]. Современные аппараты для ИВЛ более «дружелюбны» к пациенту, требуют меньших усилий для дыхательной поддержки, позволяют выбрать индивидуальный режим, что способствует уменьшению стресса у новорожденного. Несмотря на эти достижения, даже вспомогательная вентиляция, по мнению большинства исследователей, является стрессовой для новорожденных, вызывая необходимость контроля боли [4, 12, 52]. Будущие исследования должны быть направлены на совершенствование диагностики и оценки уровня персистирующей боли и дистресса при ИВЛ, выработку объективных показаний для применения различных методов борьбы с болевым синдромом у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson P., St John W., Moyle W. Long-term mechanical ventilation in a critical care unit: existing in an uneventful world. *J Adv Nurs*. 2006;53:551–8.
2. Gelinas C., Fortier M., Viens C., et al. Pain assessment and management in critically ill intubated patients: a retrospective study. *Am J Crit Care*. 2004;13:126–35.
3. Karpe J., Misiolek A., Daszkiewicz A., Misiolek H. Objective assessment of pain-related stress in mechanically ventilated newborns based on skin conductance fluctuations. *Anaesth Intensiv Ther*. 2013;45(3):134–7.
4. Hall R.W., Boyle E., Young T. Do Ventilated Neonates Require Pain Management? *Semin Perinatol*. 2007;31:289–97.
5. Hughes D., Murphy J.F., Dyas J., et al. Blood spot glucocorticoid concentrations in ill preterm infants. *Arch Dis Child*. 1987;62:1014–8.
6. Dyke M.P., Kohan R., Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:176–9.
7. Guinsburg R., Kopelman B.I., Anand K.J., et al. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr*. 1998;132:954–9.
8. Grunau R.E., Haley D.W., Whitfield M.F., et al. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr*. 2007;150:151–6.
9. Ng P.C., Lam C.W., Lee C.H., et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4621–28.
10. Saarenmaa E., Huttunen P., Leppaluoto J., et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *J Pediatr*. 1999;134:144–50.
11. Dyke M.P., Kohan R., Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:176–9.
12. Quinn M.W., de Boer R.C., Ansari N., et al. Stress response and mode of ventilation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F195–F198.
13. Granja C., Lopes A., Moreira S., et al. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care*. 2005;9:R96–R109.
14. Elias L.S.D.T., Santos A.M.N., Guinsburg R. Perception of pain and distress in intubated and mechanically ventilated newborn infants by parents and health professionals. *BMC Pediatrics*. 2014;14:44–51.
15. Aranda J.V., Carlo W., Hummel P., et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*. 2005;27:877–99.
16. Barker D.P., Rutter N. Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75:F187–F190.
17. Evans D.J., MacGregor R.I., Dean H.G., Levene M.I. Neonatal catecholamine levels and neurodevelopmental outcome: A cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F49–F52.
18. Simons S.H., van Dijk M., van Lingen R.A., et al. Randomised controlled trial evaluating effects of morphine on plasma adrenaline/noradrenaline concentrations in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F36–F40.
19. Bolivar J.M., Gerhardt T., Gonzalez A., et al. Mechanisms for episodes of hypoxemia in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995;127:767–73.
20. Gjerstad A.C., Hellerud B.C., Wagner K., et al. Skin conductance as a measure of discomfort in artificial ventilated children. *Pediatrics*. 2008;122:e848–e853.
21. Anand K.J., Scalzo F.M. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000;77:69–82.
22. Anand K.J., Hickey P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317:1321–9.
23. Leslie A.T., Akers K.G., Martinez-Canabal A., et al. Neonatal inflammatory pain increases hippocampal neurogenesis in rat pups. *Neurosci Lett*. 2011;501:78–82.
24. Grunau R.E., Holsti L., Peters J.W. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;1:268–75.
25. Walker S.M., Franck L.S., Fitzgerald M., et al. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*. 2009;141:79–87.
26. Bellieni C.V., Iantorno L., Perrone S., et al. Even routine painful procedures can be harmful for the newborn. *Pain*. 2009;147:128–31.
27. Vinall J., Miller S.P., Chau V., Brummelte S. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*. 2012;153(7):1374–81.
28. Taddio A., Katz J., Ilersich A.L., et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997;349:599–603.
29. Graaf J., Akker E.L.T., Lingen R.A. Five-Year Follow-Up of Effects of Neonatal Intensive Care and Morphine Infusion during Mechanical Ventilation on Diurnal Cortisol Rhythm. *Pediatrics*. 2014;165(3):459–63.
30. Quinn M.W., Wild J., Dean H.G., et al. Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. *Lancet*. 1993;342:324–7.
31. Aretz S., Licht C., Roth B. Endogenous distress in ventilated full-term newborns with acute respiratory failure. *Biol Neonate*. 2004;85:243–8.
32. Orsini A.J., Leef K.H., Costarino A., et al. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1996;129:140–5.
33. Bellieni C.V., Burroni A., Perrone S., et al. Intracranial pressure during procedural pain. *Biol Neonate*. 2003;84:202–5.
34. Pokela M.L. Pain relief can reduce hypoxaemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics*. 1994;93:379–83.
35. Goldstein R.F., Brazy J.E. Narcotic sedation stabilizes arterial blood pressure fluctuations in sick premature infants. *J Perinatol*. 1991;11:365–71.
36. Bellu R., de Waal K.A., Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004212, 2005.
37. Anand K.J., Hall R.W., Desai N., et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1673–82.
38. Simons S.H., van Dijk M., van Lingen R.A., et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilator support: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2419–27.
39. Saarenmaa E., Neuvonen P.J., Huttunen P., et al. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:F53–F56.
40. Simons S.H., van Dijk M., Anand K.S., et al. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1058–64.
41. Bhandari V., Bergqvist L.L., Kronsberg S.S., et al. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*. 2005;116:352–9.
42. Hall R.W., Kronsberg S.S., Barton B.A., et al. Morphine, hypotension, and adverse outcomes in preterm neonates: who's to blame? *Pediatrics*. 2005;115:1351–9.
43. Carbajal R., Lenclen R., Jugie M., et al. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*. 2005;102:1494–500.
44. Ancora G., Lago P., Garetti E., et al. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Fentanyl for Pain Control in Preterm Newborns on Mechanical Ventilation. *J Pediatr*. 2013;163(3):645–51.
45. MacGregor R., Evans D., Sugden D., et al. Outcome at 5–6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F40–F43.
46. Ferguson S.A., Ward W.L., Paule M.G. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: Effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34(10):47–55.
47. De Graaf J., van Lingen R.A., Simons S.H.P., et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: Five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*. 2011;152(6):1391–7.
48. De Graaf J., van Lingen R.A., Valkenburg A.J. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain*. 2013;154(3):449–58.
49. Menon G., McIntosh N. How Should We Manage Pain in Ventilated Neonates? *Neonatology*. 2008;93:316–23.
50. Anand K.J., Hall R.W. Love, pain, and intensive care. *Pediatrics*. 2008;121:825–7.
51. Anand K.J., Carr D.B. The neuroanatomy, neurophysiology, and neuro-chemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36:795–822.
52. Hall R.W., Shbarou R.M. Drugs of Choice for Sedation and Analgesia in the Neonatal ICU. *Clin Perinatol*. 2009;36:215–26.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И НОЦИЦЕПТИВНЫХ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Хабиров Ф.А.^{1,2}, Гранатов Е.В.², Ахмедова Г.М.¹, Аверьянова Л.А.², Бабичева Н.Н.², Хайбуллин Т.И.^{1,2}

¹Кафедра неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Минздрава России, Казань, Россия;

²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Татарстана, Казань, Россия

В обзоре рассмотрены основные нейрофизиологические методы оценки ноцицептивной системы человека: стимуляционная электромиография, микронейрография, мигательный рефлекс (включая ноцицептивный), ноцицептивный флексорный рефлекс, лазерные вызванные потенциалы, боль-ассоциированные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы. Предложен план нейрофизиологического исследования в зависимости от поставленной задачи: определение порога болевой чувствительности, проводимости по периферическим и центральным ноцицептивным путям, а также оценка эффективности анальгетиков.

Ключевые слова: сенсорная система; ноцицепция; проводящие пути; нейрофизиологическая оценка; план исследования.

Контакты: Фарит Ахатович Хабиров; farit.habirov@tatar.ru

Для ссылки: Хабиров Ф.А., Гранатов Е.В., Ахмедова Г.М. и др. Нейрофизиологические методы оценки болевой чувствительности и ноцицептивных проводящих путей нервной системы. *Российский журнал боли.* 2015;(2):41–45.

Neurophysiological methods for evaluating pain sensitivity and nociceptive pathways

Khabirov F.A.^{1,2}, Granatov E.V.², Akhmedova G.M.¹, Averyanova L.A.², Babicheva N.N.², Khaibullin T.I.^{1,2}

¹Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

²Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia

The review considers main neurophysiological methods for evaluating the human nociceptive system, such as stimulation electromyography, microneurography, opticosfacial winking reflex (including nociceptive one), nociceptive flexion reflex, laser-evoked potentials, pain-related evoked potentials, and somatosensory evoked potentials. The design of a neurophysiological study is proposed according to the goal to be sought: determination of the threshold of pain sensitivity, conduction along the peripheral and central nociceptive pathways and evaluation of the efficacy of analgesics.

Keywords: sensory system; nociception; pathways; neurophysiological evaluation; study design.

Contact: Farit Akhatovich Khabirov; farit.habirov@tatar.ru

For reference: Khabirov F.A., Granatov E.V., Akhmedova G.M., et al. Neurophysiological methods for evaluating pain sensitivity and nociceptive pathways. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2015;(2):41–45.

План нейрофизиологического исследования

Сенсорная система обеспечивает восприятие пяти основных видов чувствительности: механорецепции, терморепреции, ноцицепции, проприоцепции и висцероцепции. Посредством этих субмодальностей формируется перцепция сенсорной информации с кожи, скелетно-мышечной системы и внутренних органов. К тому же соматосенсорные афференты вовлечены во множество ключевых рефлекторных дуг и цепей обратной связи с замыканием на уровне спинного мозга, ствола и полушарий головного мозга (см. рисунок).

Объективная оценка ноцицептивной чувствительности — одно из наиболее перспективных направлений нейрофизиологии. Она позволяет потенциально определить функциональное состояние нервных структур, обеспечивающих восприятие боли и эффективность противоболевой терапии. В настоящее время предложено большое число подходов к нейрофизиологической объективизации ноцицепции. Многие из них основаны на первичной стимуляции волокон периферических нервов (тонких слабо миелинизированных А-дельта-волокон или тонких немиелинизированных С-волокон, реже толстых хорошо миелинизированных А-бета-волокон), воспринимающих болевое

раздражение, с последующей регистрацией рефлекторных реакций или изменений биоэлектрической активности сенсорной коры головного мозга [4].

С учетом многоуровневого строения проводящих путей сенсорной системы план нейрофизиологического исследования целесообразно разделить на несколько этапов (см. таблицу):

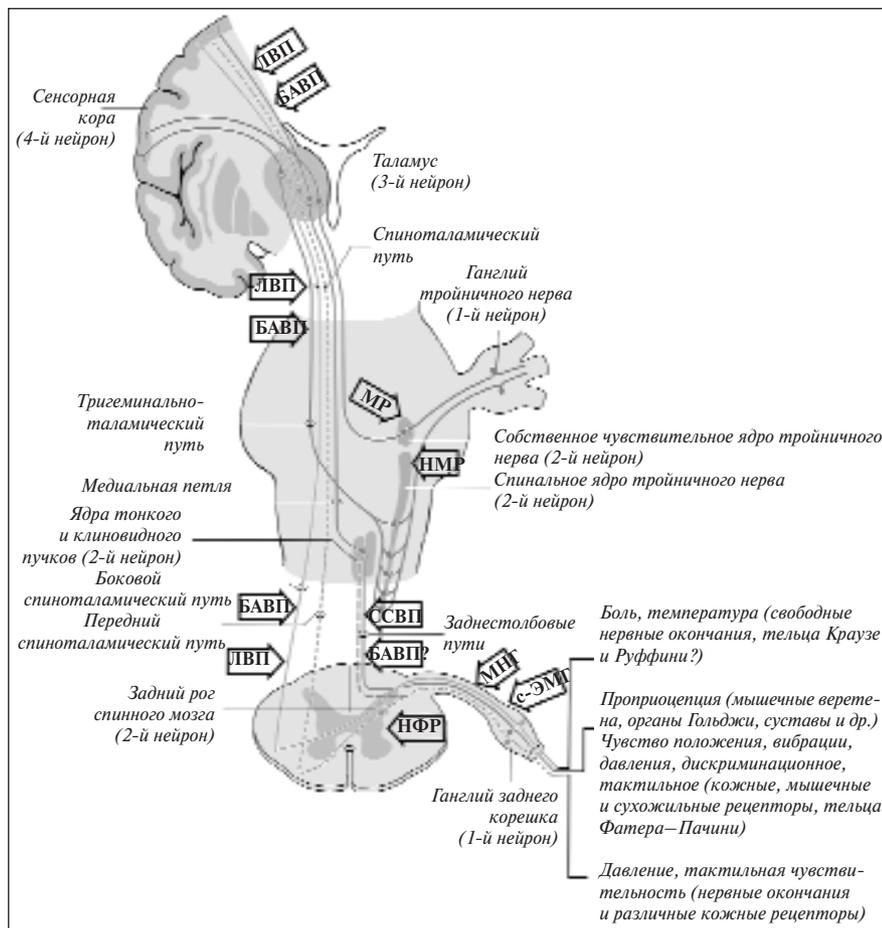
1. Определение порога болевой чувствительности (позволяет получить первичные данные о наличии гипотезы или анальгезии).

2. Определение проводимости по ноцицептивным путям периферических нервов (оценка сохранности или активности периферических проводящих путей).

3. Определение проводимости по ноцицептивным спиналоатамическим и таламокортикальным путям ЦНС (оценка сохранности центральных проводящих путей).

4. Влияние анальгетиков на ранее зарегистрированные порог болевой чувствительности и проводимость по периферическим и центральным ноцицептивным путям (объективизация анальгезирующего действия препаратов).

Логично в соответствии с этим планом систематизировать использование существующих методик нейрофизиологических исследований с учетом их реальной применимости.



Анатомия сенсорной системы и точки приложения рассматриваемых нейрофизиологических методов оценки. Объяснение в тексте

Стимуляционная электромиография

Стимуляционная электромиография (с-ЭМГ) – рутинный неинвазивный нейрофизиологический метод изучения проводимости по периферическим нер-

вам. Стандартный электрод стимулирует толстые миелинизированные А-бета сенсорные волокна, оставляя интактными А-дельта- и С-волокна за счет их высокого порога возбуждения, при этом импульс по А-бета-волокнам распространяется как ортодромно, в направлении спинного мозга, так и антидромно, в направлении дистальных отделов нервов [3]. Широкое распространение получил метод антидромной регистрации сенсорного ответа при стимуляции чувствительных волокон в дистальных и средних отделах конечностей. В случае регистрации рефлекса Хофмана и F-волн со срединного и большеберцового нервов можно определить скорость проведения и по наиболее проксимальным участкам чувствительных волокон. с-ЭМГ мало информативна при невропатиях тонких волокон, в то же время при сенсорных невропатиях с нарушением как поверхностной, так и глубокой чувствительности отмечаются отчетливые изменения сенсорного ответа: при демиелинизирующих поражениях происходит увеличение латентности сенсорного ответа, а при аксональных поражениях – уменьшение его амплитуды. Таким образом, с-ЭМГ в случаях сочетанного поражения А-бета и А-дельта сенсорных волокон можно ограниченно применять с целью оценки потенциального нарушения проводимости по ноцицептивным путям периферических нервов.

Применимость нейрофизиологических исследований ноцицепции в зависимости от поставленной задачи

Нейрофизиологические методы	порог болевой чувствительности	Задача исследования		
		проводимость по периферическим ноцицептивным путям	проводимость по центральным ноцицептивным путям	влияние анальгетиков
с-ЭМГ	–	+/-	–	–
МНГ	–	+	–	–
МР: стандартный ноцицептивный (вызванный концентрическим электродом)	– +	+ +	+ +	– +
НФР	+	+	–	+
ЛВП	+	+	+	+
БАВП (вызванный концентрическим электродом)	+	+	+	+
ССВП	–	–	–	–

Микронейрография

Микронейрография (МНГ) – минимально инвазивная методика, с помощью которой осуществляется регистрация проведения импульса всего с нескольких аксонов путем введения в периферический нерв воспринимающего микроэлектрода. Метод позволяет зарегистрировать потенциалы действия отдельных аксонов МНГ и в настоящее время является единственным, способным регистрировать и количественно характеризовать положительную сенсорную симптоматику, опосредованную толстыми миелинизированными волокнами (тактильные парестезии и дизестезии) или малыми миелинизированными и немиелинизированными волокнами (спонтанная боль). Возможность проведения интраневральной микростимуляции может продемонстрировать прямую связь между активностью в периферических нервных волокнах и восприятием боли. Проспективные исследования не выявили значимого повреждающего действия данной методики на исследуемый нерв при правильном ее выполнении. В то же время это исследование проводят только в нескольких лабораториях мира, поэтому на практике оно может быть выполнено в единичных случаях; к тому же нормативные значения регистрируемых показателей до настоящего времени не разработаны. Таким образом, МНГ потенциально применима для оценки ноцицептивных путей периферических нервов [5].

Боль-ассоциированные рефлексы

Мигательный рефлекс (МР). Среди боль-ассоциированных рефлексов вследствие технической простоты регистрации наиболее популярна оценка МР, вызываемого электростимуляцией А-бета-волокон верхней ветви тройничного нерва. Примечательно, что МР, включающий компоненты R1 и R2, позволяет отдельно оценить функционирование рефлекса, опосредованного волокнами как глубокой (тактильная, вибрационная), так и поверхностной (болевая, температурная) чувствительности. А-бета-волокна глубокой эпикритической чувствительности заканчиваются на ипсилатеральном чувствительном ядре тройничного нерва (*nucl. principalis nervi trigemini*), расположенном на уровне моста. В то время как А-дельта- и С-волокна поверхностной протопатической чувствительности заканчиваются на ипсилатеральном спинальном ядре тройничного нерва (*nucl. spinalis nervi trigemini*), который посредством связей через задний продольный пучок и ретикулярную формацию передает импульс к контралатеральному спинальному ядру [8]. В последующем сигналы от собственного ядра передаются ипсилатеральному двигательному ядру лицевого нерва, волокна которого иннервируют периорбитальную мимическую мускулатуру, вызывая видимое моргание, что регистрируется в форме раннего хорошо воспроизводимого компонента R1 (латентность 10–13 мс). Сигналы же от спинальных ядер передаются обоим ядрам лицевого нерва, что в последующем вызывает невидимое сокращение периорбитальной мускулатуры, регистрируемое в виде позднего плохо воспроизводимого и полифазного компонента R2 с латентностью в диапазоне 30–70 мс. Разработана методика вызывания ноцицептивного мигательного рефлекса (НМР) с применением концентрических стимулирующих электродов, которые позволяют изолированно раздражать кожные болевые рецепторы А-дельта-волокон тройничного нерва и таким образом изолированно регистрировать компонент R2 без раннего R1 [9]. При стимуляции концентрическим электродом ис-

пытываемый поначалу воспринимает стимул как покалывание булавкой, но при увеличении силы тока появляется чувство болезненного укола, таким образом можно объективно определить порог болевой чувствительности (по восходящей и нисходящей методике в соответствии с рекомендациями Европейского общества неврологов) [3]. Изменения нейрофизиологических показателей А-бета-вызванного МР переменны, к наиболее объективным отклонениям можно отнести изменение амплитудных и латентных характеристик компонента R1. При грубых тройничных невралгиях с гипоалгезией или тройничной невралгией R1 либо не регистрируется, либо уменьшается его амплитуда (чувствительность – 87 %, специфичность – 94 %). В других исследованиях продемонстрировано, что у больных с постгерпетической невралгией специфичность изменений МР составила 100%, чувствительность – 73%. НМР затормаживается у больных с атипичной одонталгией, подтверждая ее невропатический генез [2]. У больных рассеянным склерозом с мостовым очаговым поражением, клинически проявляющимся нарушением болевой и тактильной чувствительности на лице, возможно одностороннее или двустороннее увеличение латентности R1, что свидетельствует о вовлечении в демиелинизирующее воспаление внутримозговых тригеминальных волокон [10]. Применение местных анальгетиков вызывает увеличение болевого порога и изменение компонента R2 при регистрации НМР. Таким образом, МР можно применять для комплексной оценки болевого порога на лице, состояния ноцицептивных путей на периферическом/центрального уровне и эффективности воздействия анальгетиков.

Ноцицептивный флексорный рефлекс (НФР) – сгибаемый спинальный рефлекс (в некотором роде аналог рефлекса Хофмана), регистрируемый с короткой головки двуглавой мышцы бедра при электрической стимуляции икроножного нерва. НФР состоит из компонентов RII и RIII, которые последовательно регистрируются при постепенном увеличении силы электростимуляции [1]. Латентность RII составляет 40–70 мс, он появляется при неболевой стимуляции, воспринимаемой как легкое покалывание, и связан со стимуляцией А-альфа- и А-бета-волокон. Данный рефлекс замыкается на сегментарном уровне спинного мозга. Компонент RIII ответа отличается большей латентностью (90–130 мс), регистрируется только при болевом ощущении в месте стимуляции и возникает в связи с активацией А-дельта-волокон. Вопрос об уровне замыкания рефлекторной дуги компонента RIII является предметом дискуссий. Представители ортодоксальной точки зрения считают, что рефлекторная дуга замыкается на сегментарном уровне спинного мозга, а большая латентность RIII объясняется более низкой скоростью распространения возбуждения по А-дельта-волоконкам (2–10 м/с). По мнению других авторов, рефлекс замыкается на уровне ретикулярной формации продолговатого мозга, т. е. представляет собой разновидность спино-бульбо-спинального рефлекса. В клиническом плане НФР важен прежде всего для объективной количественной оценки болевого порога в нижних конечностях [4].

Ноцицептивные вызванные потенциалы

Лазерные вызванные потенциалы (ЛВП) – объективный нейрофизиологический метод оценки проводимости по ноцицептивным путям, начиная от периферических нервов и заканчивая сенсорной корой головного

мозга. В качестве стимулятора применяют CO₂-инфракрасный лазер, который позволяет изолированно возбуждать кожные ноцицептивные А-дельта- или С-волокна [14]. Угнетение, сенситизация и ноцицепторное привыкание минимизируются медленным движением лазерного пучка во время исследования. В процессе процедуры у испытуемого возникает чувство терпимой боли, подобно уколу булавкой. ЛВП регистрируются со скальпа головы: активный электрод располагается в проекции отведения Cz (по международной системе 10–20), референтными электродами служат сцепленные ушные электроды A1–A2. При стимуляции дистальных отделов руки регистрируют позитивный пик R340, дистальных отделов ноги – пик R400. У здоровых испытуемых они более высокоамплитудные и стабильные в сравнении с негативным пиком. В многочисленных исследованиях А-дельта-волокон метод ЛВП продемонстрировал высокую специфичность, но низкую чувствительность (при учете ответов, когда патологией считается только полное отсутствие регистрации потенциалов; чувствительность будет значительно увеличиваться в случае применения рекомендованных нормальных показателей амплитуд пиков) [4]. Проведено только одно исследование проводимости по С-волокнам с использованием ЛВП (ограничено территорией иннервации тройничного нерва). Регистрация ЛВП при стимуляции С-волокон с конечностей до сих пор технически слишком сложна для реального клинического применения [3, 11].

Боль-ассоциированные вызванные потенциалы (БАВП) – новый метод исследования с применением плоского концентрического стимулирующего электрода. Благодаря концентрической конструкции и небольшому расстоянию между анодом и катодом эти электроды обеспечивают высокую плотность тока при его низкой силе. Предполагается, что деполяризация ограничивается поверхностным слоем дермы, содержащей ноцицептивные А-дельта-волокна, и не достигает более глубоких слоев, которые содержат преимущественно А-бета-волокна. Этот тип стимуляции – неинвазивный, дешевый и легко выполнимый. Наложение воспринимающих электродов аналогично таковому при регистрации ЛВП. Анализируют корковый компонент N–P (латентность пика P при стимуляции пальцев руки составляла от 142,7 до 149,2 в зависимости от методики стимуляции) [7]. БАВП применяли у больных ВИЧ-ассоциированными и диабетическими полиневропатиями. При этих состояниях БАВП либо не вызываются вовсе, либо сильно редуцированы [12]. Также БАВП значительно угнетаются при использовании местных анальгетиков в области стимуляции. В то же время существует иная точка зрения на исследования с применением концентрического стимулирующего электрода. Возможно, при этом способе стимуляции воздействие происходит все же преимущественно на А-бета-волокна. На это указывает, во-первых, меньшая латентность регистрируемых пиков (почти в 2 раза), чем при ЛВП, что свидетельствует о большей скорости распространения возбуждения по стимулируемым проводящим путям, во-вторых, БАВП регистрируются в тех случаях, когда ЛВП полностью исчезают, например при синдромах рассеянного склероза или демиелинизации с изолированным нарушением поверхностной чувствительности и альтернирующем синдроме Валленберга–Захарченко (справедливости ради следует уточ-

нить, что эти результаты получены в единичных случаях). Соответственно, применимость в клинической практике БАВП посредством стимуляции концентрическими электродами остается спорной и подлежит дальнейшему изучению и испытанию [13].

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) – ценный и легко осуществимый нейрофизиологический метод оценки проводимости по центральным путям глубокой чувствительности (пути задних столбов, медиальной петли, таламокортикальные), но в то же время не позволяющий оценить проводимость по путям поверхностной чувствительности (спиноталамическим и таламокортикальным), так как в процессе электростимуляции периферических нервов происходит возбуждение А-бета-волокон [4]. ССВП в сочетании с методом ЛВП целесообразно применять в случаях диссоциированных сенсорных нарушений у больных рассеянным склерозом или синингомиелией (с клиническими признаками проводниковых гипоалгезии/термогипестезии или феноменом Лермитта) с целью объективизации сохранной проводимости по путям глубокой чувствительности [15].

Заключение

Для определения порога болевой чувствительности с конечностей и оценки влияния анальгетиков целесообразна регистрация НФР или БАВП. С целью оценки проводимости по периферическим ноцицептивным путям ограниченно применима с-ЭМГ, предназначенная прежде всего для выявления нарушения проводимости по толстым и хорошо миелинизированным А-бета-сенсорным волокнам при типичных вариантах невропатий с болевыми проявлениями. Потенциально перспективным малоинвазивным методом оценки активности периферических сенсорных нервов можно считать МНГ, которая пока проводится крайне редко из-за технических сложностей.

МР – полезный метод диагностики тройничной невропатии или симптоматической тройничной невралгии (например, у больных рассеянным склерозом), тогда как у больных с классической идиопатической тройничной невралгией метод малоинформативен. МР и НМР выгодно отличаются тем, что позволяют оценить болевой порог в области лица, состояние центральных и периферических ноцицептивных структур, а также эффект анальгетиков.

Метод ЛВП – наиболее ценный инструмент для оценки функции А-дельта-волокон у больных с невропатической болью и применим для изучения проводимости по спиноталамическим и таламокортикальным путям, но остается редким исследованием в рутинной практике, что связано с трудностью приобретения лазерных стимуляторов и их адаптации к существующему коммерческому нейрофизиологическому оборудованию. В связи с этим остается актуальной разработка других способов стимуляции болевых рецепторов, потенциально позволяющая сделать исследование ноцицептивных вызванных потенциалов более доступным. К одному из таких методов можно отнести БАВП с применением концентрических электродов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Arendt-Nielsen L., Sonnenborg F.A., Andersen O.K. Facilitation of the withdrawal reflex by repeated transcutaneous electrical stimulation: an experimental study on central integration in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000;81:165–73.
2. Baad-Hansen L., List T., Kaube H., et al. Blink reflexes in patients with atypical odontalgia and matched healthy controls. *Exp Brain Res.* 2006;172:498–506.
3. Cruccu G., Sommera C., Anand P., et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised. 2009. *Eur J Neurol.* 2010;17:1010–8.
4. Cruccu G., Aminoff M.J., Curio G., et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1705–19.
5. Jorum E., Schmelz M. Microneurography in the assessment of neuropathic pain. *Handb Clin Neurol.* 2006;81:427–38.
6. Kakigi R., Kuroda Y., Neshige R., et al. Physiological study of the spinothalamic tract conduction in multiple sclerosis. *J Neurological Sci.* 1992;107:205–9.
7. Katsarava Z., Ayzenberg I., Sack F., et al. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache.* 2006;46:1511–7.
8. Katsarava Z., Ellrich J., Diener H.C., et al. Optimized stimulation and recording parameters of human nociception specificity blink reflex recordings. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1932–6.
9. Kaube H., Katsarava Z., Kaufer T., et al. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:413–6.
10. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. *Brain.* 1975;98(3):413–26.
11. Mouraux A., Iannetti G.D., Colon E., et al. Nociceptive steady-state evoked potentials elicited by rapid periodic thermal stimulation of cutaneous nociceptors. *J Neurosci.* 2011;31(16):6079–87.
12. Obermann M., Katsarava Z., Esser S., et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain.* 2008;138:79–86.
13. Perchet C., Frot M., Charmarty A., et al. Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain.* 2012;153:1244–52.
14. Tran T.D., Lam K., Hoshiyama M., et al. A new method for measuring the conduction velocities of Ab-, A δ - and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Letters.* 2001;301:187–90.
15. Truini A., Galeotti F., Cesa S. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2012;153:2048–54.

XXI Российская научно-практическая конференция с международным участием «ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ: УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ», Казань, 21–23 мая 2015 г.

Иванова М.А., Чурюканов М.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

С 21 по 23 мая 2015 г. в Казани проходила XXI Российская научно-практическая конференция с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы».

Организаторами конференции были Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казанская государственная медицинская академия, НИИ общей патологии и патофизиологии, Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ), Российское межрегиональное общество по изучению головной боли.

В работе конференции приняли участие 608 специалистов, интересующихся практическими и теоретическими аспектами боли (неврологи, терапевты, нейрохирурги, мануальные терапевты, анестезиологи, онкологи, психологи, психиатры, стоматологи, патофизиологи, фармакологи, акушеры-гинекологи, урологи и др.) из России, Белоруссии, Армении, Казахстана, Узбекистана.

С приветственным словом на открытии конференции выступили министр здравоохранения Республики Татарстан *А.Ю. Вафин*, ректор Казанской государственной медицинской академии *К.Ш. Зьятдинов*, заведующий кафедрой неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, главный врач Республиканского клинического неврологического центра *Ф.А. Хабиров*, президент Российского межрегионального общества по изучению боли, академик РАН *Н.Н. Яхно*, руководитель РОИБ *М.Л. Кукушкин*.

Программа конференции включала одно пленарное заседание, посвященное проблеме безопасного использования НПВП, 14 секционных заседаний, 13 сателлитных симпозиумов и конкурс молодых ученых.

В ходе конференции рассматривались следующие вопросы: фундаментальные аспекты боли, боль в спине и конечностях, невропатические болевые синдромы, головная и лицевая боль, боль в шее, роль нейрохирургии и ботулинотерапии в лечении болевых синдромов, болевые синдромы в клинике внутренних болезней и др. Большое внимание было уделено проблеме скелетно-мышечных болевых синдромов и подходам к диагностике и лечению хронической боли. Конкурс молодых ученых был посвящен таким актуальным проблемам, как головная и лицевая боль, боль в спине и суставах.

На секционном заседании, посвященном фундаментальным аспектам болевых синдромов, были представлены результаты исследования роли антител к норадреналину в патогенезе невропатической боли (*С.И. Игонькина, Л.А. Ветрилэ*, Москва). Было продемонстрировано возрастание тяжести и длительности невропатического болевого синдрома на фоне индукции антител к норадреналину, что может быть связано с недостаточной активностью норадре-

нергической антиноцицептивной системы. Большой интерес слушателей вызвал доклад *О.С. Давыдова* (Москва) об эффекте плацебо при неврологических заболеваниях и болевых синдромах. При помощи современных методов нейровизуализации были определены структуры мозга, принимающие участие в плацебо-аналгезии, к ним относятся: нейроны ростральной передней цингулярной коры головного мозга, нижних отделов моста и продолговатого мозга. В докладе было отмечено значение как опиоидных, так и неопиоидных систем в реализации плацебо-эффекта. Данные системы активируются в том числе и при вербально индуцированном ожидании уменьшения боли. В заключение докладчик отметил возможность применения положительного плацебо-эффекта при лечении неврологических заболеваний и болевых синдромов с целью повышения успеха терапии.

Актуальной проблеме головной и лицевой боли было посвящено четыре заседания. Особое внимание было обращено на роль цервикогенного механизма в формировании болевых синдромов. В работе *О.С. Хайрутдиновой* и *Р.А. Алтунбаева* (Казань) цервикогенная головная боль рассматривается в качестве одного из провоцирующих факторов возникновения мигрени. Как показал анализ данных, у 62,5% обследованных цервикогенная головная боль предшествовала развитию мигрени в течение 3,9 года. Исследователи отметили, что ранее головная боль была менее интенсивной, неппульсирующей, распространяющейся от шейно-затылочной до лобно-височной области.

Представленные данные согласуются с выводами *Е.А. Чет* и *В.А. Парфенова* (Москва) о высокой частоте боли в шее у пациентов с мигренью. Так, во время приступа мигрени 39,7% людей испытывают боль в шее, 39,8% — боль в области затылка. Возможным субстратом сочетания цервикогенной головной боли и мигрени является взаимодействие афферентов верхних шейных корешков и ядра спинномозгового пути тройничного нерва.

Механизмы коморбидности мигрени и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) были изучены в работе *А.С. Зенкевич* и соавт. (Москва). В исследовании выделены три группы пациентов: с редкой эпизодической мигренью, частой эпизодической мигренью и хронической мигренью. Дисфункция ВНЧС выявлена у 18,18% больных с редкой эпизодической мигренью и у 46,51% с частой эпизодической мигренью и хронической мигренью. Было отмечено снижение порогов мигательного и ноцицептивного флексорного рефлексов в группах с частой эпизодической мигренью и хронической мигренью (статистически достоверной разницы между этими группами не получено). Поскольку иннервация жевательных мышц осуществляется тройничным нервом, ноцицептивные импульсы от

них поступают в тригемино-цервикальную систему. Авторы полагают, что напряженные и болезненные жевательные мышцы могут служить источником центральной сенситизации. В то же время дисфункция жевательных мышц может являться отражением центральной сенситизации, которая представляет собой фактор хронизации мигрени. Таким образом, дисфункция ВНЧС представляется компонентом патогенеза хронической мигрени, что необходимо учитывать в процессе диагностики и лечения.

Исследование *С.М. Сехвейл и соавт.* (Ростов-на-Дону) было посвящено синдрому нижней косой мышцы головы и включало 35 пациентов. Болевой синдром локализовался в области щеки, нижней челюсти или области темени, лобно-орбитальной области, что, возможно, привело к диагностическим ошибкам. Источник болевого синдрома был выявлен после резко болезненной пальпации в проекции большого затылочного нерва. Всем пациентам проводились анальгетирующие капельницы, сосудистая терапия и блокады нижней косой мышцы головы анальгезирующей смесью. Наблюдался полный регресс болевого синдрома без рецидивирования в течение года. Авторы пришли к заключению о важной роли нижней косой мышцы головы в патогенезе цервикогенной головной боли и о гиподиагностике этого синдрома.

Особый интерес представляет изучение подходов к диагностике и лечению резистентных болевых синдромов. Работа *В.А. Головачевой и В.А. Парфенова* (Москва) была посвящена проблеме терапии резистентной головной боли. Авторы отметили низкий уровень диагностики и неадекватное лечение хронической ежедневной головной боли, лекарственно индуцированной головной боли и психических заболеваний; их коморбидность с депрессией и шизоидным расстройством личности. У большинства пациентов (90,32%) имелись ошибочные представления о причинах головной боли и методах ее лечения. Часто у пациентов наблюдались неадаптивные поведенческие навыки по отношению к головной боли и коморбидным заболеваниям. Описанные факторы приводят к неэффективному лечению пациентов с хронической ежедневной головной болью. Авторы обратили внимание на применение комплексной терапии (фармакотерапии, когнитивно-поведенческой терапии, метода релаксации и лечебной гимнастики), которая позволяет помочь большинству пациентов с хронической ежедневной головной болью, ранее расценивавшейся в качестве резистентной формы.

Е.Г. Мелиди и О.А. Гаврогин (Новосибирск) исследовали дифференцированный подход к малоинвазивному нейрохирургическому лечению фармакорезистентной лицевой боли. Были представлены результаты лечения трех групп пациентов. В 1-ю группу вошли больные с симптомами тригеминальной невралгии, им проводилась чрескожная селективная радиочастотная термодеструкция ветвей тройничного нерва; 2-ю группу составили пациенты с кластерной лицевой болью с преобладанием симпаталгического компонента, которых лечили методом радиочастотной термодеструкции крылонебного узла с использованием чрескожного подскулового доступа; 3-я группа включала пациентов с атипичной медикаментозно-резистентной лицевой болью, им была произведена подкожная нейростимуляция ветвей тройничного и затылочного нервов. Полное прекращение лицевой боли сразу после операции наблюдалось у 97% пациентов 1-й группы, у всех пациентов 2-й группы отмечался существенный регресс болевого синдро-

ма. В 3-й группе описано 100% купирование боли в течение года. Авторы подчеркнули, что все пациенты в целом отметили отсутствие серьезных осложнений или негативного результата лечения. Таким образом, дифференцированный подход к лечению хронической лицевой боли и использование современных малоинвазивных нейрохирургических технологий позволяют в кратчайшие сроки максимально безопасно и эффективно провести лечение различных групп пациентов с учетом степени фармакорезистентности болевого синдрома.

В работе *Л.Р. Ахмадеевой и соавт.* (Уфа, Россия; Fairfax, USA) оценивалась эффективность чрескожной динамической электростимуляции в лечении головной боли напряжения у пациентов различных возрастных групп. Были представлены первые результаты нового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, которое включало 78 пациентов. В качестве плацебо был использован специально изготовленный аппарат с неактивными электродами. После проведения курса из 10 процедур была продемонстрирована различная статистически значимая эффективность действующего аппарата по сравнению с плацебо. Авторы пришли к выводу о необходимости продолжить работу и увеличить число пациентов для дальнейшей оценки эффективности рассматриваемой методики и разработки предложений по ее использованию.

Не менее актуальной проблемой является боль в спине, что нашло отражение в многочисленных докладах, представленных на конференции. Исследование *А.А. Аверченковой и В.А. Парфенова* (Москва, Смоленск) было посвящено изучению клинико-психологического и нейрофизиологического профиля пациентов с хронической люмбагией. Было обследовано 84 пациента с хронической люмбагией, 20 человек без боли в спине составили контрольную группу. Оценивали интенсивность хронической боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наличие тревожных и депрессивных расстройств по шкалам Спилбергера–Ханина и Бека. Полученные клинико-психологические особенности пациентов сопоставлялись с параметрами когнитивных вызванных потенциалов Р300. Было продемонстрировано наличие у пациентов «когнитивной болевой дисфункции», обусловленной эмоциональным дистрессом. Данный синдром проявлялся замедлением процессов опознавания и дифференцировки сигналов, повышением отвлекаемости при обследовании, нарушением направленного внимания, механизмов оперативной памяти. Авторы обратили внимание на большую вероятность хронизации боли с формированием «болевого памяти» для высокотревожных пациентов. В заключение было отмечено, что у пациентов с изначально высоким уровнем личностной и реактивной тревожности процесс трансформации острой боли в хроническую происходит легче, а болевое поведение является не только следствием хронической боли, но и может предшествовать ей и способствовать ее хронизации. Поэтому при ведении пациента с хронической болью следует учитывать психологические и социальные факторы, что требует мультидисциплинарного подхода с использованием психологических методов для повышения эффективности терапии.

Значительный интерес представляют результаты исследования эффективности каудальных блокад в составе комплексной патогенетической терапии боли пояснично-крестцовой локализации (*Д.И. Гончаров и соавт.*, Москва).

В основной и контрольной группах (по 50 человек в каждой) проводилась стандартная медикаментозная терапия (лорноксикам и тизанидин). В основной группе дополнительно выполняли каудальные лечебные блокады с введением 15–20 мл 0,5% раствора лидокаина в сочетании с 1–2 мл бетаметазона. После купирования острого болевого синдрома пациентам обеих групп проводили активную реабилитацию: иглорефлексотерапию, лечебную физкультуру, массаж. Эффективность лечения оценивали на 5-й и 14-й день. На момент обращения интенсивность боли по ВАШ в контрольной группе составила $8,4 \pm 1,5$ балла, в основной — $8,7 \pm 1,8$ балла, к 5-му дню лечения она снизилась соответственно до $4,8 \pm 0,9$ и $5,7 \pm 1,2$ балла. К 14-му дню в основной группе сохранялась боль низкой интенсивности — $1,5 \pm 0,5$ балла, а в группе контроля — $3,1 \pm 0,7$ балла. Авторы пришли к заключению о безопасности и эффективности лечебных каудальных блокад с глюкокортикоидами при болевом синдроме пояснично-крестцовой локализации, что позволяет повысить эффективность терапии.

Ю.Н. Максимова и соавт. (Казань) оценивали роль функциональной патологии крестцово-подвздошного сустава в структуре боли в нижней части спины. При обследовании 192 пациентов с болью в нижней части спины ведущее клиническое значение дисфункции крестцово-подвздошного сустава и патобиомеханических изменений в периартикулярных тканях было выявлено у 35%. Наблюдались положительные тесты на укорочение связок на стороне функционального блока сустава: подвздошно-поясничной (в 82% случаев), крестцово-подвздошной (в 75%), крестцово-остистой (в 45%), крестцово-бугорной (в 42%). Кроме того, на стороне блокирования у 98% обследованных выявлялись напряжение и болезненность подвздошно-поясничной мышцы. 34 (17%) пациентам проведена мануальная терапия с полным регрессом болевого синдрома. Авторы пришли к выводу о необходимости учета при диагностике боли в нижней части спины функциональной патологии крестцово-подвздошных суставов, которая часто является первопричиной болевого синдрома. Следовательно, терапия должна включать устранение патобиомеханических изменений в указанных суставах и периартикулярных тканях, что значительно повышает эффективность лечения и уменьшает риск хронизации процесса.

Исследование *Е.Ю. Сусловой и В.А. Парфенова* (Москва) было посвящено ведению пациентов с хронической неспецифической люмбагией. Изучались представления пациентов о боли в спине. Значительная часть (37%) обследованных предполагали в качестве основной причины боли в спине «грыжу или повреждение диска» и «защемление нерва». Около четверти пациентов считали, что любая физическая нагрузка, включая работу по дому и ходьбу, будет способствовать ухудшению заболевания. Комплексное стационарное лечение включало: применение нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, антидепрессантов, 2–3 групповых занятия лечебной физкультурой с инструктором, а также 2–3 сеанса когнитивной терапии, мануальную терапию. В результате лечения в стационаре положительные изменения (снижение балла по ВАШ и/или инвалидности по шкале инвалидизации Освестри) отмечены у 57 (78%) из 73 пациентов. Обследование пациентов через 3, 6 и 12 мес показало уменьшение степени инвалидизации. Результаты исследования продемонстрировали относительно высокую эффективность указанного мультидисциплинарного подхода. Среди ос-

новных причин неэффективности комплексной терапии отмечены высокая степень депрессии, отказ от лечебной гимнастики, наличие сочетанных соматических и ортопедических заболеваний, которые затрудняют проведение лечения.

Особого внимания заслуживает исследование особенностей боли в нижней части спины у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани — НДСТ (*Д.Х. Хайбуллина*, Казань). В исследовании было включено 80 пациентов с болью в нижней части спины, у 49 (61,2%) из которых выявили фенотипические признаки НДСТ. В этой группе достоверно чаще встречались грыжи диска с радикулопатией ($p < 0,05$), наблюдалось поражение более одного межпозвоночного диска ($p < 0,05$), болевой синдром имел большую интенсивность и продолжительность по сравнению с группой без НДСТ. Авторы пришли к заключению, что указанные особенности целесообразно учитывать при выборе терапии.

Существенное значение в структуре болевых синдромов имеет скелетно-мышечная боль, эта проблема обсуждалась на нескольких секционных заседаниях. Так, в исследовании *Л.Б. Новиковой и А.П. Аюпова* (Уфа) проводился анализ клинических особенностей миофасциального болевого синдрома (МФБС) у пациентов с неспецифической болью в спине. Результаты подтвердили частое сочетание хронического МФБС с тревожно-депрессивными и функциональными соматическими и вегетативными расстройствами, что необходимо учитывать в алгоритме лечения данной категории больных.

В работе *Л.А. Медведевой и соавт.* (Москва) оценивалась эффективность применения классической корпоральной акупунктуры при МФБС лица. Отмечено, что выбранная тактика интеграции методов традиционной медицины, в частности классической корпоральной акупунктуры, наряду с современным медикаментозным лечением повышает эффективность терапии.

Исследование *В.П. Третьякова* (Казань) было посвящено изучению локализации триггерных точек, формирующих МФБС плечевого пояса. При обследовании 260 пациентов выявили следующую структуру наиболее частых синдромов: синдром передней лестничной мышцы часто возникал у больных с добавочным шейным ребром и сужением реберно-ключичного промежутка (10%), патологией желчного пузыря и легких; синдром нижней косой мышцы головы — у 18% больных, имеющих функциональную блокаду краниовертебрального перехода, синдром передней стенки грудной клетки, синдром малой грудной мышцы, часто сопровождающийся туннельной плечевой плексопатией, лопаточно-реберный синдром, проявляющийся болью в области верхнего угла лопатки и хрустом при ее движениях.

Большой интерес вызвал доклад *Е.С. Филатовой и соавт.* (Москва) о фенотипах хронической суставной боли. Было показано, что в патогенезе хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях наряду с воспалительными и дегенеративными изменениями в суставах принимает участие нервная система, при этом частота таких заболеваний и механизмы их развития различны. При ревматоидном артрите выявляется как ноцицептивная, так и невропатическая боль, что может быть обусловлено наличием повреждения периферической нервной системы. При остеоартрозе и анкилозирующем спондилите поражения соматосенсорной нервной системы не обнаружено, однако преобладали явления невропатической боли в виде

аллодинии и гипестезии, обусловленные дисфункцией болевых систем, которые были тесно связаны с аффективными нарушениями. Смешанная модель формирования хронической боли при суставной патологии может объяснить такие феномены, как несоответствие воспалительных и структурных изменений в области сустава и интенсивности боли; недостаточную в ряде случаев эффективность противовоспалительной терапии.

Большое значение в клинической практике имеют невропатические болевые синдромы. Учитывая актуальность проблемы, на конференции было представлено несколько работ, касающихся боли у пациентов с инсультом. В исследовании *Е.В. Екушевой* (Москва) боль рассматривалась в качестве одного из сенсорных нарушений после ишемического инсульта. Болевые феномены различной локализации отмечались в 69,2% случаев и чаще всего были представлены болью в области плеча и других суставов паретичных конечностей (63,9%), головной болью (27,2%) и болезненными мышечными спазмами на фоне выраженной спастичности (26,3%). Анализ алгических феноменов по ВАШ показал наличие умеренных болевых проявлений (от 4 до 7 баллов) в группе в целом, причем наибольшая интенсивность наблюдалась при постинсультной боли в плече (в среднем 6,5 балла по ВАШ). Анализ афферентных расстройств на стороне гемипареза в зависимости от пораженной гемисферы показал, что при поражении правого полушария чаще наблюдались постинсультная боль в плече (74,2%), цефалгия (33,9%) и нарушение сложных видов чувствительности (80,6%) по сравнению с левополушарной локализацией постинсультного очага, при которой достоверно чаще отмечались болезненные мышечные спазмы на фоне выраженной спастичности (30,9%). Полученные данные свидетельствуют о необходимости выявления разнообразных афферентных расстройств в постинсультном периоде, что поможет оптимизировать реабилитационные мероприятия и улучшить качество жизни этой категории больных.

Проблеме цефалгий в остром периоде инсульта была посвящена работа *Х.Ш. Ансарова и соавт.* (Волгоград). Из 195 пациентов с инсультом жалобы на головную боль предъявляли 27,2%. Наиболее часто головная боль встречалась у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, причем правосторонняя локализация процесса чаще, чем левосторонняя, сопровождалась цефалгией. Авторы пришли к заключению о высокой распространенности головной боли у пациентов с инсультом, в связи с чем обследование таких пациентов должно проводиться в отделениях интенсивной терапии для обеспечения адекватного уровня обезболивания и создания оптимальных условий для восстановления.

Нередко причиной невропатического болевого синдрома является диабетическая полиневропатия, которой было посвящено исследование *К.А. Махинова* (Москва). Были получены статистически значимые различия по шкале NTSS-9, свидетельствующие о большей выраженности невропатии у пациентов с болевым синдромом. Автор отметил, что выявленные психологические особенности в виде более высокого уровня катастрофизации могут отражать специфику психологического профиля пациентов с болевым синдромом при сахарном диабете 2-го типа.

Большой интерес представляет и работа о роли эмоциональных и когнитивных нарушений в формировании болевого синдрома при болезни Паркинсона (*Д.А. Новот-*

ный и соавт., Новосибирск). Из 159 обследованных болевой синдром был выявлен у 72,3%, у 53% он был, вероятно, непосредственно связан с болезнью Паркинсона. Наиболее частыми типами боли были скелетно-мышечная (74,8%) и невропатическая (24,3%), более чем у 15% пациентов имелось поражение суставного аппарата. Наличие болевого синдрома ухудшало качество жизни пациентов ($p=0,03$) и снижало уровень их автономии ($p=0,034$). В то же время отмечено, что пациенты с депрессией на начальных стадиях заболевания и пациенты с депрессией и когнитивными нарушениями на развернутых стадиях оценивали выраженность болевого синдрома максимальными значениями и в этой группе отмечалась низкая эффективность противоболевой терапии стандартными противоболевыми и дофаминергическими средствами. Авторы пришли к выводу о целесообразности мультисистемного подхода к коррекции болевого синдрома при болезни Паркинсона – участия невролога и при необходимости ревматолога, психолога/психотерапевта/психиатра, нейрохирурга, специалиста по лечебной физкультуре.

В дискуссии, посвященной проблеме болевых синдромов в клинике внутренних болезней, большое внимание было уделено проблеме хронической тазовой боли, при которой трудно переоценить роль мультидисциплинарного подхода, обсуждались также вопросы обезболивания в онкологии, в том числе организационные и фармакоэкономические аспекты помощи таким пациентам.

Особого внимания заслуживает исследование механизмов развития болевого невропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями (*Д.С. Лезина и соавт.*, Москва). При изучении структуры болевого синдрома у 16 пациентов с полиневропатией было выявлено лишь по 1 (по 6,3%) случаю ноцицептивного типа боли и психогенного типа боли, 4 (25%) случая невропатической боли, 10 (62,5%) случаев болевого синдрома смешанного характера. На фоне таргетного лечения наблюдались значимое ($p<0,05$) усиление боли по визуальной ранговой шкале к 6–7-му курсу химиотерапии, нарастание сенсорно-вегетативных расстройств ($p<0,001$) к 4-му курсу, появление моторных расстройств к 6–7-му курсу наряду с увеличением доли смешанных болевых синдромов параллельно приросту выраженности невропатических проявлений ($p<0,05$, по шкале PainDETECT) уже к 4-му курсу химиотерапии. Таким образом, в структуре невропатического болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями преобладает смешанный характер процесса, механизмы которого потенцируются на фоне таргетной химиотерапии и значимо прирастают в основном за счет развития невропатического компонента, а также трансформации сенсорно-вегетативных и моторных расстройств.

В рамках конференции было проведено несколько мастер-классов с разбором интересных клинических случаев, мастер-класс по ультразвуковой диагностике при поражениях периферических нервов.

Особо было отмечено значение психологических особенностей пациента в формировании болевого синдрома. Большинство авторов подчеркивали важность рассмотрения боли в рамках биопсихосоциальной модели, необходимость оценки психологического и эмоционального состояния пациента при обосновании диагноза и планировании тактики лечения, целесообразность использования методов психологической коррекции в комплексной терапии болевого синдрома.

В рамках конференции был вновь проведен конкурс работ молодых ученых, который вызвал большой интерес у ее участников. Такие конкурсы призваны стимулировать проведение научных исследований по проблемам боли в России. Победителями конкурса стали А.А. Аверченкова (Смоленск) и А.В. Ли (Барнаул), они получают возможность посетить Европейские школы по боли, которые пройдут осенью 2015 г. в Италии и Австрии. Дипломами первой, второй и третьей степени и денежными призами были от-

мечены работы А.С. Зенкевич, Е.В. Дорохова и В.А. Головачевой. На предстоящих конференциях планируется продолжить проведение подобных конкурсов.

Президиум Российского общества по изучению боли выражает благодарность всем организаторам и участникам конференции. Подробно с материалами конференции можно ознакомиться в «Российском журнале боли» №1, 2015 г., размещенном на официальном сайте РОИБ: WWW.PAINRUSSIA.RU.

Осенняя школа боли EFIC в Европе 7–12 сентября 2014 г.

Василенко М.Г.

ОАО «Медицина», Москва, Россия

Боль – самая распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к врачу. Она является одним из ведущих симптомов более чем при 50 видах заболеваний. В последнее время проблеме изучения и лечения боли уделяется большое внимание: созданы организации по изучению боли, выпускаются специализированные журналы. В то же время специалистов, профессионально занимающихся проблемой боли, явно недостаточно. В результате большое число пациентов страдают из-за неправильной оценки и неадекватного лечения боли, хотя современные методы терапии позволяют устранить боль почти в 90% случаев.

Специализированный курс по лечению боли в Европе создан с целью распространения знаний о лечении боли, накопленных в специализированных болевых центрах, и ориентирован прежде всего на врачей, которые на практике часто сталкиваются с болевыми синдромами, а также на специалистов, организующих клиники боли.

Автор прошла обучение на данном курсе по гранту EFIC (Европейской федерации по изучению боли) и по рекомендации и при финансовой поддержке Российского общества по изучению боли. Слушателями данного курса были 35 специалистов из разных стран мира: России, Казахстана, Сербии, Словении, Греции, Израиля, Германии, Бельгии, Румынии. Курс проходил в местечке Parkvilla Woerth, в окрестностях Клагенфюрта в Австрии, в старинном особняке на берегу живописного озера. Курс был создан с применением технологий дистанционного обучения. Занятия проходили в интерактивном режиме, и каждые 10 мин слушателям задавали вопросы, на которые они отвечали с помощью специально разработанной интерактивной системы.

Европейский интерактивный курс по лечению боли был организован двумя врачами-анестезиологами – Р. Ситтелем из клиники боли Университета Эрлангена и Р. Ликаром, директором междисциплинарной клиники боли в Клагенфюрте, при поддержке EFIC. В организации курса также принимали участие ведущие специалисты по проблеме боли из Германии, Австрии, Италии, России и Словакии.

В рамках курса были представлены последние данные о методах лечения послеоперационной боли, боли при онкологических заболеваниях, головной боли, боли в спине и невропатических болевых синдромах.

Вводные лекции были посвящены основам патофизиологии и лечения острой боли. В них говорилось, что первым шагом является определение характера боли, затем – установление механизма возникновения боли и разработка механизм-ориентированной противоболевой терапии. Также обсуждались вопросы мониторинга боли и противоболевой терапии: оценка уровня боли в покое и при движении, оценка уровня седации, степени насыщения крови кислородом, наличия тошноты, кожного зуда и других нежелательных явлений. На конкретных примерах подробно разбирались особенности применения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при сопутствующих заболеваниях (астма, заболевания печени, заболевания желудочно-кишечного тракта и гипертоническая болезнь) и в сочетании с другими анальгетиками. Отдельное внимание было уделено методу обезболивания с применением чрескожной электронейростимуляции.

Детально рассматривались принципы лечения боли при онкологических заболеваниях: использование неопиоидных анальгетиков, слабых и сильных опиоидов согласно «лестнице ВОЗ», обязательное назначение противорвотных и слабительных средств. Основными принципами лечения боли в онкологии являются: применение неинъекционных форм, назначение препаратов «по часам», «по восходящей эффективности» (от слабых к более сильным), индивидуальная схема лечения и «внимание к деталям». Подробно были представлены принципы перерасчета доз при переходе с одного опиоида на другой (за основу принят «золотой стандарт» – морфин), а также принципы замены опиоидов, обсуждались рекомендуемые дозы трамадола, применяемого орально, внутривенно и болюсно. Из инвазивных методов лечения боли при онкологических заболеваниях наиболее эффективной признана эпидуральная анестезия.

Важным аспектам лечения послеоперационной острой боли была посвящена лекция М. Крчевски-Скварч (Словения). Автор подчеркнула, что для быстрой реабилитации пациентов крайне важно своевременно справиться с послеоперационной болью и предотвратить ее переход в хроническую. Наиболее высок риск развития хронической боли после ампутаций (до 60–80%). С целью профилактики фантомного болевого синдрома применяют опиоид-сберегающие препараты (НПВП внутримышечно или вну-

тривенно) и регионарную анестезию, при этом пациенты должны находиться под динамическим наблюдением в течение 30 дней после операции.

Биопсихосоциальная модель боли и искусство управления головной болью стали темой лекции проф. *А. Данилова* (Россия). Доказано, что такие факторы, как тревога, депрессия, нарушения сна, хронический стресс, исключение из социума, катастрофизация, значительно увеличивают вероятность развития боли. Уменьшению боли способствуют позитивные эмоции, креативность мышления, полноценный сон, медитация, умение управлять стрессом и физическая активность.

Доступность опиоидных анальгетиков в разных странах мира обсуждалась в лекции проф. *А. Корфа* (Германия). В настоящее время в Европе проводится борьба с опиоидофобией, создаются социальные программы и брошюры, посвященные этой проблеме, так как лечение боли — одно из базовых прав человека.

Д-р *В. Амбергер* из клиники боли в Клагенфюрте (Австрия) поделился опытом лечения мигрени, головной боли напряжения и кластерной головной боли. Если боль при мигрени сопровождается тошнотой, рекомендуется за 20 мин до приема ибупрофена или препарата триптанового ряда назначить метоклопромид или домперидон. Если прием триптанового препарата не дал эффекта, то больше этот препарат применять не стоит и в следующий раз при головной боли следует использовать другой препарат той же группы. Если через 2 ч после приема лекарства головная боль уменьшилась, но не прошла совсем, следует принять еще одну дозу, а в следующий раз — сразу двойную дозу препарата.

Д-р *М. Спендел* рассказал о вопросах хирургического лечения тригеминальной невралгии.

Лекция *П. Моора* (Великобритания) была посвящена боли с позиции пациента. Ее представлял пациент, победивший хроническую боль. Автор отметил, что важно выработать план совместных действий, подписать информированное согласие, так как в этом случае повышается приверженность пациента лечению. Описан специальный портал pain toolkit.org для пациентов с хронической болью.

О диагностике невропатической боли рассказали *Р. Казаль*, руководитель Школы боли для неврологов в Монтескано (Италия), и проф. *А. Данилов* (Россия). Лекторы подчеркнули важность опроса пациента и специализированного обследования для определения рабочей гипоте-

зы и подбора терапии. Были даны определения и показаны различные паттерны невропатической боли на примере конкретных пациентов. Основной принцип терапии данного вида боли — сочетание локальных средств, антидепрессантов, антиконвульсантов и опиоидов. Выбор тех или иных препаратов либо их сочетаний необходимо проводить исходя из индивидуальных особенностей больного, длительности и выраженности болевого синдрома. Была представлена новая лекарственная форма — пластыри с капсаицином, которые появятся в России уже в следующем году.

Подробно обсуждались и психологические методы лечения хронической боли (*П. Маттенклодт*, Германия). Важным моментом является принятие боли пациентом и изменение отношения к боли с помощью методов психологической коррекции.

Р. Ситтель и *Р. Ликар* рассказали о состоянии проблемы боли в спине. Отмечено, что до 90% случаев приходится на «неспецифическую боль» после исключения «красных флажков» (симптомов опасных заболеваний). Наиболее часто встречается боль в поясничном отделе позвоночника (62%). Общие принципы терапии этого вида боли включают: кратковременный постельный режим, применение физиотерапии, акупунктуры, чрескожной электростимуляции, анальгетиков и ко-анальгетиков, а также блокад и локальных инъекций. В случае наличия стеноза позвоночного канала необходимо нейрохирургическое вмешательство.

10 сентября участники курса посетили междисциплинарную клинику боли в Клагенфюрте, которая, что важно, работает в круглосуточном режиме. Следует подчеркнуть, что после выписки из госпиталя информация о пациенте передается врачу общей практики, т. е. осуществляется преемственность в работе специалистов. Участники курса познакомились с работой отделений паллиативной помощи, реанимации, восстановительной медицины. В процедурном кабинете им была продемонстрирована методика выполнения блокады фасеточного сустава под ультразвуковым контролем.

Участники и организаторы интерактивного курса по лечению боли высоко оценили его уровень. В конце курса все участники получили международные сертификаты. Было принято решение проводить курс по лечению боли в Клагенфюрте ежегодно. Кроме того, планируются адаптация и перевод этого курса на другие языки и проведение подобных курсов в разных странах Европы.

Школа боли «VI Montescano EFIC Pain School», Италия, Пьяченца, 27–30 октября 2014 г.

Валеева Д.С.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Хочу рассказать о школе боли «VI Montescano EFIC Pain School», проходившей в Пьяченце, Италия, 27–30 октября 2014 г., участником которой мне посчастливилось стать.

Принять участие в школе я смогла благодаря гранту, выделенному Европейской федерацией по изучению боли (EFIC). Наше исследование, посвященное головной боли у детей, было представлено на конкурс работ молодых уче-

ных в рамках конференции Российского общества по изучению боли (РОИБ), состоявшейся в Астрахани весной 2014 г. По итогам конкурса она была отмечена среди победителей и, по решению РОИБ, мне была предоставлена возможность подать заявку на участие в школе EFIC.

Данный курс проводится в шестой раз и собирает специалистов, связанных с проблемой боли, из разных стран. Данная школа была посвящена хроническим боле-

вым синдромам, в том числе невропатической боли. Лекторы школы – профессора из Италии, Великобритании, Германии, Швеции, специалисты в разных областях медицины (неврологи, анестезиологи, психиатры, ревматологи, физиотерапевты).

Занятия проходили на английском языке в виде лекций с мультимедийным сопровождением, дискуссий, демонстрации современных методов инструментального обследования, разборов пациентов с болевыми синдромами. Значительное внимание уделялось тщательному сбору жалоб и анамнеза, объективному неврологическому осмотру пациента с применением простых для выполнения, но очень важных для правильной постановки диагноза методик (например, методов выявления зон нарушения температурной, тактильной и болевой чувствительности). Было подчеркнуто, что, прежде чем направлять пациента на дополнительное обследование, как правило дорогостоящее, нужно выдвинуть гипотезу, определить предположительный диагноз и только затем решить, какое именно обследование необходимо, чтобы подтвердить этот диагноз.

Большой интерес вызвали занятия, посвященные установлению доверительных отношений между пациентом и врачом. Во время занятий много говорилось о необходимости учитывать психоэмоциональное состояние каждого пациента и к каждому находить подход, «лечить не болезнь, а больного». Несмотря на дефицит времени на амбулаторном приеме, врач должен быть еще и психологом. Пациент в свою очередь должен не просто механически выполнять назначения, а быть настроенным на выздоровление, доверяя своему врачу.

Во время кофе-брейков и обеда была возможность пообщаться с другими участниками школы, узнать, какие препараты и какие методы исследования применяют в других странах. Кроме того, была предусмотрена не только обучающая, но и социально-культурная программа. Мы познакомились с технологией виноделия, дегустировали вина, побывали на джазовом концерте. Во время дегустации вина каждый участник описывал свои ощущения – цвет, запах, вкус, затем описания участников сравнивали, у каждого было что-то свое. Такой опыт очень полезен для врача, занимающегося болевыми синдромами, так как каждый пациент тоже описывает боль по-своему в силу особенностей восприятия и собственного опыта. И часто описать боль пациенту бывает весьма сложно, как нам было сложно описать свои ощущения во время дегустации. Если интересно, можете сами попробовать и убедиться в этом.

На мой взгляд, прошедшая школа боли была очень полезна для специалистов, работающих с пациентами, страдающими болевыми синдромами. Она дает возможность узнать много самой современной информации из первых уст, познакомиться с разными точками зрения специалистов на одну и ту же проблему. Как молодому специалисту мне очень полезен такой опыт, он стимулирует к совершенствованию знаний и дальнейшему изучению проблемы боли.

Большое спасибо моим руководителям – профессорам Башкирского медицинского университета Эльзе Набихметовне Ахмадеевой и Лейле Ринатовне Ахмадеевой, Российскому обществу по изучению боли и всем, благодаря кому мне удалось получить такой бесценный опыт.