

Научно-практический журнал **3-4** 2014**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

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

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

**Крупина Наталья 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

**Мейзеров Евгений Емельянович** — д.м.н., директор Института рефлексотерапии Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Минздрава РФ

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

**Подчуфарова Екатерина Владимировна** (ответственный секретарь) — д.м.н., Великобритания

**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

**Табеева Пюзаль Рафкатовна** (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. отделом неврологии и клинической нейрофизиологии, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**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

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

**Благодарный Леонид Алексеевич** — д.м.н., профессор кафедры проктологии Российской медицинской академии последипломного образования

**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

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

**Ивашкин Владимир Трофимович** — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**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

**Смулевич Анатолий Болеславович** — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. отделом ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

**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

**Хабилов Фарит Ахатович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертебро-неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

- Кукушкин М.Л.*  
Алгоритмы диагностики и лечения больных с болью в спине ..... 3

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Никогосян Л.Р., Вартамян Г.С., Назарян К.Б.*  
Молекулярное моделирование третичной структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора и динамики его взаимодействия с лигандом ..... 7
- Овсянников В.Г., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Вартамян Э.Э.*  
Гендерные особенности спинальной адренергической реакции на острую боль в раннем онтогенезе ..... 9
- Григорьева В.Н., Полевая С.А., Григорьева К.А., Бахчина А.В.*  
Дневная динамика показателей variability сердечного ритма у больных с головной болью напряжения ..... 13
- Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Насонов Е.Л.*  
Значение дисфункции центральных болевых систем в поддержании хронической боли у пациентов с остеоартрозом ..... 20
- Боброва О.П., Петрова М.М., Модестов А.А.*  
Фармакоэпидемиологические особенности лекарственной терапии хронического болевого синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями ..... 25
- Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О., Захарова О.Б.*  
Клинические различия между группами пациентов с легким и умеренным ограничением жизнедеятельности из-за боли в шее ..... 29
- Васильева Л.В., Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Иванов А.В.*  
Психосоматические расстройства у школьников ..... 34
- Спасова А.П., Барышева О.Ю., Шабалина И.М., Мелентьева А.А., Дороженко А.М.*  
Что влияет на развитие и течение диализной полиневропатии? ..... 37
- Стагниева И.В., Сагакянц А.Б.*  
Лицевая боль как проявление заболеваний носа и околоносовых пазух ..... 40

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- Подчуфарова Е.В.*  
Пероральные лекарственные средства, применяемые для лечения невропатических болевых синдромов, связанных с поражением периферической нервной системы (метаанализ эффективности и непрямо сравнение) ..... 45
- Мушкова И.А., Майчук Н.В., Каримова А.Н.*  
Изучение клинической эффективности местной формы кеторолака после кераторефракционных операций ..... 51

### ОБЗОР

- Решетняк В.К., Решетняк Д.В.*  
Гендерные различия восприятия боли (экспериментальные исследования) ..... 54

### ОБОЗРЕНИЕ

- Дорохов Е.В., Чурюканов М.В.*  
XX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Болевые синдромы: современный взгляд на диагностику и лечение», Астрахань, 14–16 мая 2014 г. .... 62

### ИНФОРМАЦИЯ

- XXI Российская научно-практическая конференция с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы», Казань ..... 67

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва,  
Партийный пер., д. 1, оф. 28.  
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,  
2014, №3-4 (43), 1–68.

Отпечатано в ООО «Деком».

Тираж 900 экз.

# АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БОЛЬЮ В СПИНЕ

Кукушкин М.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

*В статье представлены современные алгоритмы диагностики и лечения больных с болью в спине. Разделение пациентов с болью в спине на две категории: с «неспецифической» скелетно-мышечной болью и со «специфической» болью, обусловленной потенциально опасными заболеваниями, — обеспечивает проведение рациональной диагностики и эффективной терапии врачами общей практики в условиях первичного амбулаторного приема.*

**Ключевые слова:** боль в спине, диагностика, лечение.

**Контакты:** Михаил Львович Кукушкин; [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

**Для ссылки:** Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения больных с болью в спине. Российский журнал боли. 2014;(3-4):3-6.

## *Algorithms for diagnosis and treatment in patients with back pain*

**Kukushkin M.L.**

*Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

*The paper presents current algorithms for diagnosis and treatment in patients with back pain. Division of these patients into two categories: those with nonspecific with musculoskeletal pain and those with specific pain caused by potentially dangerous diseases ensures general practitioners to make a rational diagnosis and effective therapy during their primary outpatient reception.*

**Key words:** back pain, diagnosis, treatment.

**Contact:** Mikhail Lvovich Kukushkin; [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

**For reference:** Kukushkin M.L. Algorithms for diagnosis and treatment in patients with back pain. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3-4):3-6.

Наиболее частой жалобой при обращении больных в поликлинику является боль в спине [4–7]. Боль в спине может быть обусловлена дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике, повреждением и заболеваниями мышц, поражением нервной системы (спинного мозга, корешков, периферических нервов), патологией внутренних органов грудной и брюшной полости, малого таза, психическими расстройствами. Наиболее частой причиной острой боли в спине являются изменения, возникающие при перегрузке мышц, связок или суставов позвоночника. Скелетно-мышечные причины боли в спине выявляются у 85–90% пациентов. В большинстве случаев боль возникает при выполнении «неподготовленного движения», может быть связана с избыточной нагрузкой на дугоотростчатые суставы позвонков при дегенеративно-дистрофических изменениях в межпозвонковых дисках. Такую боль, связанную со скелетно-мышечными расстройствами, без признаков поражения спинномозговых корешков и серьезной патологии позвоночника, считают «неспецифической» болью в спине. Выделение «неспецифической» боли в спине в отдельную группу оправданно в большинстве случаев при первичном обращении пациента к врачу общей практики. Потенциально опасные причины возникновения боли в спине, связанные с вертеброгенной патологией [первичные и метастатические опухоли позвоночника, переломы позвоночника при травме и остеопорозе, воспалительные (спондилоартриты) и инфекционные (туберкулез, дисцит) его поражения, компрессия корешков] и невертеброгенными заболеваниями при соматической и висцеральной патологии органов грудной и брюшной полости, таза и забрюшинного пространства, вызывают «специфическую» боль в спине.

Приводим перечень потенциально опасных причин возникновения специфической боли в спине.

### **Потенциально опасные причины боли в спине**

#### **I. Ревматические заболевания**

- Анкилозирующий спондилит
- Псориатический артрит
- Реактивная спондилоартропатия
- Ревматоидный артрит
- Ревматическая полимиалгия

#### **II. Злокачественные опухоли**

- Множественная миелоидная болезнь
- Метастазы в позвоночник

#### **III. Инфекции**

- Остеомиелит
- Дисцит
- Эпидуральный абсцесс
- Туберкулез
- Саркоидоз
- Опоясывающий лишай (herpes zoster)

#### **IV. Сосудистые заболевания**

- Аневризма брюшной аорты
- Эпидуральная гематома

#### **V. Заболевания крови**

- Гемоглобинопатии (например, серповидно-клеточная анемия)

#### **VI. Метаболические нарушения**

- Остеопороз (первичный или вторичный)

#### **VII. Патология органов мочеполовой системы**

- Заболевания почек
- Мочекаменная болезнь
- Простатит
- Цистит

#### **VIII. Заболевания органов брюшной полости**

- Панкреатит или рак поджелудочной железы

- Язва двенадцатиперстной кишки
- *IX. Патология структур позвоночника*
- Стеноз позвоночного канала
- Переломы позвонков

При боли в спине правильно проведенное клиническое обследование позволяет в большинстве случаев четко разделить больных со специфической и неспецифической болью. В первую очередь при опросе и осмотре больного с болью в спине врач должен помнить о «симптомах угрозы», наличие которых может указывать на возможность наличия у больного серьезного, порой опасного для жизни заболевания.

К «симптомам угрозы», указывающим на возможность возникновения специфической боли в спине, относятся:

- начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 лет и после 50 лет;
- немеханический характер боли (боль не уменьшается в покое, в положении лежа, в определенных позах);
- связь боли с травмой;
- постепенное усиление боли;
- наличие онкологического заболевания в анамнезе;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела;
- жалобы на длительную скованность по утрам;
- симптомы поражения спинного мозга (параличи, тазовые нарушения, расстройства чувствительности);
- изменения в анализах мочи, крови.

При отсутствии «симптомов угрозы» во время первичного осмотра больной классифицируется как имеющий неспецифическую боль в спине и ему назначают противовоспалительную терапию без дополнительных диагностических процедур. Согласно международным стандартам, при отсутствии у больного с болью в спине «симптомов угрозы» или корешковой боли нет необходимости проводить лабораторно-инструментальное обследование, включая рентгенографию позвоночника или компьютерную и магнитно-резонансную томографию [1, 5, 9]. Важно помнить, что методы визуализации позволяют с высокой частотой выявлять дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у больных без боли в спине. Так, по данным МРТ поясничного отдела позвоночника асимптоматические грыжи межпозвоночных дисков выявляются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у лиц старше 60 лет – в 100% [5, 11]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, которые часто диагностируются врачами как «остеохондроз», могут считаться лишь предпосылкой для возникновения боли в спине, но не ее непосредственной причиной. Наличие у пациентов с неспецифической болью в спине признаков дегенеративно-дистрофического поражения тканей позвоночника не коррелирует ни с характером боли, ни с ее интенсивностью, поэтому, несмотря на соблазн отнести рентгенологически выявляемые признаки остеохондроза позвоночника к причинам возникновения боли, до сих пор не было получено убедительных доказательств такой связи. В современных отечественных и зарубежных методических рекомендациях по диагностике боли в спине рентгенологическое исследование не входит в число компонентов первичного обследования [1, 9, 12].

Методы визуализации и консультации соответствующих специалистов рекомендуется назначать пациентам с болью в спине в неясных случаях, когда возникают подозрения на специфический характер боли, который может быть

следствием опухолевого, воспалительного или травматического поражения позвоночника, инфекционных процессов, метаболических нарушений, заболеваний внутренних органов, повреждения мышц, поражения нервной системы и т. д.

Лихорадка, локальная болезненность в паравертебральной области характерны для инфекционного поражения позвоночника. Его риск повышен у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, страдающих ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей. Причинами инфекционных осложнений могут быть недавно перенесенные инфекционные заболевания, туберкулез, саркоидоз, herpes zoster, операции на позвоночнике, очаги в глубоких отделах мягких тканей. Лейкоцитоз может быть единственным лабораторным признаком, указывающим на дисцит или эпидуральный абсцесс.

Сохранение боли в покое и ночью, беспричинное снижение массы тела, онкологическое заболевание в анамнезе, а также возраст пациента старше 50 лет могут свидетельствовать о наличии первичной или метастатической опухоли позвоночника. Метастатическое поражение структур позвоночника встречается чаще, чем первичные опухоли. Метастазы в позвоночник обнаруживаются у 70% пациентов с первичными опухолями. Среди опухолей, которые наиболее часто метастазируют в структуры позвоночника, – опухоли молочных желез, легких, предстательной железы, почек, лимфома, меланома и опухоли желудочно-кишечного тракта. Боль в спине, которая будит пациента ночью, также может указывать на опухоль.

В половине всех случаев у пациентов с аневризмой брюшной аорты первым симптомом является боль в спине. Поэтому наличие пульсирующего объемного образования в области живота при пальпации – серьезный повод для проведения дополнительных диагностических процедур.

Компрессионный перелом позвоночника можно заподозрить при наличии травмы позвоночника, а также у лиц с остеопорозом вследствие возрастных нарушений кальциевого обмена. Остеопороз наиболее часто выявляется у женщин в постклимактерическом периоде и у лиц, принимающих глюкокортикоиды. Факторами риска также являются курение, прием алкоголя и сидячий образ жизни.

Наличие выраженной скованности в спине, особенно по утрам, постепенное появление болей, усиление боли ночью могут свидетельствовать о ревматическом заболевании.

Если же пациент жалуется на слабость в ногах, нарушение мочеиспускания и у него отмечаются снижение чувствительности в аногенитальной области и тазовые нарушения, следует заподозрить компрессию корешков конского хвоста.

При осмотре пациента важно обращать внимание на возможные высыпания на кожных покровах, изменение позы, осанки, походки, объема движений в позвоночнике, тазобедренных суставах, на степень напряжения и болезненность мышц, локализацию миофасциальных триггерных точек. При этом слабо выраженная ортопедическая симптоматика при сильной боли может служить признаком серьезной сопутствующей патологии. Неврологическое обследование позволяет выявить повреждение корешков и структур спинного мозга.

При выявлении «симптомов угрозы» во время первичного осмотра необходимо проведение клинико-инструментального обследования и консультации соответствующего специалиста.

ющих специалистов для подтверждения или опровержения предполагаемого диагноза. При подтверждении диагноза осуществляют лечение основного заболевания. При отсутствии данных, свидетельствующих о наличии какой-либо специфической патологии, имеющаяся у больного боль в спине классифицируют как неспецифическую и проводят эффективную противобольную терапию. Как правило, неспецифическая боль в спине носит доброкачественный характер и связана с «механической» причиной вследствие перегрузочного воздействия на связки, мышцы, межпозвонковые диски и суставы позвоночника.

После тщательного сбора анамнеза у пациентов с неспецифической болью в спине необходимо провести неврологический и ортопедический осмотр. При неврологическом исследовании выявляют признаки расстройства чувствительности, трофики, движения, изменение сухожильных рефлексов. При ортопедическом осмотре обращают внимание на позу, осанку, наличие и степень сколиоза, асимметрии конечностей. Важным является определение соответствия или несоответствия выраженности ортопедической симптоматики и боли. Как правило, слабо выраженная ортопедическая симптоматика при сильной боли является признаком серьезной сопутствующей патологии.

Клинически неспецифическая боль в спине является скелетно-мышечной болью, в составе которой традиционно выделяют мышечно-тонический (рефлекторный), миофасциальный и артропатический болевые синдромы [1, 5, 11].

Мышечно-тонический болевой синдром возникает вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных дисков, связок и суставов позвоночника при статической или динамической перегрузке. Более чем в половине случаев источником ноцицептивной импульсации являются дугоотростчатые (фасеточные) суставы, что подтверждается положительным эффектом блокад проекции этих суставов местными анестетиками. Ноцицепторы, содержащиеся в футлярах спинномозговых корешков, в твердой мозговой оболочке, задних и передних продольных связках, также могут участвовать в формировании боли. Вследствие ноцицептивной импульсации происходит рефлекторное напряжение мышц, которое вначале носит защитный характер и иммобилизует пораженный сегмент. Однако в дальнейшем тонически напряженная мышца сама становится источником боли. При этом обнаруживаются участки кожной и мышечной гипералгезии, мышечное напряжение, ограничение движения в соответствующем сегменте позвоночника. При наклонах в переднезаднем или боковом направлении болевые ощущения могут усиливаться. Облегчение боли отмечается в положении лежа на боку с согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами.

Формирование миофасциального болевого синдрома (МФБС) происходит в условиях действия на мышцы избыточной нагрузки. При МФБС пальпируемая мышца ощущается спазмированной в виде тугого тяжа. В мышце обнаруживаются болезненные уплотнения (триггерные зоны), давление на которые вызывает локальную и отраженную боль.

Развитие МФБС во многом обусловлено сенситизацией (повышением возбудимости) ноцицепторов, локализованных в мышцах [2]. При сенситизации ноцицепторов нервное волокно становится более чувствительным к повреждающим стимулам, что клинически проявляется развитием мышечного напряжения и гипералгезии. Неврологические нарушения для данной патологии не характерны.

Лечение пациентов с неспецифической болью в спине должно быть направлено в первую очередь на регресс болевой симптоматики, способствующей восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли [1, 5, 12]. Важным является активное вовлечение пациента в процесс лечения, убеждение его в доброкачественном течении его болезни, разъяснение ему причин возникновения заболевания и тактики лечения.

В острый период необходимо ограничить физические нагрузки, следует избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в положении сидя или лежа. При неспецифической боли в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не только не опасна, но, более того, полезна, так как ранняя двигательная активность способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению. Согласно рекомендациям, основанным на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, эффективными при лечении неспецифической боли в спине являются [1, 5, 8–10, 12]:

- сохранение физической активности (*хороший уровень доказательности*); польза от сохранения постельного режима не доказана;
- использование парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; *хороший уровень доказательности*);
- использование центральных миорелаксантов (*хороший уровень доказательности*).

Острую болевую симптоматику у пациентов с неспецифической болью в спине рекомендуется купировать парацетамолом и НПВП. Анальгетические и противовоспалительные свойства НПВП обусловлены ослаблением синтеза простагландинов вследствие ингибирования активности циклооксигеназ (ЦОГ1 и ЦОГ2) как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике, апробированы при боли в спине и продемонстрировали хороший обезболивающий эффект [3]. Нет данных, свидетельствующих об анальгетических преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при купировании неспецифической боли в спине. НПВП при острой неспецифической боли в спине обычно назначают на 10–14 дней. Среди класс-специфических осложнений, напрямую связанных с основным механизмом действия НПВП и возникающих наиболее часто, — поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и риск развития сердечно-сосудистых нарушений и функции почек [3]. Поэтому тактика лечения НПВП должна быть связана с безопасностью и зависеть от возраста пациента, индивидуальной переносимости препарата пациентом и спектра сопутствующих заболеваний. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов.

В клинических рекомендациях по применению НПВП, подготовленных экспертами Ассоциации ревматологов России, Научного общества гастроэнтерологов России и Российского общества по изучению боли, определены следующие критерии при назначении НПВП [3]:

- Эффективность всех НПВП в рекомендуемых терапевтических дозах одинакова (нет четких доказательств обратного; *уровень доказательности А*).
- Наиболее редко серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникают при использовании селективных НПВП (*уровень доказательности А*). Среди неселективных НПВП

большая безопасность доказана для ацеклофенака, диклофенака и ибупрофена (*уровень доказательности А*).

- Комбинация НПВП и ингибиторов протонной помпы существенно снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ (*уровень доказательности А*).

- Напроксен, ибупрофен и селективные НПВП более безопасны в отношении риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (*уровень доказательности В*).

- Напроксен и целекоксиб более безопасны в отношении риска развития сердечно-сосудистых катастроф (*уровень доказательности В*), тем не менее их применение у больных с высоким риском развития последних возможно только на фоне антиагрегантной терапии.

- Ибупрофен более безопасен, чем многие другие НПВП, в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф, однако он существенно снижает антиагрегантную эффективность аспирина и не должен с ним сочетаться (*уровень доказательности В*).

- Напроксен более опасен в плане развития осложнений со стороны ЖКТ, чем многие другие неселективные НПВП, поэтому соотношение сердечно-сосудистого/желудочно-кишечного риска для этого препарата в целом неблагоприятно. Наиболее благоприятно это соотношение для целекоксиба (*уровень доказательности В*).

**Уровни доказательности:**

**А** — метаанализ рандомизированных контролируемых исследований или данные одного рандомизированного контролируемого клинического испытания;

**В** — данные контролируемого нерандомизированного испытания или испытаний с высоким уровнем дизайна (например, когортные исследования).

Использование центральных миорелаксантов устраняет мышечное напряжение, способствует регрессу боли и восстановлению двигательной активности пациента с неспецифической болью в спине [1, 5, 8, 10, 12]. В клинической практике при лечении таких больных используются в первую очередь толперизон, тизанидин и баклофен. Существует также доказательства того, что комбинация НПВП и миорелаксантов у пациентов с неспецифической болью в спине более эффективна, чем монотерапия этими препаратами. Эта комбинация позволяет сократить сроки лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов НПВП за счет сокращения продолжительности использования последних.

В комплексную терапию целесообразно также включать лечебную физкультуру, методы рефлексотерапии, мануальной терапии (постизометрическая релаксация), массаж. Как правило, такое сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения способствует ускорению выздоровления пациентов с неспецифической болью в спине.

Поражение спинномозговых корешков при острой протрузии межпозвонкового диска характеризуется наличием острых простреливающих, режущих — жгучих болей, парестезий и других сенсорных нарушений, иррадиирующих в дистальную зону дерматома и сочетающихся со снижением чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка, режущими двигательными нарушениями в зоне пораженного корешка. Как правило, радикулярные боли сочетаются с рефлекторным мышечно-тоническим болевым синдромом.

Ключевую роль в развитии корешковой боли могут играть отек, ишемия и асептическое воспаление нервных корешков и окружающих тканей, которые возникают вследствие выделения провоспалительных субстратов, высвобождаемых из пульпозного ядра диска в эпидуральное пространство [5]. В этих условиях могут существенно изменяться морфофункциональные свойства нервных волокон, повышаться возбудимость ноцицепторов, расширяться диапазон стимулов, способных их активировать, возникает перекрестное возбуждение в нейронах спинномозговых узлов. Болевой синдром при компрессионной радикулопатии носит смешанный характер и включает в себя симптомы ноцицептивной и невропатической боли.

Консервативное лечение больных с компрессионной радикулопатией наряду с использованием НПВП включает применение вазоактивных препаратов с целью уменьшения отека и улучшения микроциркуляции. Учитывая роль невропатического механизма в формировании болевого синдрома, показано применение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин). Эффективным методом лечения пояснично-крестцовой радикулопатии в стационарных условиях считают лечебные эпидуральные блокады с глюкокортикоидами для быстрого купирования болевого синдрома. При этом использование блокад на 75% повышает эффективность общепринятой терапии [5]. В комплексную терапию компрессионной радикулопатии нередко включают витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.В., Арнина Е.Е., Арсеньев А.О. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для терапевтов и врачей общей практики. Москва: ООО «КомплексСервис»; 2008. 70 с.
2. Боль. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. Москва: Изд-во РАМН; 2011. 565 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 168 с.
4. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи).

5. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 356 с.
6. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевтический архив. 2008;5:59–61.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;3–4:10–4.
8. Atlas S.J., Deyo R.A. Evaluating and managing acute of low back pain in the primary care setting. J Gen Intern Med. 2001;16:120–31.

9. Chou R., Huffman L.H. Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2007;147:505–14.
10. Ross E. Back pain. In: Current diagnosis and treatment of pain. Eds von Roenn J.H., Paice J.A., Preodor M.E. Large Medical Books/McGraw-Hill; 2006. P. 172–208.
11. Waddell G. The back pain revolution. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier; 2004. P. 221–39.
12. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T., et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J. 2006;15(Suppl. 2):169–91.

# МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРЕТИЧНОЙ СТРУКТУРЫ $\mu$ -ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА И ДИНАМИКИ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛИГАНДОМ

Никогосян Л.Р.<sup>1</sup>, Вартамян Г.С.<sup>1,2</sup>, Назарян К.Б.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Российско-Армянский (Славянский) университет», Ереван, Армения; <sup>2</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения; <sup>3</sup>Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереван, Армения

*Цель данного исследования — изучение механизмов взаимодействия морфина с  $\mu$ -опиоидным рецептором методом компьютерной симуляции. Проведено молекулярное моделирование третичной структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора и определение сайтов взаимодействия  $\mu$ -рецептора с морфином. Исследование динамики взаимодействия  $\mu$ -рецептора с морфином показало, что последний заходит в лиганд-связывающий карман рецептора и образует связи со следующими аминокислотными остатками: Asp<sup>147</sup>, His<sup>297</sup>, Tyr<sup>128</sup>, Tyr<sup>148</sup>, Tyr<sup>229</sup>, Tyr<sup>326</sup>, что находится в соответствии с данными, полученными в реальном эксперименте.*

**Ключевые слова:** опиоидный рецептор, морфин, молекулярное моделирование.

**Контакты:** Лилит Рубеновна Никогосян; [nikoghosyanl@gmail.com](mailto:nikoghosyanl@gmail.com)

**Для ссылки:** Никогосян Л.Р., Вартамян Г.С., Назарян К.Б. Молекулярное моделирование третичной структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора и динамики его взаимодействия с лигандом. *Российский журнал боли.* 2014;(3-4):7-8.

## *Molecular modeling of the tertiary structure of the $\mu$ -opioid receptor and that of changes in its interaction with ligand*

*Nikoghosyan L.R.<sup>1</sup>, Vartanyan G.S.<sup>1,2</sup>, Nazaryan K.B.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Russian-Armenian (Slavonic) University, Yerevan, Armenia;

<sup>2</sup>M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

<sup>3</sup>Institute of Molecular Biology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

*Objective:* to investigate the interaction mechanisms between morphine and the  $\mu$ -opioid receptor by a computer simulation method. The investigators carried out molecular modeling of the tertiary structure of the  $\mu$ -opioid receptor and identified morphine- $\mu$ -receptor interaction sites. Investigation of changes in the interaction of the  $\mu$ -receptor and morphine showed that the latter entered the receptor's ligand binding pocket and formed bonds with the following amino acid residues: Asp<sup>147</sup>, His<sup>297</sup>, Tyr<sup>128</sup>, Tyr<sup>148</sup>, Tyr<sup>229</sup>, and Tyr<sup>326</sup>, which corresponded with the data obtained in a real experiment.

**Key words:** opioid receptor, morphine, molecular modeling.

**Contact:** Lilit Rubenovna Nikoghosyan; [nikoghosyanl@gmail.com](mailto:nikoghosyanl@gmail.com)

**For reference:** Nikoghosyan L.R., Vartanyan G.S., Nazaryan K.B. Molecular modeling of the tertiary structure of  $\mu$ -opioid receptor and that of changes in its interaction with ligand. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2014;(3-4):7-8.

Боль — симптом, по поводу которого пациенты чаще всего обращаются за медицинской помощью. К числу наиболее сильнодействующих обезболивающих препаратов, применяемых для лечения как острой, так и хронической боли, относятся опиоидные анальгетики, действующие преимущественно на уровне ЦНС. Анальгетический эффект опиоидов осуществляется благодаря связыванию и активации опиоидных рецепторов (ОР), принадлежащих к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком [11]. В настоящее время идентифицировано три типа ОР ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), клонированы их гены, а совсем недавно описаны их кристаллические структуры [8, 6, 12].

Морфин — классический растительный анальгетик, мишенью действия которого является  $\mu$ -ОР, — относится к числу старейших лекарственных средств. Его применение, однако, ограничено в связи со множеством побочных эффектов, таких как угнетение дыхания [10], физическая зависимость и толерантность [2]. Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке множества лигандов для  $\mu$ -ОР, идеальный агонист, по мнению специалистов, еще предстоит создать.

Исследование молекулярных механизмов опиоидной рецепции, определение сайтов, вовлеченных в лиганд-рецепторное взаимодействие, имеет первостепенное значение как для изучения фармакологической активности агонистов и антагонистов различной природы, так и для создания новых эффективных лекарственных препаратов, опти-

мально взаимодействующих со структурой специфической биологической мишени и, по возможности, лишенных нежелательных побочных эффектов. Компьютерное моделирование этих механизмов, которое может сэкономить значительное количество времени и материальных ресурсов, представляется весьма важным дополнением к реальным экспериментам, особенно на начальных стадиях поиска новых лигандов.

**Целью** данного исследования является изучение взаимодействия опиоидных алкалоидов с  $\mu$ -ОР методом компьютерной симуляции и сравнение полученных результатов с данными реальных экспериментов, что послужит основанием для виртуальной оптимизации лиганда и получения анальгетиков, лишенных упомянутых побочных эффектов.

**Материал и методы.** Для достижения данной цели была сконструирована трехмерная компьютерная модель  $\mu$ -ОР. Для молекулярного моделирования третичной структуры  $\mu$ -ОР использовался программный пакет Rosetta 3.3, для проведения компьютерных модельных экспериментов по изучению динамики взаимодействия ОР с лигандами, методом минимизации энергии — программный пакет CHARMM 33b1 [4], для визуализации и анализа полученных данных — программа VMD 1.9 [7], для определения лиганд-связывающего кармана — онлайн-анализатор CASTp (Computed Atlas of Surface Topography of proteins) [5]. Моделирование было проведено в системе eef1 (Effective Energy

Function 1), которая компенсирует отсутствие воды в среде, что позволяет уменьшить время моделирования.

Время моделирования составляло 140 нс, шаг моделирования — 0,2 нс. Анализ полученных результатов был проведен при помощи Charmm и VMD.

**Результаты и обсуждение.** После того как были частично описаны кристаллические структуры ОР [8, 6, 12], стало возможным более детальное изучение лиганд-связывающего кармана рецепторов, а также определение конкретных аминокислотных остатков, обуславливающих лиганд-рецепторное взаимодействие.

Учитывая, что описанная кристаллическая структура  $\mu$ -ОР представляет собой «химерную» молекулу, в которой третья цитоплазматическая петля заменена белком T4-L и отсутствуют N- и C-концевые участки, перед нами была поставлена задача методом молекулярного моделирования сконструировать полную структуру рецептора, которая была достигнута при помощи программного пакета Rosetta методом трендинга. Структуры  $\mu$ -ОР сравнили со структурой, полученной методом рентгеноструктурного анализа с помощью программы VMD, определяя RMSD (root-mean-

square deviation) каждого из них. В результате выравнивания было установлено, что погрешность полученной наилучшей модели составляет 1,4 Å, что соответствует приблизительно  $\geq 90\%$  идентичности и является очень хорошим приближением для подобных экспериментов [1] (рис. 1)\*.

Молекулярное моделирование динамики взаимодействия полученного нами  $\mu$ -ОР с морфином показало, что последний заходит в лиганд-связывающий карман и образует связи со следующими аминокислотными остатками рецептора: Asp<sup>147</sup>, His<sup>297</sup>, Tyr<sup>128</sup>, Tyr<sup>148</sup>, Tyr<sup>229</sup>, Tyr<sup>326</sup>, что также находится в хорошем соответствии с результатами, полученными методом сайт-направленного мутагенеза [9, 3] (рис. 2)\*.

Таким образом, можно утверждать, что метод минимизации энергии адекватен поставленной задаче и может служить хорошей моделью для изучения взаимодействия  $\mu$ -ОР с морфином и его производными. Это, в свою очередь, может послужить отправной точкой для эффективной стратегии поиска лекарственных средств с улучшенными свойствами для купирования острой и хронической боли.

\* Цветные иллюстрации к статье см. на 3-й странице обложки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Armougom F., Moretti S., Keduas V., Notredame C. The iRMSD: a local measure of sequence alignment accuracy using structural information. *Bioinformatics*. 2006;14:35–9.
2. Bailey C.P., Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(1):60–8.
3. Bot G., Blake A., Li S., Reisine T. Mutagenesis of a single amino acid in the rat  $\mu$ -opioid receptor discriminates ligand binding. *J Neurochem*. 1998;70:358–65.
4. Brooks B.R., Brucoleri R.E., Olfason B.D. CHARMM a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J Comp Chem*. 1983;4:187–217.
5. Dundas J., Ouyang Z. CASTp: computed atlas of surface topography of proteins with structural and topographical mapping of functionally annotated residues. *Nucl Acids Res*. 2006;34:116–8.
6. Granier S., Manglik A. Structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to naltrindole. *Nature*. 2012;16:400–4.
7. Humphrey W. VMD visual molecular dynamics. *JMG*. 1996;14:33–8.
8. Manglik A., Kruse A.C. Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphine antagonist. *Nature*. 2012;21:321–6.
9. Mansour A., Taylor L.P., Fine J.L., et al. Key residues defining the  $\mu$ -opioid receptor binding pocket: a site-directed mutagenesis study. *J Neurochem*. 1997;68:344–53.
10. Pattinson K.T. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008;100:747–58.
11. Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953–90.
12. Wu H., Wacker D. Structure of the human  $\mu$ -opioid receptor in complex with JDTic. *Nature*. 2012;21:327–32.

# ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СПИНАЛЬНОЙ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА ОСТРУЮ БОЛЬ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Овсянников В.Г., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Варгания Э.Э.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

У крыс первого месяца жизни (2–4-, 17–18- и 30–35-дневных) исследовали гендерно-возрастные особенности реактивных изменений катехоламинов в спинном мозге после двухминутной болевой электростимуляции. В неонатальном периоде у самцов при боли регистрируется рост, у самок – «ареактивность» спинномозгового пула катехоламинов; в период прозревания у крыс обоего пола отмечается реакция гипердофаминовой направленности, у самцов – в сочетании с ростом уровня адреналина и редуцией концентрации норадреналина; в раннем препубертатном возрасте в обеих гендерных популяциях реакция на боль с выраженным гипоадреналин-норадреналиновым сдвигом, у самок – на фоне роста концентрации дофамина. Отмечены также половые различия спинального «ноцицептивного» ответа по величине реактивных сдвигов катехоламинов и их «стрессорной» концентрации. Обсуждаются особенности функционирования центральных катехоламинергических механизмов в раннем онтогенезе, а также роль «асинхронности» их развития в женском и мужском организмах, в формировании гендерных различий адренореактивности при боли.

**Ключевые слова:** острая боль, катехоламины, онтогенез, спинной мозг.

**Контакты:** Виктор Григорьевич Овсянников; [Ovsyannikov\\_vg@mail.ru](mailto:Ovsyannikov_vg@mail.ru)

**Для ссылки:** Овсянников В.Г., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Варгания Э.Э. Гендерные особенности спинальной адренергической реакции на острую боль в раннем онтогенезе. Российский журнал боли. 2014;(3–4):9–12.

**Gender features of a spinal adrenergic response to acute pain during early ontogenesis**  
Ovsyannikov V.G., Kapliev A.V., Shumarin A.E., Vartanyan E.E.

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

The gender and age features of reactive catecholamine changes in the spinal cord were investigated in one-month (2–4-days, 17–18-day, and 30–35-day) rats after two-minute pain electrostimulation. In the neonatal period, growth was recorded in male rats exposed to pain areactivity of the spinal catecholamine pool in females; during the period of eye opening there was a hyperdopamine response in the rats of both sexes and an epinephrine increase in conjunction with a norepinephrine reduction in the males; in early prepuberty, the rats of both sexes displayed a pain response with a significant hypoepinephrine-norepinephrine shift, the females exhibited this in the presence of increased dopamine concentrations. There were also gender differences in a spinal nociceptive response in terms of the magnitude of reactive shifts of catecholamines and their stress concentration. The features of the function of central catecholaminergic mechanisms during early ontogenesis and the role of their asynchronous development in males and females in the formation of gender-related differences in epinephrine reactivity in pain are discussed.

**Key words:** acute pain, catecholamines, ontogenesis, spinal cord.

**Contact:** Viktor Grigoryevich Ovsyannikov; [Ovsyannikov\\_vg@mail.ru](mailto:Ovsyannikov_vg@mail.ru)

**For reference:** Ovsyannikov V.G., Kapliev A.V., Shumarin A.E., Vartanyan E.E. Gender features of a spinal adrenergic response to acute pain during early ontogenesis. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3–4):9–12.

Исследование центральных механизмов боли является актуальной проблемой теоретической и практической медицины. Согласно современной теории функциональных систем боль представляет собой сложный, многоуровневый процесс, включающий трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию ноцицептивной информации, в реализации которых ведущая роль принадлежит структурам ЦНС [3, 5]. Первым звеном центрального аппарата ноцицептивной системы является спинной мозг, играющий важную роль в механизмах трансмиссии и модуляции афферентного ноцицептивного потока в системе воротного контроля и формировании двигательного компонента болевых реакций. Нейрохимическим субстратом этих процессов являются, в частности, спинальные адренергические механизмы [6].

В последнее время особый интерес вызывают исследования, связанные с изучением возрастных и гендерных особенностей болевых реакций и, в частности, их гормонального и нейромедиаторного компонентов [4, 7]. Целью

настоящего исследования явилось изучение полового диморфизма возрастной динамики спинальной катехоламинергической реакции на острую боль у крыс в период с рождения до препубертатного возраста.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 120 беспородных белых крысах трех возрастных групп (2–4 дня, 17–18 дней, 30–35 дней), по 20 самцов и 20 самок в каждой. Данные возрастные группы формировались в соответствии с физиологическими критериями периодизации постнатального онтогенеза крыс: 1–7-е сутки – неонатальный период; 16–18-е сутки – период прозревания и усиления ориентировочно-двигательной активности; конец 1-го – начало 2-го месяца жизни – ранний препубертатный период. Все экспериментальные животные рождались и росли в стационарных условиях вивария в режиме естественной освещенности и вскармливания.

В соответствии с целью работы проведено две серии исследований: контрольные и с моделированием острой соматической боли.

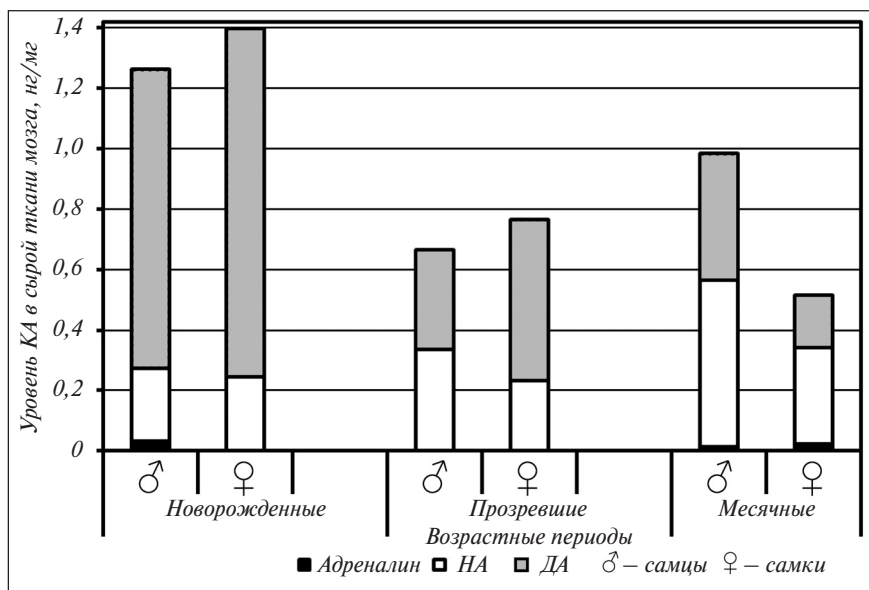


Рис. 1. Половые различия содержания КА в спинном мозге интактных крыс первого месяца жизни

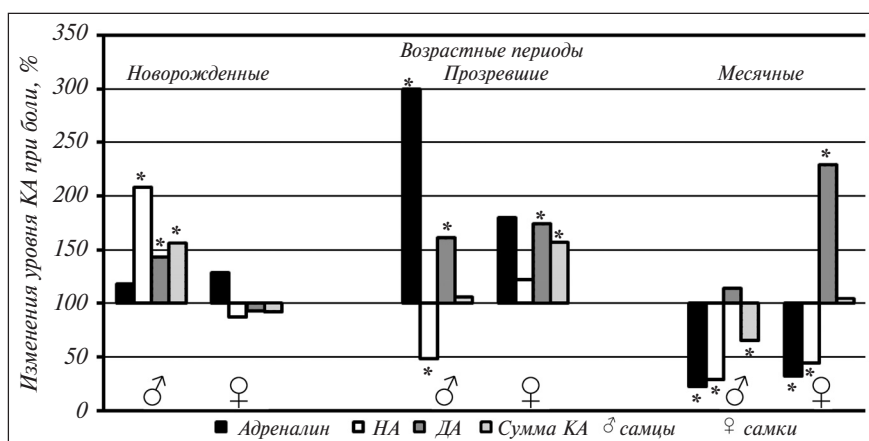


Рис. 2. Реактивные сдвиги КА в спинном мозге самцов и самок крыс первого месяца жизни при острой соматической боли (% от контроля). \* – изменения достоверны по отношению к контрольным показателям

Для воспроизведения острой боли использовали метод электрокожной стимуляции рецепторной зоны корня хвоста крысы прямоугольным импульсным током (частота – 60 Гц, амплитуда – 20–40 В, время воздействия – 2 мин; длительность импульса – 0,05 с, задержка импульса – 0,5 с). Интенсивность болевого раздражения (IV–V степени) оценивали по характеру поведенческих и вегетативных реакций животного [2]. Через 2 мин после электростимуляции крыс декапитуировали и извлекали спинной мозг для дальнейшего биохимического исследования. Анализ спектра катехоламинов (КА) – адреналина, норадреналина (НА) и дофамина (ДА) – проводили высокочувствительным флюорометрическим методом [11]. Интенсивность флюоресценции стандартных и опытных образцов измеряли на спектрофлюорометре MPF-4 фирмы Hitachi.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента–Фишера при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 2010. Статистически значимыми считали

межгрупповые различия, соответствующие уровню значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** В контрольных экспериментах выявлены следующие особенности постнатальной динамики КА в спинном мозге интактных самцов и самок крыс первого месяца жизни. У новорожденных животных относительно высокая спинальная концентрация КА (у самцов –  $1,26 \pm 0,112$  нг/мг сырой ткани мозга, у самок –  $1,4 \pm 0,136$  нг/мг), представлена в основном ДА-фракцией (у самцов – 78,5%, у самок – 82% от общего количества КА) и следовыми количествами адреналина и НА (рис. 1). В данной возрастной группе не обнаружено статистически значимых половых различий по этим показателям. К моменту прозревания у крыс обоего пола существенно снижается концентрация ДА в спинном мозге: у самцов – в 3 раза, у самок – вдвое по сравнению с неонатальным периодом. При этом у самцов при практически полной редукции адреналина в 1,4 раза увеличивается содержание НА. У 17–18-дневных самцов достоверно выше спинальная концентрация НА (на 40%), а у самок – ДА (на 60%). КА-спектр спинного мозга у мужских особей данной возрастной группы характеризуется равным соотношением НА и ДА, у самок сохраняется «неонатальный» ДА-доминантный спектр (см. рис. 1). К месячному возрасту у самцов крыс суммарная концентрация КА в спинном мозге увеличивается на 50% относительно предыдущего возрастного периода, в основном за счет НА; у самок она равнозначно снижается за счет ДА. Спинальная концентрация

НА и ДА у 30–35-дневных мужских особей выше, чем у женских, соответственно в 1,7 и в 2 раза ( $p < 0,05$ ). В КА-спектре спинного мозга у животных обоего пола доминирует НА-фракция (см. рис. 1).

Острое болевое воздействие у новорожденных самцов белых крыс приводило к росту спинального пула КА – в 1,6 раза, ДА – в 1,4, НА – в 2 раза по сравнению с интактными животными; у самок данные показатели не отличались от фоновых (рис. 2). «Стрессовая» концентрация всех фракций КА у самцов была достоверно выше, чем у самок (см. таблицу). При этом у животных обоего пола сохранялся исходный ДА-доминантный спектр спинного мозга. У 17–18-дневных самцов крыс ноцицептивное раздражение вызывало рост концентрации адреналина и ДА в спинном мозге в 3 и 1,6 раза при снижении вдвое содержания НА. При этом суммарная концентрация КА не отличалась от таковой у интактных животных (см. рис. 2). У самок данной возрастной группы через 2 мин после болевой стимуляции общее содержание КА в спинном мозге увеличилось на 60% за счет роста концентрации ДА, содержание

*Половые различия спинальной концентрации КА у крыс первого месяца жизни при острой соматической боли*

Возрастные группы	Пол	КА, нг/мг			
		адреналин	НА	ДА	всего
Новорожденные	м	0,04±0,0058	0,5±0,021	1,42±0,068	1,96±0,099
	ж	0,009±0,0025*	0,21±0,015*	1,07±0,047*	1,29±0,054*
Прозревшие	м	0,018±0,0036	0,16±0,029	0,53±0,06	0,71±0,064
	ж	0,009±0,0038*	0,28±0,0146*	0,92±0,083*	1,21±0,097*
Месячные	м	0,0035±0,002	0,16±0,017	0,48±0,045	0,64±0,046
	ж	0,008±0,0034	0,14±0,019	0,39±0,029	0,54±0,033

*Примечание.* \* – половые различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

НА не изменялось по сравнению с контрольной величиной. «Стрессовый» уровень НА, ДА и суммарных КА в спинном мозге прозревших самок была выше, чем у самцов (см. таблицу). В спинальном КА-спектре у животных обоего пола при боли доминировала фракция ДА (см. рис. 2). У крыс препубертатного возраста острая боль, независимо от пола животного, вызывала выраженное снижение в спинном мозге концентрации НА (у самцов – в 3,4; у самок – в 2,3 раза) и практически полную редукцию адреналина. Концентрация ДА при этом у самцов не изменялась относительно контрольного уровня, а у самок она возрастала более чем вдвое (см. рис. 2). В результате этих реактивных сдвигов у крыс нивелировались характерные для месячного возраста половые различия спинального пула КА, исходный НА-доминантный спектр сменялся «стрессовым» ДА-доминантным (см. таблицу и рис. 2).

**Обсуждение.** С позиций стадийности онтогенетического развития организма полученный в исследовании материал демонстрирует поэтапное «усложнение» адренергических структур спинного мозга крыс в соответствии с общими закономерностями постнатального созревания ЦНС и с принципом полового диморфизма.

В неонатальном периоде на этапе незавершенного синаптогенеза в ЦНС высокий уровень ДА в спинном мозге крыс может поддерживаться секреторной активностью растущих нейронов, способных выделять непосредственно в экстрацеллюлярное пространство и спинномозговую жидкость различные биологически активные вещества, в том числе и ДА [8]. Церебральный пул КА у новорожденных крыс может пополняться также из общей циркуляции через «прозрачный» в этот период гематоэнцефалический барьер. С этим согласуется выявленный нами факт снижения концентрации КА в спинном мозге крыс к моменту их прозревания, по времени совпадающего с «закрытием» гематоэнцефалического барьера. Половые особенности спинального адренергического ответа на болевое раздражение у новорожденных крыс (у самцов – с гиперкатехоламиновым сдвигом, у самок – с «ареактивностью» КА-пула) выявляют, на наш взгляд, разную «стратегию» реагирования на боль: у мужских особей – с акцентом на моторный, а у женских – на супраспинальный вегетативный компонент.

В период прозревания крыс основные проявления полового диморфизма спинальных адренергических структур связаны с селективным ростом у самцов НА-фракции и формированием качественно иного КА-спектра спинного мозга с равным соотношением НА- и ДА-компонентов (см. рис. 1). Это может быть следствием более раннего со-

зревания у особей мужского пола нейрональных ферментативных систем синтеза НА, а именно – дофамин-β-гидроксилазы. Однако ее нестабильность в раннем онтогенезе, особенно в экстремальных ситуациях, может во многом предопределять наблюдаемую у 17–18-дневных самцов крыс при боли НА-редуктивную направленность спинальной катехоламинергической реакции с восстановлением «неонатального» ДА-доминантного спектра спинного мозга. Характерный для 17–18-дневных крыс обоего пола гипердофаминовый сдвиг в спинном мозге при болевом раздражении может быть обеспечен «кооперативным» синтезом ДА развивающимися нейронами ствола мозга, экспрессирующими только один из ферментов катехоламиногенеза (L-тирозингидроксилазу или декарбокксилазу ароматических L-аминокислот). Установлено, что в раннем постнатальном периоде при экстремальных ситуациях количество моноферментных КА-нейронов в мозге животных значительно возрастает [9, 10].

В месячном возрасте половые различия спинального пула КА у крыс проявляются более высокой концентрацией НА и ДА у самцов, что может быть связано с опережающим развитием в мужской популяции процессов цитодифференцировки стволовых ядер норадренергических и дофаминергических нейронов и формированием их нисходящих проекций [1]. Очевидно, что данные процессы играют определяющую роль в реализации норадренергических механизмов нисходящего контроля ноцицептивной афферентации на сегментарном уровне. Однако особенности спинальной КА-реакции на острую боль у 30–35-дневных крыс с выраженным и у самцов, и у самок дефицитом НА свидетельствуют о низкой эффективности этого защитного механизма в раннем периоде онтогенеза. Наблюдаемый при боли только у самок гипердофаминовый сдвиг в спинном мозге следует рассматривать как механизм, компенсирующий низкий исходный уровень спинальной концентрации КА, характерный для женских особей данной возрастной группы.

Таким образом, можно заключить, что особенности спинальной адренергической реакции при остром болевом стрессе у крыс раннего возраста отражают генетически детерминированные процессы постнатального морфогенеза ЦНС, связанные, прежде всего, с ростом и цитодифференцировкой нервных структур, совершенствованием синаптического аппарата и ферментативных систем синтеза медиаторов. Асинхронность этих процессов у особей разного пола является, вероятно, одним из факторов, предопределяющих гендерные различия болевой чувствительности через специфику ее нейрхимического и системного обеспечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы (руководство по физиологии). Москва: Наука; 1990. 672 с.
2. Васильев Ю.Н., Игнатов Ю.Д., Качан А.Г., Богданов Н.Н. Аналгетический эффект акупунктуры у крыс в свободном поведении и его изменение под влиянием морфина и налуксона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1979;11:566–9.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с.
4. Михайленко В.А., Ватаева Л.А., Макухина Г.В. Половые различия в реактивности симпат-адреналовой системы в онтогенезе крыс. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2003;39(4):374–8.
5. Овсянников В.Г. Боль (этиология, патогенез, принципы и механизмы лечения). Ростов-на-Дону: РГУ; 1990. 80 с.
6. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. Учебное пособие для студентов и врачей. Ростов-на-Дону: РГМУ; 2003. 148 с.
7. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Различия восприятия боли в зависимости от возраста и пола. Анестезиология и реаниматология. 2003;2:67–9.
8. Угрюмов М.В. Мозг в роли эндокринной железы во взрослом и развивающемся организме. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004;90(5):625–37.
9. Balan I.S., Ugrumov M.V., Calas A., et al. Tyrosine hydroxylase and/or aromatic L-aminoacid decarboxylase-expressing neurons in the mediobasal hypothalamus of perinatal rats. Differentiation and sexual dimorphism. J Comp Neurol. 2000;425:167–76.
10. Borisova N.A., Sapronova A.I., Proshlaykova E.V., Ugrumov M.V. Ontogenesis of the hypothalamic catecholaminergic system in rats. Synthesis, uptake and release of catecholamines. Neurosci. 1991;43(1):223–9.
11. Shlunph M., Lichensteiger W., Langemann H., et al. A fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in micogram amounts of brain tissue. Biochem Pharmacol. 1974;23(17):2437–46.

# ДНЕВНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

Григорьева В.Н.<sup>1</sup>, Полевая С.А.<sup>2</sup>, Григорьева К.А.<sup>1</sup>, Бахчина А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

*Цель исследования* — изучение динамики показателей вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с головной болью напряжения (ГБН) в процессе повседневной деятельности на протяжении дневного времени суток.

*Обследовано* 22 больных с хронической и частой эпизодической ГБН и 19 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

*Обследование включало* неврологический осмотр, исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) путем непрерывной регистрации с 8.00 до 20.00 в процессе привычной жизнедеятельности человека, а также определение уровней тревоги (УТ) и депрессии (УД) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) и определение среднего дневного уровня эмоциональной дезадаптации.

*У больных с ГБН по сравнению со здоровыми лицами в среднем были выше* УТ и УД, ниже — среднее среднеквадратическое отклонение интервалов R–R (SDNN), ниже — суммарная мощность спектра ВСР и мощность его высокочастотной (HF) и низкочастотной (LF) составляющих. Основной вклад в различия средних показателей ВСР у здоровых и больных обследуемых вносили их значения во второй половине дня. У больных с ГБН, в отличие от здоровых лиц, во второй половине дня собственно ВСД (показатель SDNN) и суммарная мощность ее спектра снижались относительно значений этих же параметров в первой половине дня. Вегетативные регуляторные изменения при ГБН были сопряжены с эмоциональным перенапряжением.

**Ключевые слова:** эмоциональный стресс, вариабельность сердечного ритма.

**Контакты:** Вера Наумовна Григорьева; [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru)

**Для ссылки:** Григорьева В.Н., Полевая С.А., Григорьева К.А., Бахчина А.В. Дневная динамика показателей вариабельности сердечного ритма у больных с головной болью напряжения. Российский журнал боли. 2014;(3-4):13-19.

## Daytime changes in heart rate variability parameters in patients with tension-type headache

Grigoryeva V.N.<sup>1</sup>, Polevaya S.A.<sup>2</sup>, Grigoryeva K.A.<sup>1</sup>, Bakhchina A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>2</sup>N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia

**Objective:** to investigate changes in the parameters of autonomic heart rate regulation in patients with tension-type headache (TTH) during their routine daylight activities.

**Subjects and methods.** Twenty-two patients with chronic and frequent episodic TTH and 19 gender- and age-matched healthy individuals were investigated using neurological examination, continuous heart rate variability (HRV) monitoring from 8 a.m. to 8 p.m. during their everyday activities, determination of the levels of anxiety and depression according to the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale (HADRS), and estimation of the average daily level of emotional maladjustment.

**Results.** On the average, patients with TTH had higher levels of anxiety and depression and lower average daily standard deviation of normal-to-normal RR intervals (SDNN), lower total spectral power of HRV and lower power of its high-frequency and low-frequency power components than had the healthy individuals. HVR values in the second half of a day made a major contribution to differences in their average parameters in the healthy and sick examinees. Unlike the healthy individuals, the patients with TTH had lower HVR proper (SDNN) and total power of its spectrum in the second half of the day than those in its first half. Autonomic regulatory changes in TTH were related to emotional overexertion.

**Key words:** emotional stress, heart rate variability.

**Contact:** Vera Naumovna Grigoryeva; [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru)

**For reference:** Grigoryeva V.N., Polevaya S.A., Grigoryeva K.A., Bakhchina A.V. Daytime changes in heart rate variability parameters in patients with tension-type headache. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3-4):13-19.

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенной формой головной боли, существенно ограничивающей жизнедеятельность и снижающей качество жизни больных [10]. Оптимизация подходов к лечению ГБН требует уточнения механизмов развития данного расстройства. Звеньями патогенеза ГБН считаются повышение тонуса перикраниальных мышц, увеличение болевой чувствительности за счет периферической и центральной сенситизации, а также нарушение цереброваскулярной ауторегуляции тонуса церебральных сосудов [5, 9, 15,

22]. Обсуждается и роль вегетативных расстройств в патофизиологии ГБН [17, 18, 21, 28, 29, 34], хотя данные о характере вегетативных изменений при ГБН немногочисленны и противоречивы. В работе J.J. Gass и A.G. Glaros [19] сообщается о повышении симпатических и снижении парасимпатических влияний у больных, имеющих сочетание ГБН и мигрени, и о том, что симпатическая активация опосредует связь между цефалгическим синдромом и состоянием кардиоваскулярной системы. Однако другие исследователи указывают на недостаточность функции сим-

патической нервной системы при ГБН. К такому заключению, в частности, пришли T. Rogasnic и соавт. [30], обнаружившие у больных с эпизодической и хронической ГБН, по сравнению со здоровыми людьми, менее выраженное повышение диастолического артериального давления и менее значительное учащение сердечного ритма во время пробы с длительным сжиманием кисти. О снижении функции симпатической нервной системы у больных с эпизодической ГБН сообщают и D. Yerdelen и соавт. [34], зарегистрировавшие у пациентов более низкую частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое, чем у здоровых людей. В то же время показатели восстановления сердечного ритма у здоровых лиц и больных с эпизодической и хронической ГБН после физических упражнений не различались, что свидетельствовало, по мнению указанных авторов, о сохранности у больных функции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [34]. Признаки снижения симпатической активности у больных с ГБН выявили также U. Sliwka и соавт. [32] на основании анализа результатов транскраниальной доплерографии спонтанных осцилляций скорости кровотока в средней мозговой артерии, отражающих такие колебания систолического артериального давления в диапазоне волн Майера, которые определяются активностью вегетативной нервной системы [32].

Причинно-следственные взаимоотношения между вегетативной дисрегуляцией и ГБН расцениваются неоднозначно. Указывается на то, что развитие головной боли может быть следствием симпатической гиперактивности, изменяющей состояние кардиоваскулярной системы [34] или способствующей сенситизации периферических ноцицепторов [24]. Согласно другой точке зрения, страдающие ГБН люди имеют повышенную предрасположенность к возникновению в условиях психического стресса как болевого синдрома, так и вегетативной дисфункции. Так, по данным R.V. Leistad и соавт. [25], кардиоваскулярные реакции на когнитивный стресс у больных с ГБН отличаются от тех, которые наблюдаются у здоровых людей, и основу таких различий предположительно составляют нарушения нейрональной активности околоводопроводного серого вещества головного мозга, влияющего одновременно и на центральные отделы вегетативной нервной системы, и на систему контроля боли. Кроме того, некоторые вегетативные изменения могут возникать под влиянием наблюдающейся при ГБН центральной сенситизации, в условиях которой избыточная афферентная импульсация из подвергающихся позным перегрузкам мышц шеи приводит к избыточным ответным симпатическим реакциям и вазоконстрикции в этих мышцах [13].

Таким образом, дисфункция вегетативной нервной системы может возникать как следствие цефалгического синдрома, либо предшествовать ему, участвуя в патогенезе ГБН, либо развиваться одновременно с ГБН в результате хронического стресса. Однако в целом эти вопросы остаются малоизученными. Недостаточность и противоречивость сведений об особенностях вегетативных регуляторных влияний при ГБН частично могут быть связаны с проведением исследований в «поперечных срезах», менее информативных для выявления патофизиологических изменений, чем «продольные» измерения. Действительно, отличия больных с ГБН от здоровых лиц могут касаться не значений однократно измеренных показателей, а характера динамики этих показателей на протяжении различных периодов времени.

Новые возможности мониторинга состояния вегетативной нервной системы появились после разработки современных технологий анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1, 2, 14, 31]. Уточнение особенностей динамики ВСР на протяжении дневного времени суток могло бы способствовать объективизации физиологических нарушений при ГБН для оптимизации подходов к ее лечению.

**Целью** данной работы явилось изучение динамики показателей вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с ГБН в процессе их повседневной активности на протяжении дневного времени суток.

**Материал и методы.** Обследовано 22 больных (6 мужчин и 16 женщин) с хронической (n=11) и частой эпизодической (n=11) ГБН, средний возраст  $23,1 \pm 3,1$  года (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение). Хроническая ГБН в 5 из 11 случаев сочеталась с мигренью. Диагноз ГБН устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головной боли (3-е издание, бета-версия 2013 г.) [33].

Контрольную группу составили 19 практически здоровых добровольцев (3 мужчины и 16 женщин) в возрасте 20–29 лет, средний возраст  $23,2 \pm 2,3$  года, которые не страдали головной и иной болью или отмечали головную боль менее одного раза в месяц. Критериями исключения из исследования являлись: острая и хроническая соматическая, инфекционная, онкологическая и психическая патология, органические заболевания центральной и периферической нервной системы, прием таких лекарственных препаратов, как бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, а также характер деятельности обследуемых лиц, предполагающий работу в ночные смены. Все участники исследования дали информированное согласие на его проведение.

Обследование включало клинико-неврологический осмотр с анализом характеристик головной боли, исследование ВСР, определение уровней тревоги (УТ) и депрессии (УД) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) и определение уровня эмоциональной дезадаптации (УЭД) по авторской проективно-вербальной методике «Способности эмоционального состояния человека», позволяющей диагностировать четыре уровня эмоциональной дезадаптации: «эмоциональная релаксация», «эмоциональная активация», «эмоциональное перенапряжение», «эмоциональное истощение» [4]. Определение УТ и УД осуществлялось однократно в 12.00 в день обследования. Самоанализ УЭД осуществлялся в 8.00, 12.00, 16.00 и 20.00. Регистрация результатов самооценки УЭД осуществлялась испытуемым на том же мобильном устройстве Smartphon, которое применялось и для исследования ВСР. На основании анализа совокупности результатов клинического обследования, применения ГШТД и оценки среднесуточного УЭД у каждого обследуемого диагностировалось отсутствие либо наличие эмоционального перенапряжения.

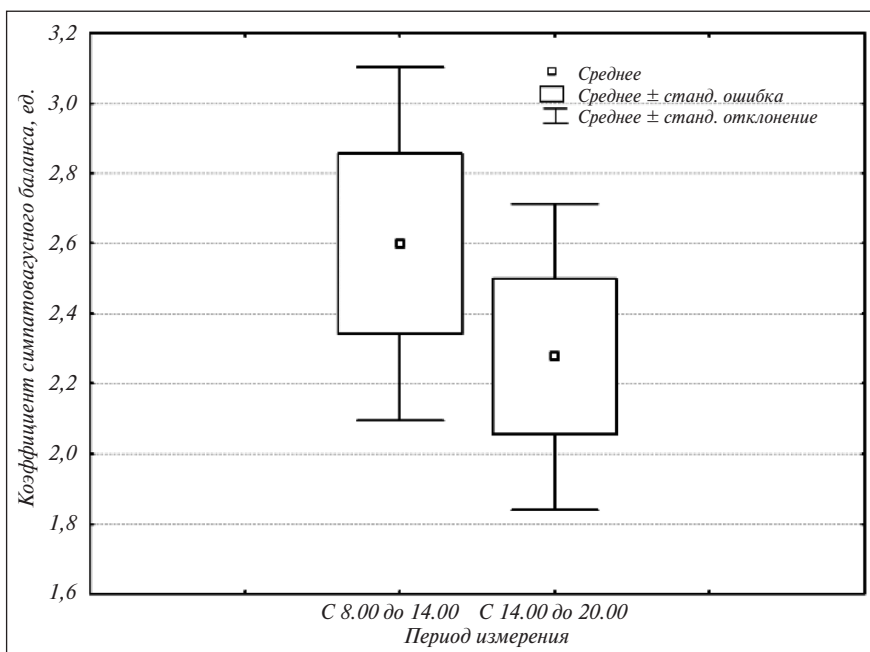
Измерение ВСР у каждого испытуемого осуществлялось непрерывно в течение 12-часового периода, с 8.00 до 20.00, во время его повседневной активности, посредством телеметрической системы регистрации сердечного ритма. Эта система представляет собой миниатюрный датчик ZephyrBioHarness, прикрепляемый к эластичному поясу, в который вшиты два тканевых электрода. Пояс укрепляется на теле человека таким образом, чтобы электроды располагались в I и II грудных электрокардиографических отведениях. Данные передаются с датчика на мобильное устрой-

ство по беспроводному протоколу Bluetooth. Расчет временных и частотных показателей ВСП проводился с использованием программного комплекса RhythmService 1.2 (фирма «Фотон-тест», Нижний Новгород). Для получения корректных стандартных спектральных параметров осуществлялась основная и пороговая фильтрация данных. За весь исследуемый 12-часовой период, а также его первую (с 8.00 до 14.00) и вторую (с 14.00 до 20.00) половины определялись следующие показатели ВСП: средняя ЧСС (уд/мин); средняя длина интервала R-R (мс); среднеквадратическое отклонение усредненных интервалов R-R (SDNN, мс); общая мощность спектра (TP, мс<sup>2</sup>); мощность низкочастотной составляющей спектра (LF, мс<sup>2</sup>); мощность очень низкочастотной составляющей спектра (VLF, мс<sup>2</sup>); мощность высокочастотной составляющей спектра (HF, мс<sup>2</sup>). Рассчитывались коэффициент симпатовагусного баланса (по формуле LF/HF, условные единицы); индекс централизации IC [по формуле (HF+LF)/VLF, условные единицы]; доля мощности низкочастотной составляющей в общей мощности спектра, определяемая как LF/TP (%), и доля мощности высокочастотной составляющей в общей мощности спектра, определяемая как HF/TP (%).

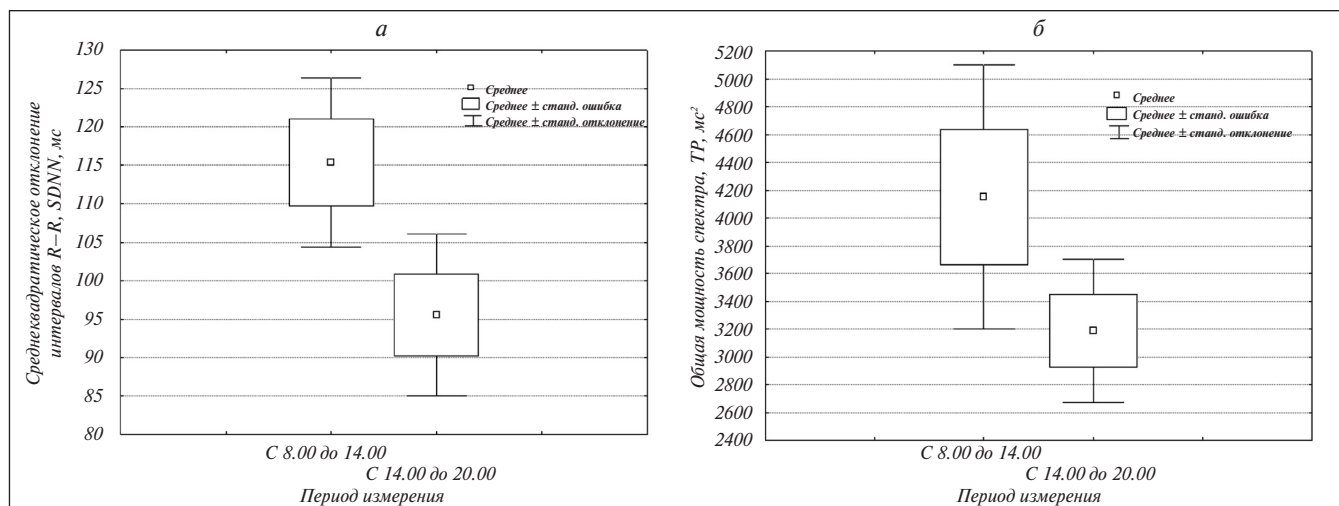
Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Нормальные распределения признаков описывались средними значениями и среднеквадратическими отклонениями. Попарное сравнение

*Среднедневные показатели ЧСС и вариабельности сердечного ритма у здоровых лиц и больных с ГБН, M±t*

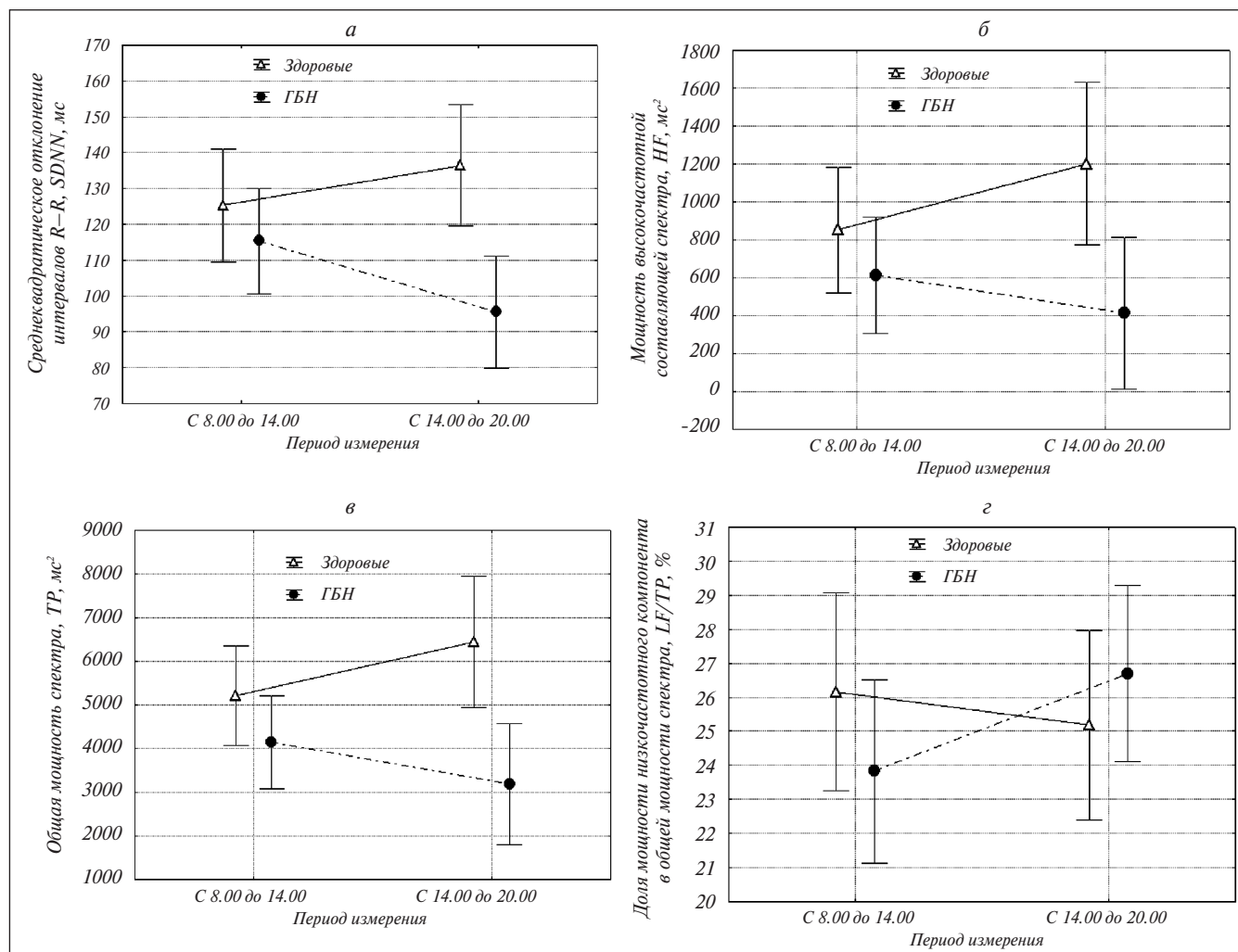
Показатель	Здоровые лица (n=19)	Больные с ГБН (n=22)	p
ЧСС, уд/мин	85,9±7,9	91,4±10,1	0,063
SDNN, мс	130,9±36,3	105,5±20,5	0,008
HF, мс <sup>2</sup>	1026,2±967,4	512,4±413,9	0,029
LF, мс <sup>2</sup>	1481,8±876,2	899,2±433,3	0,009
TP, мс <sup>2</sup>	5831,5±3089,9	3669,8±1619,3	0,007
LF/ HF, ед	2,4±1,0	3,0±1,2	0,138
IC, ед	2,5±0,7	2,1±0,5	0,071



**Рис. 1.** Средние коэффициенты симпатовагусного баланса в первой и второй половине дня у здоровых лиц



**Рис. 2.** Средние показатели вариабельности сердечного ритма у больных с ГБН в первой и второй половине дня: а – показатель SDNN; б – показатель TP



**Рис. 3.** Показатели ВСП в первой и второй половине дня у здоровых лиц и больных с ГБН: а – показатель SDNN, б – показатель HF; в – показатель TP; г – доля низкочастотного компонента в общей мощности спектра, LF/TP, %

средних значений количественных признаков при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами и имеющих нормальное распределение, осуществлялось в несвязанных выборках с применением t-критерия Стьюдента, а в связанных выборках – с применением парного теста Вилкоксона. Для анализа влияния на параметры ВСП внутригруппового и межгруппового факторов проводился дисперсионный анализ с повторными измерениями с вычислением статистики Фишера (F). Половина дня (первая или вторая) служила двухуровневым фактором с повторным измерением, т. е. внутригрупповым фактором, а принадлежность к группе обследуемых (здоровые/больные ГБН) – межгрупповым фактором.

**Результаты и обсуждение.** Больные с ГБН по сравнению со здоровыми лицами в среднем имели более высокий уровень тревоги по ГШТД ( $7,5 \pm 3,1$  и  $5,4 \pm 1,9$  балла соответственно;  $p=0,016$ ) и более высокий уровень депрессии ( $3,9 \pm 2,4$  и  $2,4 \pm 1,5$  балла соответственно;  $p=0,025$ ), при этом среднее значение УТ у больных соответствовало «субклинически выраженной тревоге», в то время как средний уровень депрессии находился в пределах нормы. На основании анализа клинических проявлений и оценки результатов ГШТД и УЭД наличие эмоционального перенапряжения было диагностировано у 14 из 22 (64%) больных с

ГБН и у 2 из 19 (10,5%) здоровых лиц.

У больных с ГБН были статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц, значения таких средневзвешенных показателей, как SDNN, мощность высокочастотной (HF) составляющей спектра, мощность низкочастотной (LF) составляющей спектра, общая мощность спектра ВСП (TP). Наряду с этим у больных имелась отчетливая тенденция к повышению средневзвешенной ЧСС по сравнению со здоровыми лицами (см. таблицу).

Сопоставление средних показателей ВСП в первой и во второй половине дня показало, что у здоровых лиц коэффициент симпатовагусного баланса (LF/HF) во второй половине дня ( $2,3 \pm 0,9$ ) был ниже, чем в первой половине дня ( $2,6 \pm 1,1$ ;  $p=0,051$ ; рис. 1), однако значимых различий между показателями ЧСС, TP, LF, HF, SDNN не было.

В группе больных с ГБН во второй половине дня по сравнению с первой статистически значимо снижался показатель SDNN ( $115,4 \pm 26,4$  и  $95,5 \pm 25,2$  мс соответственно;  $p=0,008$ ; рис. 2, а), а также показатель общей мощности спектра TP ( $4152,0 \pm 2272,8$  и  $3187,6 \pm 1230,8$  мВт соответственно;  $p=0,014$ ; рис. 2, б). Средняя ЧСС и коэффициент симпатовагусного баланса у больных с ГБН в первой и второй половине дня статистически значимо не различались.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями выявил, что соотношения между собой показателей ВСР в первой и второй половине дня («дневные профили» показателей) у больных с ГБН и здоровых лиц существенно различались. Во второй половине дня, по сравнению с первой, у здоровых лиц в среднем повышались, а у больных, наоборот, снижались такие показатели, как SDNN ( $F=6,1$ ;  $p=0,018$ ); TP ( $F=5,1$ ;  $p=0,030$ ); HF ( $F=4,9$ ;  $p=0,033$ ). В то же время процентная представленность мощности низкочастотной составляющей в общей мощности спектра ВСР у здоровых лиц во второй половине дня относительно первой половины дня снижалась, а у больных, напротив, повышалась ( $F=5,2$ ;  $p=0,028$ ; рис. 3).

Соответственно, наиболее выраженные различия между здоровыми лицами и больными с ГБН касались показателей ВСР, измеренных во второй половине дня. Так, по сравнению со здоровыми лицами, у больных с ГБН во второй половине дня были ниже общая мощность спектра TP ( $3187,6 \pm 1230,7$  и  $6448,631 \pm 4549,9$  мс<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,002$ ), мощность высокочастотной составляющей HF ( $412,5 \pm 370,0$  и  $1200,8 \pm 1301,7$  мс<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,010$ ) и показатель SDNN ( $95,5 \pm 25,2$  и  $136,5 \pm 45,9$  мс соответственно;  $p=0,0009$ ; см. рис. 3).

Отношение показателя SDNN, усредненного за вторую половину дня, к показателю SDNN, усредненному за первую половину дня, у больных с ГБН ( $0,85 \pm 0,24$ ) было статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц ( $1,15 \pm 0,39$ ;  $p=0,005$ ). Обращало на себя внимание, что указанное отношение у больных было меньше единицы, а у здоровых лиц оно превышало единицу.

Отношение среднего показателя TP во второй половине дня к среднему показателю TP в первой половине дня у больных ( $0,87 \pm 0,30$ ) также было ниже единицы и меньше, чем у здоровых лиц ( $1,32 \pm 0,90$ ;  $p=0,033$ ).

Среднедневные показатели ВСР у больных с ГБН без признаков эмоционального перенапряжения ( $n=8$ ) и здоровых лиц без признаков эмоционального перенапряжения ( $n=17$ ) статистически значимо не различались. Однако при сравнении между собой подгрупп больных с ГБН оказалось, что у пациентов с признаками эмоционального перенапряжения по сравнению с пациентами, таких признаков не имевшими, была ниже мощность высокочастотной составляющей HF спектра ВСР во второй половине дня ( $282,5 \pm 132,7$  и  $640,1 \pm 533,9$  мс<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,025$ ) и выше такие показатели, как ЧСС во второй половине дня ( $96,0 \pm 8,5$  и  $84,5 \pm 12,9$  уд/мин соответственно;  $p=0,020$ ), коэффициент симпатовагусного баланса LF/HF во второй половине дня ( $3,2 \pm 1,1$  и  $2,1 \pm 0,8$  соответственно;  $p=0,023$ ), а также отношение коэффициента симпатовагусного баланса, измеренного во второй половине дня, к коэффициенту симпатовагусного баланса, измеренному в первой половине дня ( $1,2 \pm 0,5$  и  $0,76 \pm 0,2$ ;  $p=0,05$ ).

Различия показателей ВСР у больных с частой эпизодической и хронической ГБН имелись, однако они не достигли статистической значимости.

В происхождении ГБН имеют значение как общие для разных видов боли механизмы, связанные с развитием периферической и центральной сенситизации и реорганизации систем регуляции болевой чувствительности [12], так и более специфические нарушения, касающиеся изменения тонуса определенных мышечных групп и тонуса церебральных сосудов [10]. Указывается также на возможное участие вегетативной нервной системы в патогенезе дан-

ной патологии, хотя данные о характере вегетативных изменений у больных с ГБН немногочисленны и противоречивы [19, 34]. Поскольку наиболее чувствительными индикаторами вегетативных влияний признаны показатели вариабельности сердечного ритма, их динамика на протяжении дня может содержать дополнительную информацию для оценки вегетативной регуляции при ГБН. В нашей работе обнаружены статистически значимые различия среднедневных показателей ВСР у больных с ГБН и здоровых людей. Выявленное снижение среднедневного показателя SDNN и явная (хотя и не достигшая статистической значимости) тенденция к повышению ЧСС у больных с ГБН согласуются с данными J.J. Gass и A.G. Glaros [19], установившими, что у больных с мигренью и ГБН по сравнению со здоровыми людьми не только нарастает уровень эмоционального стресса, но и нарушается вегетативный баланс с повышением симпатических и снижением парасимпатических влияний, что проявляется в сокращении числа отличающихся более чем на 50 мс последовательных интервалов R-R и уменьшении стандартного отклонения интервалов R-R. В то же время авторы указанной работы не ставили своей задачей определить, за счет какого периода дневного времени суток формируются указанные различия между здоровыми и больными людьми.

Полученные нами данные указывают на то, что основной вклад в различия среднедневных параметров ВСР у больных с ГБН и здоровых лиц вносит вторая половина дня. В отличие от здоровых лиц, у больных во второй половине дня по сравнению с первой уменьшались такие показатели, как TP, HF и SDNN, что свидетельствовало об уменьшении у них к вечеру активности парасимпатической регуляции (показатели TP и HF) и склонности к возрастанию симпатических влияний, подавляющих активность парасимпатического контура (показатель SDNN) [6].

Известно, что у здоровых лиц наблюдается преобладание тонуса симпатического отдела нервной системы днем, а парасимпатического – ночью [3]. Это подтвердили, в частности, результаты 24-часовой регистрации вариабельности сердечного ритма, согласно которым у здоровых лиц низкочастотные и высокочастотные компоненты ВСР, выраженные в нормализованных единицах, характеризуются реципрокными колебаниями с более высокими значениями низкочастотных составляющих (отражающих симпатическую активность) днем, а высокочастотных – ночью [14]. С. Lerma и соавт. [26] описали нарушение циркадианных ритмов вегетативной регуляции в виде повышения симпатических влияний ночью при фибромиалгии. По мнению авторов, это нарушение имеет патогенетическое значение и объясняется связями между симпатической нервной системой и ноцицептивной системой. Выявленные нами признаки уменьшения парасимпатических влияний во второй (предшествующей ночному времени суток) половине дня у пациентов с ГБН могут свидетельствовать о существовании нарушений физиологических ритмов вегетативной активности также и при данном болевом расстройстве.

Обращает на себя внимание то, что различия ЧСС у больных с ГБН и здоровых лиц были менее выражены, чем различия показателей TP, HF и SDNN. Этот факт можно объяснить разной степенью участия вегетативной нервной системы в регуляции перечисленных параметров. Действительно, хотя как частота, так и ритмичность сердцебиений находятся под воздействием вегетативных влияний, однако средняя ЧСС определяется суммарным эффектом мно-

жества интракардиальных и регуляторных факторов, в то время как ВРС (разброс значений кардиоинтервалов относительно среднего значения) зависит преимущественно от характеристик вегетативной иннервации [1, 11]. Полученные результаты подтверждают данные об отсутствии четкой корреляции средней ЧСС с показателями ВСП [6].

В отличие от Т. Pogacnic и соавт. [30] и J.J. Gass, A.G. Glaros [19], мы обнаружили у наблюдавшихся нами больных с ГБН изменения показателей не только временного, но и частотного анализа ВСП. Это можно объяснить проведением непрерывной 12-часовой регистрации ВСП, результаты которой, по сравнению с краткими записями, менее подвержены влиянию случайных факторов, а также позволяющих анализировать динамику соответствующих параметров на протяжении дневного времени суток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с частой эпизодической и хронической ГБН во второй половине дня активность парасимпатического контура регуляции сердечного ритма снижается, а не возрастает, как у здоровых лиц. Результаты также указывают на то, что эти изменения дневной динамики вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных с ГБН связаны с эмоциональным перенапряжением. Хотя хорошо известна сопряженность эмоциональных и вегетативных расстройств в целом [3, 16, 23, 27] и снижение ВСП при тревожно-депрессивных и тревожных расстройствах, считающихся клиническим коррелятом эмоционального стресса, в частности [8], до сих пор нет ясности относи-

тельно причинно-следственных взаимоотношений между ГБН, эмоциональным стрессом и вегетативной дисфункцией. Установленный нами факт отсутствия различий показателей ВСП у тех здоровых лиц и тех больных с ГБН, которые не имели признаков эмоционального перенапряжения, указывает на то, что связь между ГБН и вегетативной дисрегуляцией опосредована наличием эмоционального перенапряжения. Действительно, эмоциональный стресс может приводить как к нарушению вегетативного баланса, так и к мышечно-тоническим нарушениям и центральной сенситизации, предрасполагающим, в свою очередь, к развитию цефалгии, при этом одновременность развития вегетативных изменений и ГБН создает видимость существования прямой связи между ними.

Отношение показателя SDNN, усредненного за вторую половину дня, к показателю SDNN, усредненному за первую половину дня, может служить индикатором вегетативной дисфункции, связанной с эмоциональным перенапряжением, и использоваться для объективизации результатов лечения больных с ГБН.

Полученные результаты отражают лишь самые общие тенденции вегетативной дисрегуляции у больных с ГБН. Ограничением исследования является малый объем выборки. Целесообразен дальнейший анализ особенностей динамики параметров вегетативной регуляции на протяжении дня в зависимости от возраста и психологических особенностей пациентов, а также подтипов головной боли напряжения.

#### Выполнено при поддержке грантов:

1. Грант РФФИ 13-04-12063\_офи\_м «Технология диагностики и реабилитации первичных когнитивных функций у пациентов с поражениями сенсомоторной системы» (2014–2016).
2. Грант РФФИ 14-06-00390\_а. «Роль эндогенной опиоидной системы в управлении вариабельностью сердечного ритма в контексте когнитивных нагрузок разного уровня» (2014–2015).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессах. Москва: Наука; 1968. 220 с.
2. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. Москва: Медицина; 1979. 298 с.
3. Вейн А.М. Краткий анатомо-физиологический очерк. В кн.: Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Москва: Медицинское информационное агентство; 1998. С. 14–43.
4. Григорьева В.Н., Тхостов А.Ш. Способ оценки эмоционального состояния человека. Патент Российской Федерации RU 2291720 С1. Опубликовано 20.01.2007 в Б.И. № 2.
5. Есин О.Р., Есин Р.Г., Тухбатуллин М.Г. и др. Мышечно-артериальный ноцицептивный рефлекс у пациентов с первичными головными болями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;1:13–15.
6. Курьянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: Результаты и перспективы исследований. Монография. 2-е изд., испр. и доп. Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет»; 2011. 139 с.
7. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;11(2):29–38.
8. Насырова Р.Ф., Сотникова Л.С., Новицкий В.В. и др. Состояние вегетативной регуляции при эндометриозе у женщин репродуктивного возраста с тревожно-депрессивными расстройствами. Бюллетень Сибирской медицины. 2009;3:58–64.
9. Осипова В.В. Головная боль напряжения: Практическое руководство для врачей. Москва: ОГГИ; 2009. 40 с.
10. Табеева Г.Р. Головная боль: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 288 с.
11. Яблучанский Н.И., Вакуленко И.П., Мартыненко А.В., Шляхвер В.Е. Интерпретация в клинической физиологии сердца. Харьков: Издательство Национального университета внутренних дел; 2001. 168 с.
12. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Дисфункциональный механизм хронической боли. Материалы XX Российской научно-практической конференции с международным участием «Болевые синдромы: современный взгляд на диагностику и лечение» 14–16 мая 2014 г. Российский журнал боли. 2014;1(42):23–4.
13. Ashina M., Stallknecht B., Bendtsen L., et al. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. Brain. 2002;125(2):320–6.
14. Camm J., Bigger J.T., Breithardt G., et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. European Heart Journal. 1996;17:354–81.
15. Cathcart S., Bhullar N., Immink M., et al. Pain sensitivity mediates the relationship between stress and headache intensity in chronic tension-type headache. Pain Res Manag. 2012;17(6):377–80.
16. Chandola T., Heraclides A., Kumari M. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. Neurosci Biobehav Rev. 2010;35(1):51–7.
17. Evers S., Voss H., Bauer B., et al. Peripheral autonomic potentials in primary headache and drug-induced headache.

- Cephalalgia. 1998;18(4):216–21
18. Gallai V., Gaiti A., Sarchielli P., et al. Evidence for an altered dopamine beta-hydroxylase activity in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(4):403–6.
19. Gass J.J., Glaros A.G. Autonomic dysregulation in headache patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2013;38(4):257–63.
20. Hallman D.M., Ekman A.H., Lyskov E. Changes in physical activity and heart rate variability in chronic neck-shoulder pain: monitoring during work and leisure time. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013; Электронная публикация <http://www.over-skudd.no/forskning.html> (дата обращения 10 августа 2014 г.).
21. Hannerz J., Jogestrand T. Is chronic tension-type headache a vascular headache? The relation between chronic tension-type headache and cranial hemodynamics. *Headache.* 1998;38(9):668–75.
22. Heckmann J.G., Mü ck-Weymann M., Katalinic A., et al. Transcranial doppler exercise test in patients with chronic tension headache. *Nervenarzt.* 1998;69(2):131–6. [Med Line].
23. Horsten M., Ericson M., Perski A., et al. Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women. *Psychosomatic Medicine.* 1999;61:49–57.
24. Jorum E., Orstavik K., Schmidt R., et al. Catecholamine-induced excitation of nociceptors in sympathetically maintained pain. *Pain.* 2007;127(3):296–301.
25. Leistad R.B., Sand T., Nilsen K.B., et al. Cardiovascular responses to cognitive stress in patients with migraine and tension-type headache. *BMC Neurol.* 2007;7:23–34.
26. Lerma C., Martinez A., Ruiz N., et al. Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Res Therapy.* 2011;13:R185; Электронная публикация <http://arthritis-research.com/content/13/6/R185> (дата обращения 13 августа 2014 г.).
27. Lin H.P., Lin H.Y., Lin W.L., Huang A.C. Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: sympathetic-parasympathetic hypothesis of stress and depression. *J Clin Psychol.* 2011;67(10):1080–91.
28. Ostertag D., Strittmatter M., Schimrigk K. Autonomic dysfunction in migraine und tension-type headache – pilot study. *Schmerz.* 1998;12(1):25–9. [MedLine].
29. Ozkul Y., Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. *Auton Neurosci.* 2007;134(1–2):81–4.
30. Pogacnic T., Segal S., Mesec A., Kiauta T. Autonomic function testing in patients with tension-type headache. *Headache.* 1993;33(2):63–8.
31. Signorini M.G., Ferrario M., Cerutti S., Magenes G. Advances in monitoring cardiovascular signals. Contribution of nonlinear signal processing. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:6568–71.
32. Sliwka U., Harscher S., Diehl R.R., et al. Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity give evidence of different autonomic dysfunctions in various types of headache. *Headache.* 2001;41(2):157–63.
33. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629–808
34. Yerdelen D., Adi T., Goksel B., Karatas M. Autonomic function in tension-type headache. *Acta Neurol Belg.* 2007;107(4):108–11.

# ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ СИСТЕМ В ПОДДЕРЖАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Туровская Е.Ф.<sup>1,2</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1</sup>, Филатова Е.Г.<sup>2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Основным симптомом остеоартроза (ОА) является боль. Механизмы хронической боли при ОА до конца не изучены.

**Цель работы** – определение роли центральных механизмов в формировании хронической боли у пациентов с ОА.

**Материал и методы.** Обследовано 80 женщин в возрасте 45–65 лет с хронической болью при ОА коленного сустава (КС).

Проводились клинические ревматологическое и неврологическое исследования, скрининг невропатической боли (опросник DN4), учитывались продолжительность и интенсивность боли, выполнялись тест WOMAC и оценка аффективных нарушений (анкета HADS). Инструментальное исследование КС включало рентгенографию и ультразвуковое обследование. Проводилась альгометрия (выявлялись пороги боли на давление и определялся феномен взвинчивания).

**Результаты и обсуждение.** По опроснику DN4 30% (n=25) больных набрали 4 балла и более, т. е. имели признаки невропатической боли, и 70% (n=55) не имели невропатического компонента боли (<4 баллов). При неврологическом обследовании поражения соматосенсорной системы в обеих группах выявлено не было. Однако при исследовании болевой сферы у 60% пациентов с ОА отмечалась гипералгезия. Для пациентов, имеющих невропатический компонент боли, более характерно наличие вторичной гипералгезии, распространяющейся далеко от области пораженного сустава. Было выявлено снижение порога боли на давление во всех точках КС и в контрольной точке. Также в этих точках отмечалось повышение чувствительности на нанесение одного и серии уколов при исследовании феномена взвинчивания.

**Заключение.** Наличие невропатических болевых феноменов у пациентов с ОА КС при отсутствии клинических неврологических признаков поражения соматосенсорной системы было расценено нами как вовлечение дисфункциональных механизмов в патогенез хронического болевого синдрома. Было показано, что 30% больных ОА испытывали боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный. Невропатические болевые феномены и гипералгезия вторичного характера могут быть клиническим признаком центральной сенситизации, наличие которой подтверждается при помощи методик альгометрии. У пациентов с дисфункциональной болью рациональная медикаментозная терапия ОА должна включать, помимо нестероидных противовоспалительных препаратов, препараты центрального действия – антидепрессанты и антиконвульсанты.

**Ключевые слова:** остеоартроз, хроническая боль, невропатическая боль, центральная сенситизация.

**Контакты:** Екатерина Федоровна Туровская; [katur@yandex.ru](mailto:katur@yandex.ru)

**Для ссылки:** Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Насонов Е.Л. Значение дисфункции центральных болевых систем в поддержании хронической боли у пациентов с остеоартрозом. Российский журнал боли. 2014;(3–4):20–24.

## Significance of dysfunction in the central pain systems in maintaining chronic pain in patents with osteoarthritis

Turovskaya E.F.<sup>1,2</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1</sup>, Filatova E.G.<sup>2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pain is a main symptom of osteoarthritis (OA). The mechanisms of chronic pain in OA are fully uninvestigated.

**Objective:** to define the role of central mechanisms in chronic pain development in patients with OA.

**Subjects and methods.** Eighty women aged 45–65 years with chronic pain in knee OA were examined. Clinical rheumatologic and neurological examinations and screening using the neuropathic pain diagnostic questionnaire in four questions (DH4) were made; pain duration and intensity were taken into account; a WOMAC test was carried out; affective disorders were evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale. Emotional disturbances (depression and anxiety) were examined by Hospital Anxiety and Depression scale. Knee joint instrumental examination involved radiographic and ultrasound studies. Algometry was performed, which revealed pressure pain thresholds and identified the wind-up phenomenon.

**Results and discussion.** Analysis of the DN4 questionnaires showed that 25 (30%) patients had  $\geq 4$  scores, i.e. they had neuropathic pain signs, and 55 (70%) had no neuropathic pain component (<4 scores). Neurological examination revealed no somatosensory system injury in both groups. However, examination of the pain sphere indicated hyperalgesia in 60% of the patients with OA. Secondary hyperalgesia spreading far beyond the site of the afflicted joint is more typical of the patients having a neuropathic pain component. There were lower pressure pain thresholds in all of the points in the knee joint and in the control point. These points also exhibited hypersensitivity to one and a series of pricks when examining the wind-up phenomenon.

**Conclusion.** Neuropathic pain phenomena in patients with knee OA and no clinical neurological signs of injury in the somatosensory system were assessed as the mechanisms of dysfunction being involved in the pathogenesis of chronic pain syndrome. 30% of the patients with OA were shown to have experienced varying levels of pain, the basis for which was two mechanisms: nociceptive and dysfunctional. Neuropathic pain phenomena and secondary hyperalgesia may be a clinical sign of central sensitization confirmed by algometry techniques. Besides nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rational therapy for OA in patients with dysfunctional pain should include centrally acting agents, such as antidepressants and anticonvulsants.

**Key words:** osteoarthritis, chronic pain, neuropathic pain, central sensitization.

**Contact:** Ekaterina Fedorovna Turovskaya; [katur@yandex.ru](mailto:katur@yandex.ru)

**For reference:** Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G., Nasonov E.L. Significance of dysfunction in the central pain systems in maintaining chronic pain in patents with osteoarthritis. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3–4):20–24.

Остеоартроз (ОА) — наиболее частая патология опорно-двигательной системы, широко распространенная по всему миру [5]. Заболеваемость ОА составляет 8,2 на 100 тыс. населения [12]. Заболевание выявляется преимущественно в возрасте 40–60 лет [3]. До 45 лет ОА чаще встречается у мужчин, после 55 лет — у женщин. Число зарегистрированных в России больных ОА уже превысило 2 657 тыс. человек, и каждый год впервые ставится более 600 тыс. «новых» диагнозов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА является одной из основных причин инвалидизации [14], занимая второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, и основной причиной недееспособности пожилых.

ОА представляет собой гетерогенное хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов различной этиологии, характеризующееся болью, деструкцией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости, явным или скрыто протекающим синовитом, а также частичной тканевой репарацией. Чаще поражаются крупные суставы, несущие нагрузку, такие как тазобедренный и коленный, а также суставы кистей. Выделены основные факторы риска развития ОА коленного сустава (КС): возраст старше 50 лет, ожирение, гипермобильность или нестабильность сустава, его повреждение, длительные производственные и спортивные нагрузки, наличие иммобилизации в анамнезе, кристаллы в суставной жидкости или хряще, высокая минеральная плотность кости [9].

Основное клиническое проявление заболевания — боль. ОА представляет собой одну из ведущих причин хронической боли, на его долю приходится 34% всех случаев такой боли, он опережает такие нозологические формы, как патология диска (15%), травма и хирургические вмешательства (15%), артриты (8%) и др. [7], а у лиц пожилого возраста — это самая частая причина боли [12]. Базисная противовоспалительная терапия зачастую недостаточно эффективна. По данным исследователей из разных европейских стран, не удовлетворены лечением боли при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) от 27 до 61% больных [7].

Наиболее эффективной при лечении хронической боли является терапия, ориентированная на механизм развития болевого синдрома. Согласно современным представлениям выделяют три типа хронической боли: ноцицептивную, обусловленную воспалением, травмой или дегенеративными изменениями; невропатическую, вызываемую непосредственным повреждением соматосенсорной системы, и дисфункциональную, при которой повреждение органов или нервной системы не определяется, а основную роль играет дисфункция в самой болевой системе, в виде сенситизации центральных болевых нейронов (центральная сенситизация) и снижения активности антиноцицептивных систем [2]. Наряду с этими отдельными видами боли встречаются заболевания и синдромы, при которых хроническая боль носит смешанный характер. Определение характера боли или удельного веса различных патогенетических механизмов, принимающих участие в ее поддержании, — ключевой фактор, определяющий терапевтический подход [4].

Долгое время считалось, что ОА является классической моделью ноцицептивной боли, причиной которой могут быть структурные и биохимические изменения, возникающие в кости, синовии, периартикулярных тканях,

мышцах. Ноцицептивная боль при ОА, которая возникает в результате повреждения и/или воспаления тканей, активирующего ноцицепторы периферических либо глубоких тканей, хорошо известна. Однако при специальном изучении проблемы боли у больных ОА был выявлен ряд диссоциаций. Во-первых, при ОА отсутствует корреляция между рентгенологической стадией и клиническими проявлениями заболевания: до 40% больных с рентгенологическими изменениями не испытывают боли [14]. Часто отмечается несоответствие между выраженностью патологического процесса в пораженном суставе и интенсивностью боли. Также было обнаружено, что у 44% больных ОА после эндопротезирования продолжает сохраняться постоянная боль в оперированном суставе, которая в 13% случаев носит интенсивный характер [15].

Имевшееся представление о причинах возникновения боли (как ноцицептивной) не может объяснить наличие при ОА таких клинических проявлений, как вторичная гипералгезия и другие изменения в чувствительной сфере, зачастую расположенные даже вне сустава [13]. В связи с этим возникло предположение о том, что хроническая боль при ОА в ряде случаев может быть ассоциирована также с изменениями в ЦНС, а не только с периферическим воспалением и повреждением [5]. Это послужило основанием для более углубленного изучения механизмов хронической боли у больных ОА. Исследования, направленные на изучение механизмов хронической боли при ОА, позволяют понять имеющиеся диссоциации и клинические феномены. Возможно, детальное изучение и подробный анализ патогенетических механизмов боли будут способствовать повышению эффективности терапии с применением у данной группы больных лекарственных средств, направленных на другие механизмы хронической боли.

**Целью** проведенного нами исследования было определение роли центральных механизмов в формировании хронической боли у пациентов с ОА КС.

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с ОА КС, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов 1991 г. Критериями исключения были: наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с ОА (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полиневропатия и др.), наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную самооценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников, отказ от участия в исследовании. Все пациенты проходили обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Для выявления воспаления и степени деструктивных изменений в КС использовались клинические и инструментальные методы исследования — ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгенография КС. Функциональная активность пациентов определялась по индексу WOMAC, качество жизни — при помощи опросника EQ-5D.

При клиническом неврологическом обследовании оценивалось состояние соматосенсорной нервной системы; для выявления неврогенного компонента боли применялись опросники DN4 и PainDETECT. Интенсивность хронического болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Дополнительно производилась оценка уровня тревоги и депрессии при помощи анкеты HADS для оценки влияния аффективных нарушений на степень выраженности боли.

У 46 человек, выбранных случайным образом, проводилось нейрофизиологическое исследование состояния болевых систем: альгометрия (определялись пороги боли как в области пораженного сустава, так и в интактной зоне) и исследование феномена взвинчивания (wind-up).

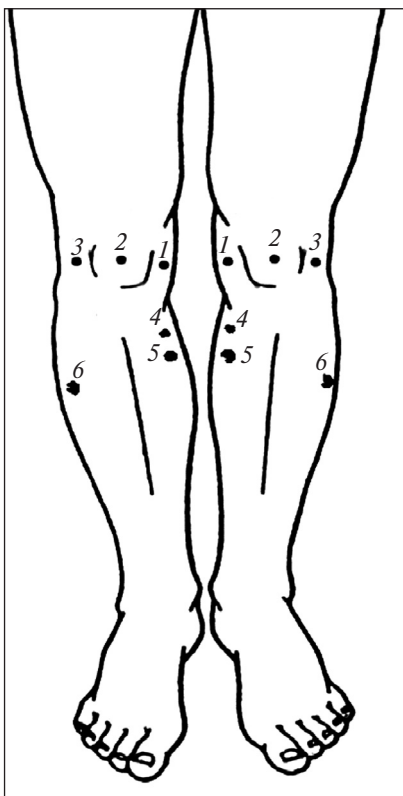
Порог боли в ответ на давление определялся при помощи альгометра, как сила давления, которое нужно приложить для того, чтобы нейтральное чувство давления сменилось на субъективное неприятное. Использовалась ручная альгометр Commander Algometerm, JTech. Прибор показывает значение в формате фунт/см<sup>2</sup> в диапазоне от 0 до 22 фунтов с интервалом в 0,1 фунта. В каждой точке проводили два последовательных замера с интервалом не менее 20 с. Для анализа брали среднее значение для каждой точки. Болевые пороги на давление исследовались как в точках, расположенных в области пораженного сустава, так и в интактной зоне – контрольной точке, расположенной на 5 см дистальнее бугристой большеберцовой кости. На рисунке представлены точки исследования порога боли: первая точка была расположена на 2,5 см медиальнее надколенника, вторая точка – в центре надколенника, третья – на 2,5 см латеральнее надколенника, четвертая и пятая точки располагались в области гусиной лапки на расстоянии 2 см друг от друга.

Исследование феномена взвинчивания (wind-up) проводилось при помощи специальной ручки с дозатором с целью нанесения равнозначных болевых стимулов. При этом воздействие осуществляли на те же области, что и при оценке порогов боли на давление (см. рисунок). Пациентам поочередно наносили стимулы при помощи иглы, сначала однократно, затем следовала серия, состоящая из 10 уколов с перерывом между нанесениями в 1 с. Первый укол и серию из 10 уколов оценивали по 10-сантиметровой ВАШ. Для расчета феномена взвинчивания использовалась формула отношения интенсивности боли от суммарного нанесения 10 уколов к интенсивности боли от одного укола: Wind-up = ВАШ (серия уколов) / ВАШ (единичный укол).

Результаты нейрофизиологического исследования сопоставляли с данными здоровой группы (контроля), состоящей из 23 человек.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы SPSS 16.0. Достоверность групповых различий для совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. В случае, когда выборки не подчинялись нормальному распределению, а также для анализа качественных параметров применяли U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и точный метод Фишера. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст обследуемых составил  $59 \pm 5$  лет, средняя длительность заболевания –  $9 \pm 6,5$  года, все пациенты имели повышенную массу тела:



Точки проведения альгометрии

индекс массы тела (ИМТ) составил  $34 \text{ кг/м}^2$ ; при рентгенологическом исследовании КС чаще выявлялись II–III стадии по Келлгрону–Лоуренсу, а средняя интенсивность боли составляла  $5 \pm 2$  см по ВАШ (табл. 1).

Впоследствии пациенты были разделены на две группы в соответствии с результатами скринингового теста DN4 на невропатическую боль. У 30% больных  $DN4 \geq 4$ , что указывало на наличие невропатического компонента боли у данной группы больных.

Группу больных с  $DN4 \geq 4$  баллов характеризовала более интенсивная боль по ВАШ ( $6,1 \pm 2,2$  см) по сравнению с группой больных, не имевших невропатического компонента, где интенсивность боли составила  $4,7 \pm 1,9$  см ( $p = 0,007$ ). У пациентов с  $DN4 \geq 4$  установлены достоверно более выраженные нарушения функции сустава по WOMAC ( $1186 \pm 409$  мм) по сравнению с больными с  $DN4 < 4$  ( $955 \pm 435$  мм;  $p = 0,028$ ). Наличие невропатического компонента боли коррелировало с более высоким уровнем тревоги –  $10 \pm 3,2$  ( $p = 0,038$ ). У пациентов с наличием признаков невропатической

боли отмечалась тенденция к более низкому уровню качества жизни ( $0,35 \pm 0,27$ ) по сравнению со второй группой ( $0,46 \pm 0,25$ ;  $p = 0,068$ ; табл. 2).

Больные с  $DN4 \geq 4$  имели в основном II (56,2%) и III (31,2%) стадии ОА по Келлгрону–Лоуренсу, в то время как у второй группы больных преимущественно диагностировалась II стадия (83,8%), и значительно меньшее число пациентов (16,2%) имели III стадию ( $p = 0,038$ ). При УЗИ КС значимых различий по количеству жидкости в суставе (32,6% против 50%;  $p = 0,185$ ), наличию остеофитов (88,4% против 90,0%;  $p = 0,847$ ) и теносиновита (86% против 80%;  $p = 0,541$ ) выявлено не было. Однако достоверно чаще у пациентов с  $DN4 < 4$  отмечалось утолщение синовиальной оболочки – в 72,1% случаев ( $p = 0,038$ ), – возможно, связанное с воспалительным процессом в синовии.

Наличие признаков невропатической боли определяло статистически достоверное преобладание таких ощу-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ОА КС ( $n = 80$ )

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$59 \pm 5$
Длительность заболевания, мес, $M \pm \delta$	$110 \pm 78$
ИМТ, $\text{кг/м}^2$ , $M \pm \delta$	$34 \pm 7$
Рентгенологическая стадия по Келлгрону–Лоуренсу, %:	
I	3,7
II	75,9
III	18,5
IV	1,9
Интенсивность боли по ВАШ, см, $M \pm \delta$	$5 \pm 2$

ний, как «пощипывание» и «ползание мурашек» (58,3% против 9,19%;  $p=0,000$ ), «электрического тока» (87,6% против 43,6%;  $p=0,000$ ), наличие зуда в области испытываемой боли (25% против 5,5%;  $p=0,012$ ), усиление боли при проведении кисточкой (аллодиния; 37,5% против 9,1%;  $p=0,002$ ).

Неврологическое обследование не выявило поражения соматосенсорной нервной системы в обеих группах: у пациентов не было снижения глубокой и поверхностной чувствительности, рефлекторных нарушений. Однако при исследовании чувствительной сферы была обнаружена гипералгезия (повышенная чувствительность к болевому раздражителю) у 60% пациентов с ОА. При этом в целом гипералгезия чаще встречалась у пациентов с наличием невропатического компонента – в 76,2% случаев по сравнению с 51,3% ( $p=0,055$ ). Гипералгезия подразделялась на первичную, с наличием повышенной чувствительности к боли в области пораженного сустава, и вторичную, с наличием повышенной чувствительности в отдаленной от пораженного сустава области: голени, а в ряде случаев – и бедре. Для группы пациентов, имеющих невропатический компонент боли, было более характерно наличие вторичной гипералгезии (71,4% против 47,7%;  $p=0,068$ ), которая может быть расценена как клинический признак центральной сенситизации (гипервозбудимости центральных болевых нейронов; табл. 3).

Для объективной оценки состояния болевых систем у пациентов с ОА КС мы использовали альгометрию. Было выявлено снижение порогов боли у всех больных ОА по сравнению со здоровыми. Обращало на себя внимание снижение порога боли не только в области пораженного сустава, но и в отдаленной контрольной точке (точка №6; табл. 4)

Полученные нами данные продемонстрировали, что хроническая боль при ОА КС – это результат комплексного взаимодействия различных механизмов. У 30% исследуемых выявляются признаки невропатической боли по опроснику DN4.

Для невропатической боли характерно наличие жжения, покалывания, зуда, ощущения прохождения электрического тока, тепла или холода, а также онемения, пощипывания и повышенной чувствительности к холоду, теплу, а также такие провоцируемые ощущения, как гиперпатия (повышенная чувствительность к легкому прикосновению, давлению), гипералгезия (сниженный болевой порог) или аллодиния (появление боли в ответ на неболевой раздражитель). На основании приведенных выше описательных характеристик боли разработаны специальные опросники, которые позволяют обнаружить невропатический компонент боли.

В настоящий момент существуют единичные исследования, посвященные проблеме боли при ОА. В исследовании J.R. Hochman и соавт. [10] при помощи типичных

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с  $DN4 \geq 4$  и  $DN4 < 4$ ,  $M \pm \delta$

Параметры	DN4 $\geq 4$ (n=25)	DN4 < 4 (n=55)	p
Возраст, годы	58 $\pm$ 4,7	59 $\pm$ 5,5	0,339
Длительность заболевания, мес	109 $\pm$ 83	104 $\pm$ 61	0,774
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,83 $\pm$ 6,6	33,67 $\pm$ 6,7	0,627
Интенсивность боли по ВАШ, см	6,1 $\pm$ 2,2	4,7 $\pm$ 1,9	0,007
WOMAC, мм	1186 $\pm$ 409	955 $\pm$ 435	0,028
EQ5D	0,35 $\pm$ 0,27	0,46 $\pm$ 0,25	0,068
PainDETECT, баллы	17,8 $\pm$ 5,3	11,7 $\pm$ 6,3	0,000
Тревога (HADS), баллы	10 $\pm$ 3,2	8,2 $\pm$ 4	0,038

Таблица 3. Представленность чувствительных нарушений у пациентов с ОА, %

Нарушение чувствительности	DN4 $\geq 4$	DN4 < 4	p
Наличие гипералгезии	76,2	51,3	0,055
Первичная гипералгезия	4,8	10,3	0,444
Вторичная гипералгезия	71,4	47,7	0,068
Первичная+вторичная гипералгезия	33,3	17,9	0,179
Аллодиния	25,0	18,9	0,539

транскрипторов невропатической боли у 34% больных были обнаружены невропатические характеристики – жжение, покалывание, пощипывание, онемение. Эту группу больных отличали более молодой возраст, более выраженная интенсивность боли, более низкая функциональная активность и более продолжительное течение ОА. В нашем исследовании различий по возрасту и длительности течения не удалось получить, в то же время наличие невропатических характеристик, как и в работе J.R. Hochman и соавт., коррелировало с интенсивностью боли по ВАШ, индексом WOMAC, уровнем тревоги, что свидетельствует о несомненном участии неврогенных механизмов, наряду с ноцицептивными, в патогенезе болевого синдрома при ОА.

Однако для клинической диагностики невропатической боли обязательно наличие поражения соматосенсорной нервной системы, выявляемого при клиническом и инструментальном исследовании. Отсутствие в нашем ис-

Таблица 4. Показатели порогов боли на давление

Точка №	Группа контроля (n=23)	Группа с ОА (n=46)
1	15 $\pm$ 5	7 $\pm$ 3
2	14,9 $\pm$ 4,5	8,4 $\pm$ 4,4
3	16 $\pm$ 5	7,8 $\pm$ 3,4
4	11,3 $\pm$ 5	4,6 $\pm$ 2,2
5	10,7 $\pm$ 4,8	4,4 $\pm$ 2,1
6	15,2 $\pm$ 5	7,4 $\pm$ 3,6

Примечание. Во всех случаях  $p=0,000$ .

следования и в описанных выше исследованиях поражения соматосенсорной нервной системы не может в полной мере уложиться в понятие невропатической боли в соответствии с имеющейся классификацией [2].

Можно предполагать, что в формировании хронической боли у 1/3 больных с ОА участвуют два патогенетических механизма: ноцицептивный и дисфункциональный. Выявленные нами и другими исследователями чувствительные феномены, характерные для невропатической боли, являются следствием вовлечения в патологический процесс ЦНС, а именно – дисфункции центральных болевых систем.

Дисфункциональная боль характеризуется отсутствием неврологического дефицита или тканевых нарушений, ее возникновение связывают с различными нейробиологическими изменениями в ЦНС. Лишь недавно появились немногочисленные исследования, посвященные изучению дисфункциональной боли у пациентов с ОА. Для определения состояния нервной системы в исследовании М. Иматага и соавт. [12] оценивались пороги боли в ответ на давление в нижней конечности в различных структурах – мышцах, связках, сухожилиях и коже. В результате исследования у всех больных с ОА отмечались достоверно более низкие пороги боли на давление. Низкие пороги боли на давление коррелировали с высокой интенсивностью боли, низким качеством жизни, низкой функциональной активностью и нетрудоспособностью.

В другой работе – L. Arendt-Nielsen и соавт. [6] – производилась оценка центральной сенситизации при помощи измерения порогов боли на давление, как в области сустава, так и в отдаленной точке. Были выявлены достоверно более низкие пороги боли на давление, по сравнению со здоровой группой, и в области сустава, и в отдаленной точке. Показана обратная корреляция между значениями интенсивности боли и средними показателями порогов боли на давление в отдаленной точке.

Наши результаты также указывают на наличие дисфункциональной боли, связанной с перестройками болевой–противоболевой системы на нейробиохимическом уровне, которые приводят к появлению признаков невропатических феноменов. Применяемая алгометрия выявила значительное снижение порога боли как в области КС, так и в отдаленной точке у всех больных ОА (генерализа-

ции гиперестезии). Это свидетельствует о недостаточной активности антиноцицептивной системы и ее роли в поддержании боли в хроническом состоянии.

Наличие центральной сенситизации подтверждается проведенным нами исследованием феномена взвинчивания у пациентов с ОА. С помощью данной методики было выявлено повышение болевой чувствительности на единичный укол и их серию в области пораженного сустава и в отдаленной точке.

До настоящего времени дисфункциональные изменения, в виде центральной сенситизации и ослабления активности антиноцицептивных систем, мало учитывались в поддержании болевого синдрома при ОА. Тем не менее этот механизм является одним из ведущих в формировании хронической боли. О наличии центральной сенситизации свидетельствуют невропатические феномены и гипералгезия вторичного характера, распространяющаяся за область пораженного сустава, феномен взвинчивания; об ослаблении антиноцицептивной системы – снижение порогов. Недавно было доказано, что локальная и распространенная сенситизация коррелирует с интенсивностью продолжающейся боли [11]. Также предполагают, что изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью, могут поддерживать периферическое воспаление, в связи с чем следует уделять внимание основным этапам формирования центральной сенситизации [8].

Участие дисфункциональных механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома может отчасти объяснить субоптимальный контроль боли на фоне применения обезболивающих и противовоспалительных препаратов при ОА, обладающих преимущественно периферическим действием.

По-видимому, для достижения оптимального контроля боли следует выявлять пациентов, у которых в патогенезе хронического болевого синдрома при ОА важную роль играют дисфункциональные механизмы. Для этого можно использовать опросники невропатической боли, например DN4, или исследовать наличие вторичной гипералгезии с помощью простой иглы. У пациентов с дисфункциональной болью рациональная медикаментозная терапия ОА, помимо НПВП, должна включать препараты центрального действия – антидепрессанты и антиконвульсанты.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва: ФГБУ НИИР РАМН им В.А. Насоновой; 2011.
2. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004.
3. Ревматология. 2-е изд. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва; 2010. С. 326.
4. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. и др. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;3:45–9.
5. Altman R.D., Abramson S., Caplan A.I. Management of osteoarthritis. Knee pain: The state of the science. Medical Education resources. Ins June 2006.
6. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. Sensitisation in patient with knee osteoarthritis. Pain. 2010;149:573–81.
7. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Epidemiology of chronic pain in Europe. Eur J Pain. 2005; [Epub ahead of print].
8. Dray A., Read S.J. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. Arthritis Res Ther. 2007;9(3):212.
9. Enohumah K.O., Imarengiaye C.O. Pain in osteoarthritis. Afr J Biomed Res. 2008;11:119–28
10. Hochman J.R., French M.R., Bermingham S.L. The nerve of osteoarthritis pain. Arthritis Care Res. 2010 July 7;62:1019–23.
11. Im H.-J., Kim J., Li X., Kotwal N. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. Arthritis Rheum. 2010 October;62(10):2995–3005.
12. Imamura M., Tomikawa Imamura S., Kaziyama H.H.S. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: A controlled Analysis. Arthritis Rheum. 2008 October 15;59:1424–31.
13. Lim A.Y.N., Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? Rheumatic Dis. 2011;14:136–44
14. Sofat N., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. Rheumatology. 2011;50(12):2157–65.
15. Wyld V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. Pain. 2011;152:566–72

# ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Боброва О.П.<sup>1,2</sup>, Петрова М.М.<sup>2</sup>, Модестов А.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

С целью изучения фармакоэпидемиологии лекарственной терапии хронического болевого синдрома (ХБС) у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями и проживающих на территории Красноярского края, проведен экспертный анализ 2000 выписных/посмертных эпикризов. В большинстве случаев показано соответствие анальгетической терапии ХБС у пациентов онкологического профиля современным рекомендациям. Выявленные недостатки фармакотерапии ХБС требуют проведения стратегических и организационно-методических мероприятий в каждой медицинской организации.

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, злокачественные новообразования, анальгетическая терапия.

**Контакты:** Ольга Петровна Боброва; [bop\\_351971@mail.ru](mailto:bop_351971@mail.ru)

**Для ссылки:** Боброва О.П., Петрова М.М., Модестов А.А. Фармакоэпидемиологические особенности лекарственной терапии хронического болевого синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями. Российский журнал боли. 2014;(3-4):25-28.

## Pharmacoepidemiological features of drug therapy for chronic pain syndrome associated with malignant neoplasms

Bobrova O.P.<sup>1,2</sup>, Petrova M.M.<sup>2</sup>, Modestov A.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

An expert analysis of 2000 discharge/postmortem epicrisis was carried out to study the pharmacoepidemiology of drug therapy for chronic pain syndrome (CPS) in patients with malignant neoplasms who lived in the Krasnoyarsk Region. Most cases showed the compliance of analgesic therapy for chronic pain syndrome in cancer patients with the current guidelines. The found shortcomings of pharmacotherapy for chronic pain syndrome require strategic, organizational, and methodical measures in each health care facility.

**Key words:** chronic pain syndrome, malignant neoplasms, analgesic therapy.

**Contact:** Olga Petrovna Bobrova; [bop\\_351971@mail.ru](mailto:bop_351971@mail.ru)

**For reference:** Bobrova O.P., Petrova M.M., Modestov A.A. Pharmacoepidemiological features of drug therapy for chronic pain syndrome associated with malignant neoplasms. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3-4):25-28.

Хронический болевой синдром (ХБС) в онкологии остается одной из самых труднорешаемых проблем на современном этапе развития медицины и представляет собой комплексную психофизиологическую реакцию организма в ответ на длительное и частое болевое раздражение онкологического генеза [3, 8, 10]. Несмотря на огромное разнообразие лекарственных препаратов и существующих рекомендаций [11, 13], анальгетическая терапия ХБС остается социальной проблемой для государства в целом и для каждого больного со злокачественным новообразованием (ЗНО) в отдельности, так как широко применяемая фармакотерапия на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения в 15–20% случаев не дает желаемых результатов. Проведение фармакоэпидемиологических исследований используемого лечения ХБС представляется актуальным для выявления и устранения причин неэффективной фармакотерапии [12].

**Цель исследования** – изучение соответствия фармакоэпидемиологии лечения ХБС у больных, страдающих ЗНО, современным рекомендациям на региональном уровне.

**Материал и методы.** В рамках исследования проведен ретроспективный анализ назначений лекарственных средств (ЛС) с обезболивающей целью пациентам, имеющим ЗНО различной локализации. Проанализировано 1015 (51%) эпикризов больных, находящихся на диспансерном учете в краевых медицинских организациях (МО) и 985 (49%) эпикризов больных – в городских МО соответственно, получающих терапию ХБС на момент 2013 г. в межрайонных центрах Красноярского края на отдаленных территориях и в амбулаторно-поликлинических условиях г. Красноярска по месту жительства. Отбор эпикризов для проведения анализа проводился случайным способом. Среди всех пациентов онкологического профиля 45% составляли мужчины и 55% – женщины. Средний возраст пациентов – жителей края составил 51,14±9,79 года, пациентов – жителей города – 51,12±9,83 года соответственно при отсутствии статистически достоверной разницы ( $p>0,05$ ). Согласно классификации TNM у 25% больных диагностирована I стадия процесса, у 10% – II, у 45% – III и у 20% – IV. ХБС зафиксирован в медицинской документации у 1294 пациентов, что составило 64,7%. Слабый ХБС – I балл по шкале вербальных оценок (ШВО) и 30 мм по 100-

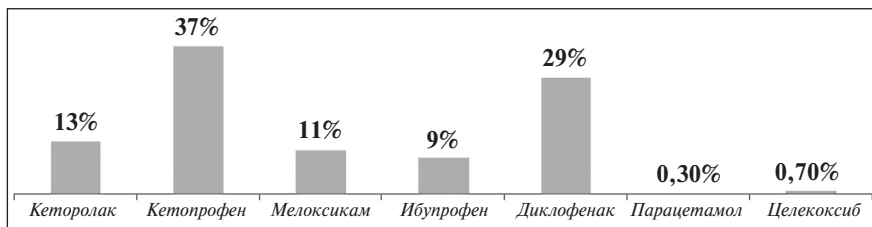


Рис. 1. Структура назначения НПВП для лечения ХБС

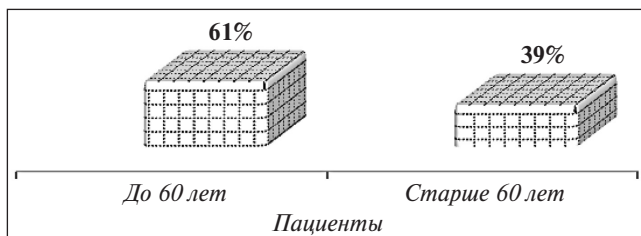


Рис. 2. Возрастная структура пациентов, страдающих ЗНО

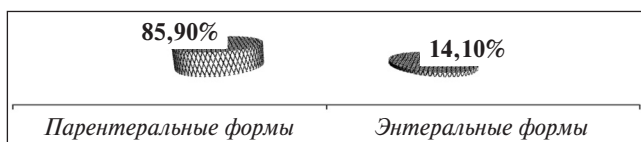


Рис. 3. Структура используемых форм выпуска НПВП

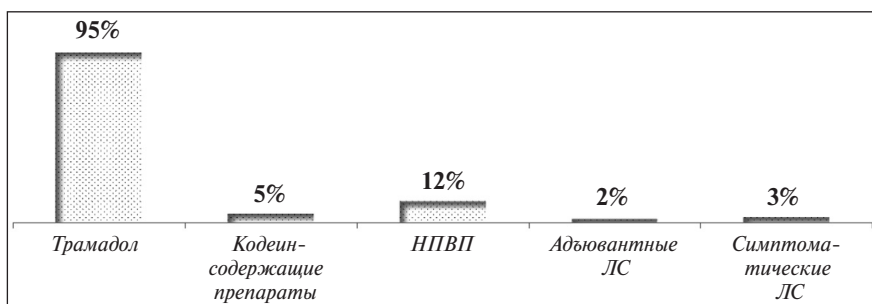


Рис. 4. Частота назначения анальгетиков на 2-й ступени ХБС

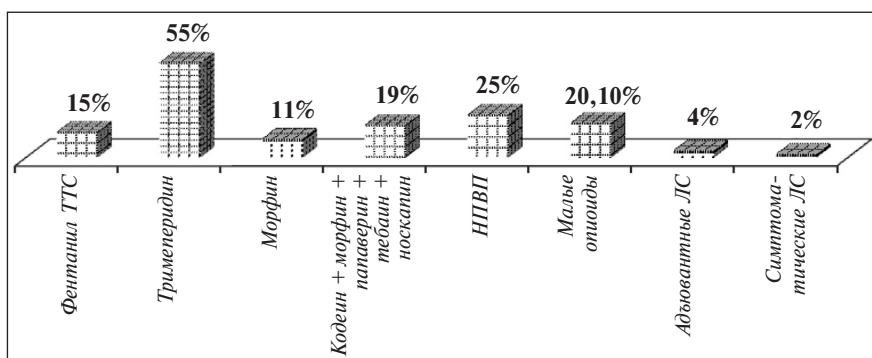


Рис. 5. Частота назначения анальгетиков на 3-й ступени ХБС

миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – диагностирован у 114 (5,7%) больных, умеренный – 2 балла по ШВО и 50 мм по ВАШ – у 331 (16,55%) больного, сильный – 3 балла по ШВО, более 50 мм и менее 90 мм по ВАШ – у 760 (38%) больных, очень сильный – 4 балла по ШВО и более 90 мм по ВАШ – у 89 (4,45%) больных.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Описатель-

ная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова–Смирнова) была представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения; описательная статистика качественных признаков – в виде абсолютных и относительных (в процентах) частот. При нормальном распределении

первичных данных для оценки статистической значимости разности средних значений в двух выборках применяли t-критерий Стьюдента. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий Фишера. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди ЛС, применяемых на всех ступенях лечения ХБС на территории Красноярского края, были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что соответствует современным рекомендациям [1, 2, 4, 7]. Частота назначения НПВП представлена на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что самыми часто назначаемыми НПВП были кетопрофен, диклофенак и кеторолак. Наименьшая частота назначения характерна для целекоксиба и парацетамола, что объясняется финансовыми показателями специфического блокатора циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и низкой частотой встречаемости монокомпонентной невоспалительной боли, определяющей показания к использованию парацетамола.

Кеторолак – НПВП, который не рекомендован для лечения ХБС из-за ограниченных сроков применения (длительность лечения не должна превышать 5 дней) [5]. Анализ практической действительности показал, что кеторолак применялся длительно (>1 мес) с превышением высшей суточной дозы в 0,5% случаев. Известно, что НПВП не должны комбинироваться между собой из-за опасности потенцирования нежелательных фармакодинамических эффектов [5, 7]. Однако 0,25% больных в действительности получали комбинации трех, четырех НПВП одновременно, что является небезопасным для пациентов. Дозовый режим НПВП соответствовал рекомендованному, и только в 0,9% случаев зафиксировано превышение высших суточных доз из-за отсутствия эффекта проводимой терапии. Все перечисленное необходимо принимать во внимание с учетом выявленной доли лиц пожилого и старческого возраста среди больных онкологического профиля (рис. 2).

По результатам анализа лица пожилого возраста составили 30%, лица старческого возраста – 9%, что предопределяет особый подход при выборе фармакотерапии анальгетических ЛС, имеющих неблагоприятные фармакодинамические эффекты (НПВП, опиоидные анальгети-

ки) в условиях возрастных морфофункциональных изменений органов и систем и наличия множественной коморбидной патологии. Приоритетными формами выпуска при назначении НПВП стали парентеральные формы, что демонстрирует рис. 3.

В целом частота использования НПВП у больных онкологического профиля со слабым ХБС составила в 2013 г. 95%, адьювантные и симптоматические ЛС данным пациентам не назначались. Структура назначения анальгетиков, применяемых для лечения ХБС умеренной степени интенсивности (2 балла по ШВО, не более 50 мм по ВАШ), представлена на рис. 4, из которого видно, что лидирующие позиции по частоте назначения занимает мягкий опиоид с отсутствием наркотического потенциала трамадол, имеющий также преимущества при морфофункциональных изменениях главных органов элиминации лекарственных средств. Комбинированные кодеинсодержащие препараты имели значительно меньшую частоту назначения из-за различий профиля безопасности в сравнении с трамадолом, фармакокинетических особенностей метаболизма кодеинсодержащих препаратов, а также необходимости комбинированного применения последних с НПВП за счет низкого содержания в них кодеина [9, 13].

Низкая частота применения НПВП, адьювантных ЛС свидетельствует о превалировании монотерапии над комбинированным лечением, что является нецелесообразным с точки зрения существующих рекомендаций и имеющихся знаний об онкологической боли [6, 8, 9]. Назначение симптоматических средств у 3% пациентов было обусловлено, как правило, коррекцией нежелательных гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне назначения кодеинсодержащих препаратов. Приоритетными ЛС для купирования сильного ХБС (3 балла по ШВО и более 50 мм по ВАШ) в порядке убывания стали следующие наркотические средства: тримеперидин → [кодеин+морфин+папаверин+тебаин+носкапин] → фентанил ТТС → морфин (рис. 5).

Необходимо учитывать, что применение тримеперидина при ХБС может обеспечивать нейротоксические эффекты за счет метаболита нормеперидина, это ограничивает длительность назначения данного препарата. Высокая частота назначения тримеперидина в районах Красноярского края может объясняться организационными, методическими и территориальными особенностями, а также финансо-

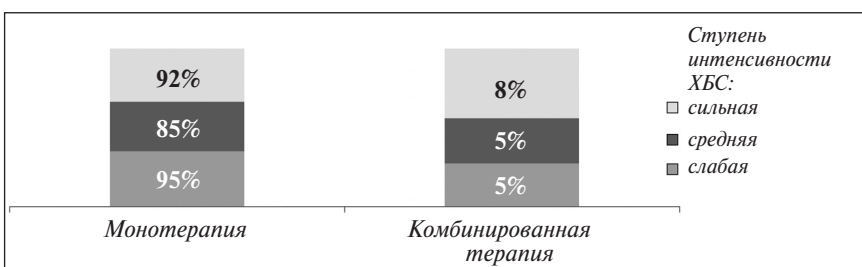


Рис. 6. Частота моно- или комбинированной анальгетической терапии при ХБС

Таблица 1. Территориальная частота применения анальгетических ЛС при ХБС, %

Группы ЛС	Край	Город	p
НПВП	17	17	1,000
Мягкие опиоиды	23	27	>0,05
Сильные опиоиды	55	50	>0,05
Адьювантные ЛС	3	4	0,05
Симптоматические ЛС	2	2	1,000
Итого	100	100	

Таблица 2. Сравнительная территориальная структура интенсивности ХБС, n (%)

Интенсивность ХБС	Краевые МО	Городские МО	p
Слабый	103 (16)	125 (20)	>0,05
Средний	175 (27)	170 (27)	>0,05
Сильный	240 (36)	195 (31)	<0,05
Очень сильный	142 (21)	144 (22)	>0,05
Итого	660 (100)	634 (100)	>0,05

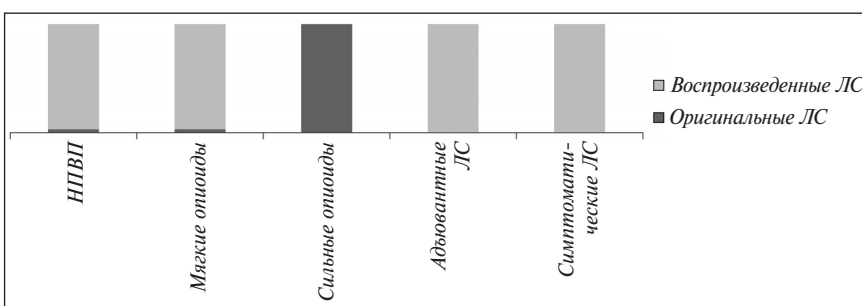


Рис. 7. Доля оригинальных и воспроизведенных ЛС в структуре анальгетической терапии;  $p < 0,001$

выми характеристиками ЛС. Обращает на себя внимание низкая частота применения трансдермальных систем (фентанил ТТС), что значимо не отличается от общероссийских показателей [3]. Необходимо отметить, что частота назначения фентанила ТТС статистически значимо различалась ( $p < 0,05$ ) между городскими (9%) и краевыми (6%) МО, что объясняется территориальной отдаленностью. Низкая частота назначения НПВП, адьювантной терапии также свидетельствует о преобладании монотерапии над комбиниро-

ванной терапией. Значительная частота применения мягкого опиоида трамадола у пациентов с сильным болевым синдромом свидетельствует об использовании этого препарата для купирования прорывной боли (8%), которая, в свою очередь, возникает из-за недостаточной эффективности проводимой анальгетической терапии в моноварианте и с отсутствием почасового назначения анальгетиков. В 12% случаев тримеперидин назначался в комбинации с трамадолом для проведения базисного обезболивания, что противоречит основному принципу анальгетической терапии — ступенчатости, обозначающей последовательное расширение объема фармакотерапии при усилении степени интенсивности болевого синдрома [11]. Данный постулат на практике должен реализовываться путем добавления новых препаратов к препаратам предыдущей ступени, за исключением опиоидов (мягкие заменяются на сильные), учитывая точки приложения анальгетиков и низкий анальгетический потенциал трамадола при сильной боли. Известно, что ХБС у онкобольных имеет многокомпонентный характер, что предопределяет одновременное применение адъювантной и симптоматической терапии [2, 13] на любой ступени интенсивности ХБС, придавая комплексный характер проводимой терапии. На рис. 6 представлена частота назначения монотерапии и комбинированного лечения на различных ступенях интенсивности ХБС.

Диазепам, прегабалин, amitриптилин — самые частые адъюванты, применяемые у больных онкологического профиля на территории Красноярского края. Необходимо отметить, что частота использования адъювантной терапии остается очень низкой (не более 3–4%), что идет вразрез с принципами фармакотерапии ХБС. Частота симптоматической терапии также ничтожно мала и не превышает 2%. Низкая частота адъювантной и симптоматической терапии объясняется дефектами оформления записей в выписных/посмертных эпикризах, учитывая клиническую эффективность проводимой терапии. Принимая во внимание вышеуказанные данные, проведен сравнительный территориальный анализ назначения анальгетических лекарственных средств (табл. 1).

Отсутствие статистически достоверной разницы в частоте назначения анальгетической терапии в городе и крае свидетельствует об отсутствии различий лекарственного подхода у онкологических пациентов, страдающих ХБС. Учитывая, что «краевые» пациенты с сильным ХБС преобладали над «городскими» со статистически достоверной разницей (табл. 2), и принимая во внимание отсутствие статистических различий в частоте применения сильных опиоидов, нельзя исключать отсутствие назначений наркотических анальгетиков при наличии показаний к последним у жителей районов края.

Результаты частоты назначения оригинальных и дженерических препаратов представлены на рис. 7.

Таким образом, самыми потребляемыми ЛС для терапии ХБС были дженерические аналоги, что объясняется получением данных ЛС в рамках льготного лекарственного обеспечения. Оценка эффективности лечения ХБС в выписных эпикризах проводилась с использованием словесных характеристик: «терапия эффективна», «адекватная терапия» либо «терапия не эффективна» без указания динамического изменения степени интенсивности болевого синдрома по шкалам боли в 85% случаев, что не позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения.

**Заключение.** Реальная практика показала, что в целом лечение ХБС у онкобольных на территории Красноярского края соответствует современным рекомендациям, но также и обозначила проблемные моменты в назначении анальгетической терапии. Отсутствие ступенчатости, преобладание монотерапии и лекарственные взаимодействия — вопросы, на которые необходимо обратить внимание при проведении фармакотерапии ХБС у онкобольных. Для решения вышеуказанных проблем необходимо проведение организационно-методических мероприятий на уровне каждой медицинской организации. Соблюдение принципа ААПП (Аналгезия, Активность, контроль нежелательных Побочных эффектов, Приверженность лечению) должно лечь в основу выбора анальгетической терапии ХБС у онкобольных в современных условиях.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абузарова Г.Р., Галлингер Э.Ю., Пчелинцев М.В. Алгоритм фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологической клинике. Врач. 2011;6:55–7.
2. Абузарова Г.Р., Пчелинцев М.В., Галлингер Э.Ю. Хронический болевой синдром в онкологической практике. Медицинская сестра. 2011;6(4):17–20.
3. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Нигматулина З.Ш., Кузнецов С.В. Доступность наркотических анальгетиков для терапии болевого синдрома в онкологии. Российский журнал боли. 2013;3:48–54.
4. Брюзгин В.В. Современные аспекты лечения хронической боли у онкологических больных. Тюменский медицинский журнал. 2009;3–4:90–3.
5. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата кеторолак.

[Электронный ресурс]. <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 16 августа 2014 г.).

6. Зотов П.Б. Некоторые медицинские и правовые аспекты лечения хронической боли при злокачественных новообразованиях. Тюменский медицинский журнал. 2010;3–4:53–5.
7. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. С. 40–1.
8. Кардашова Ю.В., Коломиец С.А., Потапкина Е.В. Хронический болевой синдром у онкологических пациентов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2011;5(68):57–60.
9. Машфорт М.Л., Купер М.Г., Кохен М.Л. и др. Боль и аналгезия:

Справочник практикующего врача. Пер. с англ. Под ред. А.Н. Редькина. Москва: Литтерра; 2004.488 с.

10. Новиков Г.А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.242 с.
11. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. Москва:ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России»; 2011.67 с.
12. Петров В.И. Прикладная фармакоэпидемиология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 384 с.
13. Цегла Т., Готтшальк А. Лечение боли. Пер. с нем. Под общ. ред. А.Н. Баринаева. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 376 с.

# КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКИМ И УМЕРЕННЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИЗ-ЗА БОЛИ В ШЕЕ

Бахтадзе М.А.<sup>1,2</sup>, Болотов Д.А.<sup>1,2</sup>, Кузьминов К.О.<sup>1,2</sup>, Захарова О.Б.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Центр мануальной терапии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>3</sup>Городская клиническая больница №23 им. Медсантруд, Москва, Россия

*Боль в шее, широко распространенную в популяции и ограничивающую жизнедеятельность, лечат врачи разных специальностей. В большинстве случаев необходимо консервативное лечение — фармакотерапия, мануальная терапия, физиотерапия, лечебная физкультура. Хирургия требуется реже, в основном — при специфической боли в шее, обусловленной серьезными изменениями структуры позвоночника и окружающих его тканей. Лечение не может быть шаблонным; оно зависит от степени ограничения жизнедеятельности и от клинической картины, которая меняется от случая к случаю. Чтобы оценить степень ограничения жизнедеятельности и составить более полное представление о клинической картине, мы применили шкалу NDI-RU и опросник SF-MPQ-2. В итоге мы не только достигли поставленной цели, но и получили лучшее представление о том, как оптимизировать лечение.*

**Ключевые слова:** боль в шее, головная боль, мигрень, ограничение жизнедеятельности.

**Контакты:** Максим Альбертович Бахтадзе; [bmaksb@gmail.com](mailto:bmaksb@gmail.com)

**Для ссылки:** Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О., Захарова О.Б. Клинические различия между группами пациентов с легким и умеренным ограничением жизнедеятельности из-за боли в шее. *Российский журнал боли.* 2014;(3-4):29-33.

## *Clinical difference between groups of patients with mild and moderate disability due to neck pain*

*Bakhtadze M.A.<sup>1,2</sup>, Bolotov D.A.<sup>1,2</sup>, Kuzminov K.O.<sup>1,2</sup>, Zakharova O.B.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Center for Manual Therapy, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Medsantrud City Clinical Hospital Twenty-Three, Moscow, Russia.

*Neck pain that is common in the general population and restricts daily activity is treated by physicians of different specialties. In most cases, conservative treatment, such as pharmacotherapy, manual therapy, physiotherapy, and exercise therapy, is needed. Surgery is more rarely required, mainly in specific neck pain caused by serious structural changes in the vertebral column and its adjacent tissues. The treatment may not be one-size-fits-all; it depends on the degree of disability and clinical presentation that varies from case to case. A Russian language version of the Neck Disability Index (NDI-RU) and the second variant of the Short Form of McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) were used to estimate the degree of disability and to gain a fuller comprehension of the clinical picture of the disease. As a result, the goal set was not only be attained, but a better insight into the way to optimize treatment was also gained.*

**Key words:** neck pain, headache, migraine, disability.

**Contact:** Maksim Albertovich Bakhtadze; [bmaksb@gmail.com](mailto:bmaksb@gmail.com)

**For reference:** Bakhtadze M.A., Bolotov D.A., Kuzminov K.O., Zakharova O.B. Clinical difference between groups of patients with mild and moderate disability due to neck pain. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2014;(3-4):29-33.

Боль в шее широко распространена в популяции. Преобладает неспецифическая боль в шее, дискогенная радикулопатия встречается гораздо реже [23]. В начале заболевания пациенты, как правило, обращаются к врачам общей практики. Те, в свою очередь, дают соответствующие рекомендации, назначают медикаментозное лечение, а в случае необходимости направляют больных к специалистам — неврологам, физиотерапевтам, врачам лечебной физкультуры, мануальным терапевтам. Это обычная практика, принятая в большинстве стран мира [21, 31, 34, 35].

Тактика лечения боли в шее зависит от результатов обследования и клинической картины [5, 8, 9, 16], которая может различаться у разных пациентов и меняться у одного и того же пациента в разные периоды времени. Прояснить клиническую картину помогают опросники и шкалы, одна из которых — *Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее* — рекомендована группой экспертов по боли в шее и адаптирована нами специально для этой цели [1, 24].

Чтобы правильно интерпретировать данные, полученные при использовании опросников и шкал, был предложен

термин «минимальные клинически значимые различия» (МКР), измеряемые в баллах [26]. Например, до лечения и в процессе терапии пациенту предлагают заполнить опросник, снабженный специальной шкалой для оценки самочувствия. Если лечение эффективно, то число баллов по шкале заметно изменится, если нет — останется прежним или изменится незначительно. По определению R. Jaeschke, МКР — это число баллов, позволяющее утверждать, что состояние пациента на самом деле улучшилось [26].

Позднее, для большей точности, *изменение* в состоянии *одного и того же* пациента, измеряемое в баллах, было предложено определять как минимально значимое клиническое изменение. А для оценки *различий* в состоянии *разных* пациентов существует термин «минимально значимые клинические различия» [32]. Выявление этих различий улучшает диагностику и лечение, что в итоге положительно сказывается на самочувствии пациентов. В нашей работе мы используем термин «минимально значимые клинические различия» для выявления различий в состоянии разных пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика выборки, состоящей из двух групп пациентов ( $n=284$ )

Показатель	Ограничение жизнедеятельности		t	p
	легкое (1-я группа; $n=131$ )	умеренное (2-я группа; $n=153$ )		
Пол, n (%): женщины мужчины	88 (67,2) 43 (32,8)	118 (77,1) 35 (22,9)		
Возраст, годы	37,2±10,7	40±11	-2,2	0,03
Ограничение жизнедеятельности по NDI-RU, баллы	10,5±2,8	19,3±2,7	-26,9	0,000
Длительность заболевания, годы	6±8	7,6±7,4	-1,8	0,08

Для оригинальной шкалы NDI минимально значимые клинические различия составляют 10,5 балла [32]. Это значит, что группы пациентов с легким (от 5 до 14 баллов) и умеренным (от 15 до 24 баллов) ограничением жизнедеятельности должны различаться клинически. Однако эти различия до настоящего момента не изучены.

**Цель** исследования — оценить клинические различия между группами пациентов с легким и умеренным ограничением жизнедеятельности из-за боли в шее.

**Материал и методы.** Исследование проведено на пациентах, обратившихся в Центр мануальной терапии Департамента здравоохранения г. Москвы по поводу боли в шее. Критерии включения: легкое (5–14 баллов) и умеренное (15–24 балла) ограничение жизнедеятельности из-за боли в шее по шкале NDI-RU. Критерии исключения: боль в шее, не ограничивающая жизнедеятельность (0–4 балла); сильно ограничивающая жизнедеятельность (>25 баллов); боль в шее IV степени (обусловленная специфическим процессом — ревматоидным артритом, опухолью и т. п.).

Неврологический осмотр и мануальную диагностику проводили по общепринятым методикам [7, 13]. Для оценки ограничения жизнедеятельности и разделения выборки на группы использовали *Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее* (NDI-RU) [1].

Границы шеи определили в соответствии с рекомендациями группы экспертов по боли в шее, работавшей в рамках Декады кости и сустава 2000–2010. В нашем исследовании заднюю нижнюю область шеи справа и слева ограничивали линии, проходящие по остям правой и левой лопаток, а посередине — воображаемая горизонтальная линия, проведенная через III грудной позвонок [25]. Это нововведение важно, поскольку в таких границах (учитывая особенности иннервации, биомеханики и т. п.) шея соответствует не анатомической части тела, а функциональной единице. Это, например, позволило включить в границы шеи прикрепляющиеся к акромиальным отросткам лопаток (вне анатомических границ шеи) трапециевидные мышцы, которые в патологических условиях служат источником боли в шее и головной боли.

Интенсивность боли в шее оценивали по 10-балльной числовой графической шкале (ЧГШ), представляющей собой 10-сантиметровую линию, разделенную на 10 равных частей числами от 0 до 10. Пациентам предлагали самостоятельно обвести на шкале число, соответствующее интенсивности их боли. При этом им дали инструкцию, что 0 соответствует отсутствию боли, числа от 1 до 3 — легкой, от 4 до 6 — умеренной, от 7 до 9 — сильной, а 10 — самой сильной боли, какую только можно себе представить. ЧГШ является более чувствительной, чем визуаль-

ная аналоговая шкала или вербальная шкала оценки боли [20].

Все пациенты обращались к врачу не в день возникновения приступа боли, а через несколько дней. Они сообщали, что в день обращения интенсивность боли была меньше, чем в начале болезни. Поэтому мы просили их оценить интенсивность боли не только в день обращения, но и за неделю до посещения врача.

Поскольку многие пациенты с болью в шее страдают головной болью, мы оценивали как интенсивность головной боли (для этого в NDI-RU есть специальный раздел), так и ее тип, руководствуясь второй версией Международной классификации головных болей (МКГБ) [10]<sup>1</sup>.

Описательные характеристики боли (*пульсирующая* при мигрени, *сжимающая* при головной боли напряжения) отмечали по второму варианту короткой формы Опросника боли Университета Мак-Гилла (SF-MPQ-2). (Дело в том, что на сегодняшний день нет адаптированной русскоязычной версии оригинального MPQ [28, 29], а единственный опубликованный в 1986 г. перевод неточен и не обладает свойствами оригинала [6].) В отличие от первого варианта короткой формы опросника [3, 30], второй вариант содержит дескрипторы невропатической боли [27], что крайне важно [4, 5, 15, 17]. Разрешение на использование SF-MPQ-2 было получено нами у правообладателя — Института Mari Research Trust (Лион, Франция).

Для статистической обработки данных применяли пакет программ Statistica 8.0 (Dell StatSoft, Inc., США). Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для 95% и 99% доверительных интервалов. Для оценки корреляции интенсивности боли в шее, измеренной по ЧГШ и NDI-RU, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона  $r$ .

**Результаты и обсуждение.** Общая характеристика выборки, состоящей из двух групп пациентов, представлена в табл. 1.

Женщины преобладали в обеих группах, но в 1-й группе их было на 10% больше. Пациенты 1-й группы были приблизительно на 3 года моложе ( $p<0,05$ ), а длительность их заболевания была примерно на 1,5 года меньше ( $p=0,08$ ).

Интенсивность боли в шее, измеренная у пациентов обеих групп по ЧГШ, представлена в табл. 2.

За период от начала заболевания до момента осмотра интенсивность боли в шее достоверно снизилась у пациентов обеих групп, но была и оставалась явно более высокой у пациентов 2-й группы.

<sup>1</sup>В период проведения исследования вторая версия МКГБ была действующей.

Таблица 2. Интенсивность боли в шее, измеренная у пациентов обеих групп по 10-балльной ЧГШ

Показатель	Ограничение жизнедеятельности		t	p
	легкое (1-я группа)	умеренное (2-я группа)		
Интенсивность боли в шее:				
за неделю до осмотра	3,7±2,3	5,9±2	-8,6	0,000
на момент осмотра	2,8±1,6	4,6±2	-8,3	0,000
t	3,7	5,7		
p	0,000	0,000		

Таблица 3. Оценка ограничения жизнедеятельности пациентов обеих групп по NDI-RU, баллы

Разделы NDI-RU	Ограничение жизнедеятельности		t	Название разделов или доменов МКФ
	легкое (1-я группа)	умеренное (2-я группа)		
Головная боль	2,1±1,2	3±1,1	-6,6*	Сенсорные функции и боль
Интенсивность боли в шее	1,5±0,8	2±0,8	-5,3*	То же
Чтение	1±0,9	2,2±1	-10,6*	Обучение и применение знаний (d1)
Сон	1,2±1	2,2±1,3	-7,2*	Умственные функции
Вождение	1,1±0,8	2,1±0,7	-11,2*	Мобильность (d4)
Работоспособность	1±0,8	2,1±1	-10,1*	Бытовая жизнь (d6), главные сферы жизни (d8)
Отдых, развлечение	0,9±0,6	1,9±1	-10*	Жизнь в сообществах, общественная и гражданская жизнь (d9)
Концентрация	0,8±0,7	1,4±0,9	-6,2*	Обучение и применение знаний (d1)
Поднимание предметов	0,6±0,8	1,4±1	-7,4*	Мобильность (d4)
Самообслуживание	0,4±0,6	1±0,7	-7,7*	Самообслуживание (d5)
Общий балл	10,5±2,8	19,3±2,7		

Примечание. \* – p = 0,000.

Результаты показали умеренную связь ( $r=0,56$  при  $p<0,05$ ) для интенсивности боли в шее, оцененной по ЧГШ и NDI-RU, в 1-й группе и сильную связь ( $r=0,70$  при  $p<0,05$ ) – во 2-й группе. Таким образом, обе шкалы – ЧГШ и NDI-RU – хорошо коррелируют между собой в оценке интенсивности боли в шее.

Оценка ограничения жизнедеятельности пациентов обеих групп представлена в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что жизнедеятельность была ограничена пропорционально интенсивности основных симптомов – боли в шее и головной боли. Вклад головной боли в ограничение жизнедеятельности стал еще более очевидным, когда данные раздела NDI-RU «Головная боль» расположили в отдельной сравнительной таблице (табл. 4).

Из данных табл. 4 ясно, что в группе с легким ограничением жизнедеятельности преобладали пациенты с легкой и умеренной головной болью, а в группе с умеренным ограничением жизнедеятельности – с умеренной и сильной головной болью. Очевидно, что у пациентов обеих групп на ограничение жизнедеятельности помимо основного симптома – боли в шее – влияла и головная боль.

Примерно 30% пациентов 1-й группы и около 60% пациентов 2-й группы жаловались на умеренную и сильную головную боль, соответствующую критериям мигрени в 84,6% случаев в 1-й группе и в 80,6% случаев во 2-й группе [11]. Такой высокий процент мигрени в обеих группах позволил предположить, что на ограничение жизнедеятельности влияла не просто головная боль, а именно мигрень.

Дифференцировать мигрень от цервикогенной головной боли (ЦГБ) помогла не только МКГБ, но и опросник SF-MPQ-2. Для обоих типов головной боли характерна односторонняя локализация, хотя, в отличие от ЦГБ, при мигрени головная боль может переходить и на другую сторону. Пациенты с ЦГБ употребляли дескриптор *ноющая боль*. Страдающие мигренью описывали боль как *пульсирующую, тошнотворную, изнуряющую, ужасную, мучительную*. Однако необходимо заметить, что оба типа головной боли иногда сочетались у одного и того же пациента. Кроме того, у многих пациентов мигрень сочеталась и с эпизодической формой головной боли напряжения (ГБН) [11], выявленной у 66,7% пациентов 1-й группы и 84,6% 2-й группы.

В обеих группах в неврологическом статусе пациентов, страдающих мигренью, часто выявляли ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску–Радовичи (ЛПР). Сила мышечного сокращения в ответ на раздражение кожи тенара была различной – от двух-трех едва заметных, односторонних, быстро истощающихся сокращений подбородочной мышцы до стойкого, выраженного сокращения не только подбородочной мышцы, но и мышцы, опускающей угол рта. (В одном из предыдущих исследований мы уже обсуждали возможные механизмы ЛПР у пациентов с мигренью [2].)

Неврологические симптомы, характерные для дискогенной радикулопатии (положительный симптом Спурлинга, гипестезия, снижение сухожильных рефлексов в зоне иннервации пораженного корешка), были выявлены у 13,5% пациентов 2-й группы. Они жаловались на *резкую*,

Таблица 4. Интенсивность и частота головной боли в обеих группах, n (%)

Головная боль	Ограничение жизнедеятельности	
	легкое (1-я группа)	умеренное (2-я группа)
Не беспокоит	8 (6,1)	5 (3,3)
Легкая, беспокоит редко	36 (27,5)	7 (4,6)
Умеренная, беспокоит редко	43 (32,8)	43 (28,1)
Умеренная, беспокоит часто	23 (17,6)	37 (24,2)
Сильная, беспокоит часто	17 (13)	55 (35,9)
Постоянная	4 (3)	6 (3,9)
Всего	131 (100)	153 (100)

тянущую, ноющую, стреляющую, пронзающую боль в шее, иррадирующую в руку, плечо, лопатку, кисть. У некоторых из них боль в шее сочеталась с не имеющим отношения к патологии сердца ощущением жжения в грудном отделе позвоночника и в области лопаток. Также этих пациентов беспокоило онемение, покалывание, как иголками, в руке или кисти – ощущения, свойственные невропатической боли. В 1-й группе пациентов с радикулопатией не было.

Артериальное давление (АД) было нормальным у 119 (91%) пациентов 1-й группы. У четверых (3%) имела место артериальная гипотензия (АД 90/60), у четверых (3%) наблюдались перепады АД от 100/65 до 135/90, еще четверо (3%) страдали артериальной гипертензией 1-й или 2-й степени. Во 2-й группе АД было нормальным только у 96 (62,7 %) пациентов. Артериальная гипотензия имела место у 18 (11,8 %); нестабильное АД – у 12 (7,8%); артериальная гипертензия 1-й или 2-й степени – у 27 (17,7%). Таким образом, во 2-й группе пациентов с нормальным АД было явно меньше.

При мануальной диагностике выявлены межпозвоночные и реберно-позвоночные суставы, подвижность которых была существенно ограничена, а окружающие их мягкие ткани были плотными на ощупь и резко болезненными. При этом пальпация провоцировала не только локальную, но и отдаленную боль – иррадирующую вверх, в голову, и/или вниз – в плечо, лопатку, кисть руки. В большинстве случаев мягкие ткани этих суставов являлись источниками боли в шее и триггерами головной боли. Данные мануальной диагностики представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, число межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов, являющихся источниками боли в шее и триггерами головной боли, было достоверно больше во 2-й группе (p=0,000).

Представленная в статье выборка, состоящая из 284 трудоспособных пациентов среднего возраста, преимуще-

ственно женщин, отражает состав пациентов с болью в шее в общей популяции [23].

В соответствии с целью исследования мы выявили и описали клинические различия между группами пациентов с легким и умеренным ограничением жизнедеятельности из-за боли в шее. Этим различий было несколько.

Во-первых, мы выяснили, что интенсивность боли в шее, мотивирующей пациентов обратиться к врачу, в течение нескольких дней обычно снижается, но не полностью, и остается более высокой в группе с умеренным ограничением жизнедеятельности.

Во-вторых, несмотря на то что шкала NDI-RU называется «Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее», разработчики включили в нее два симптома, влияющих на жизнедеятельность, – боль в шее и головную боль. Наше исследование подтвердило данные о том, что оба этих симптома, часто сочетающихся у одного и того же пациента, ограничивают жизнедеятельность пропорционально своей интенсивности – в группе с большим ограничением жизнедеятельности интенсивность этих симптомов оказалась больше.

В-третьих, наше исследование подтверждает роль ГБН и мигрени в ограничении жизнедеятельности – в группе с большим ограничением жизнедеятельности пациентов, страдающих ГБН и мигренью, было существенно больше (пациентов, испытывающих сильные приступы мигрени, – в 2 раза больше).

В-четвертых, среднее число межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов, являющихся источниками боли в шее и триггерами головной боли, было достоверно больше в группе с большим ограничением жизнедеятельности, что подтверждает роль этих суставов в патогенезе боли в шее и головной боли [19].

В-пятых, в группе с умеренным ограничением жизнедеятельности было существенно меньше пациентов с нормальным АД, чем в группе с легким ограничением. Возможно, хроническая боль в шее служит одним из факторов, способствующих повышению тонуса симпатической нервной системы, что, в свою очередь, влечет за собой повышение АД.

И наконец, в группе с умеренным ограничением жизнедеятельности было выявлено 13,5% пациентов с дискогенной радикулопатией; в группе с легким ограничением жизнедеятельности таких пациентов не было. По данным литературы, дискогенная радикулопатия распространена в популяции реже, чем неспецифическая боль в шее. Однако по результатам нашего исследования уместно

Таблица 5. Данные мануальной диагностики в обеих группах: число суставов – источников боли в шее и триггеров головной боли

Отделы позвоночника	Ограничение жизнедеятельности		t	p
	легкое (1-я группа)	умеренное (2-я группа)		
Шейный отдел (C <sub>0-1*</sub> , C <sub>1-vii</sub> )	1±0,8	2,4±1,3	-10,7	0,000
Верхнегрудной отдел позвоночника	1,1±0,7	2±0,6	-11,7	0,000
Реберно-позвоночные суставы Th <sub>i-iii</sub>	1,2±1	2,8±1,6	-9,9	0,000

предположить, что, несмотря на меньшую распространенность, она больше ограничивает жизнедеятельность.

Боль в шее тесно связана с головной болью. Источники ЦГБ локализованы в шее по определению [19, 33]. Известно, что мышечно-тонический синдром является одним из патогенетических механизмов ГБН и одним из триггеров мигрени [11, 12, 14]. Показано, что боль в шее встречается у пациентов с мигренью значительно чаще, чем тошнота — одна из определяющих характеристик мигрени [22]. По нашим данным, в группе пациентов, чаще страдающих ГБН и мигренью, больше межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов — источников боли в шее и триггеров головной боли. Это согласуется с результатами других исследований [18, 19].

У настоящего исследования есть определенные ограничения, имеющие отношение к применяемой шкале NDI-RU, адаптированной по оригинальному англоязычному опроснику NDI [36]. Так, например, в первом разделе NDI-RU пациенты оценивают только интенсивность боли в шее, а в пятом разделе — интенсивность и частоту головной боли. Или же пятый раздел позволяет оценить частоту умеренной, но не сильной головной боли. Возможно, наши данные были бы точнее, если бы этот раздел имел еще одну строчку — «головная боль сильная, беспокоит

редко». На это обратили внимание не только мы, но и пациенты с редкими (два-три раза в год), но очень интенсивными приступами мигрени. При заполнении опросника этим немногочисленным пациентам давали инструкцию выбирать раздел «головная боль умеренная, беспокоит часто». Этот выбор не влиял на тактику лечения, а имел отношение исключительно к расчетам, связанным с оценкой ограничения жизнедеятельности. Однако внесение такой строчки повлекло бы за собой изменение структуры опросника, зарекомендовавшего себя, несмотря на критику, как наиболее точный среди аналогичных инструментов.

Таким образом, у пациентов с болью в шее в той или иной степени ограничена жизнедеятельность. При этом по мере ее ограничения к основному симптому — боли в шее — присоединяются другие факторы (головная боль, дискогенная радикулопатия, изменения АД) требующие от врача внимания и соответствующей тактики лечения [4, 5, 8, 9, 11, 15–17, 24].

Применение описанных нами методов диагностики позволило составить более полное представление о клинической картине и выявить клинические различия между группами пациентов с легким и умеренным ограничением жизнедеятельности из-за боли в шее. Это, в свою очередь, дало более четкое представление о том, как оптимизировать их лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бахтадзе М.А., Вернон Г., Кузьминов К.О. и др. Индекс ограничения из-за боли в шее: оценка надежности русской версии. *Российский журнал боли*. 2013;2:6–13.
- Бахтадзе М.А. Частота встречаемости ладонно-подбородочного рефлекса у пациентов с болью в шее: предварительное исследование. *Мануальная терапия*. 2013;4(52):19–27.
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Москва: Антитор; 2002. 440 с.
- Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностика и фармакотерапия нейропатической боли. *Русский медицинский журнал* 2009;20:1389–94.
- Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Хроническая радикулопатия: новые возможности терапии. *Русский медицинский журнал*. 2010;18:15–9.
- Кузьменко В.В., Фокин В.А., Соков Е.Л., Маттис Е.Р. Психологические методы оценки боли. *Советская Медицина*. 1986;10:44–8.
- Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1035 с.
- Медведева Л.А. Диагностика и лечение острой и хронической боли cervикокраниальной локализации: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2010.
- Подчуфарова Е.В., Разумов Д.В. Миогенные боли в спине: клинические особенности, механизмы формирования, лечение. *Российский журнал боли*. 2011;3–4:46–54.
- Осипова В.В., Вознесенская Т.Г. Международная классификация головных болей. 2-е изд. Москва: АО «Гедон Рихтер»; 2003.
- Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Практическое руководство. Москва; 2007.
- Осипова В.В. Головная боль напряжения. Практическое руководство для врачей. Москва: ОГГИ. Рекламная продукция; 2009. 44 с.
- Ситель А.Б. Мануальная терапия. Руководство для врачей. Москва: БИНОМ; 2014.
- Табеева Г.Р. Головная боль. Руководство для врачей. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 11 с.
- Чурюканов М.В. Основные положения рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по диагностике и лечению невропатической боли. *Боль*. 2007;3:38–45.
- Чурюканов М.В. Боль в спине: ключевые моменты правильной оценки и обоснованной коррекции. *Российский журнал боли*. 2014;3:22–5.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли (Epic study). *Лечение невропатической боли*. Consilium Medicum. 2008;2.
- Biondi D.M. Cervicogenic headache: diagnostic evaluation and treatment strategies. *Curr Pain Headache Rep*. 2001;5:361–8.
- Bogduk N., Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:959–68.
- Bolton J.E., Wilcinson R.C. Responsiveness of pain scales: a comparison of three pain intensity measures in chiropractic patients. *JMPT*. 1998;21:1–7.
- Bronfort G., Evans R., Anderson A., et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain. *Ann Intern Med*. 2012;156:1–10.
- Calhoun A., Ford S., Mileen S. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache*. 2010;50(8):1–5.
- Carroll L.J., Hogg-Johnson S., Haldeman S., et al. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:S75–S82.
- Guzman J., Haldeman J., Carroll L.J., et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009;32:S227–S243.
- Guzman J., Hurwitz E.L., Carroll L.J., et al. A New conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: The Bone and Joint Decade 2000GAY2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine*. 2008;32(2):S17–S28.
- Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407–15.
- 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):1250–7.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods. *Pain*. 1975;1:277–99.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire. In: R. Melzack, ed. *Pain Measurement and Assessment*. New York: Raven Press; 1983. P41–7.
- Melzack R. The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;30:191–7.
- Misailidou V., Malliou P., Beneka A. Assessment of patients with neck pain: a review of definitions, selection criteria, and measurement tools. *J Chiropract Med*. 2010;9:495–9.
- Pool J., Ostelo R., Hoving J., et al. Minimal Clinically Important Change of the Neck Disability Index and the Numerical Rating Pain for Patients with Neck Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(26):3047–51.
- Sjaastad O., Fredriksen T.A., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache*. 1998;38:442–5.
- Tsakitzidis G., Remmen R., Dankaerts W., van Royen P. Non-specific neck pain and evidence-based practice. *Eur Sci J*. 2013;9:1–19.
- Vernon H., Humphreys B. Chronic Mechanical Neck Pain in Adults treated by manual therapy: a systematic review of change scores in randomised controlled trials of a single session. *J Manual Manipulative Ther*. 2008;16(2):E42–E52.
- Vernon H., Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *JMPT*. 1991;14(7):409–15.

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ШКОЛЬНИКОВ

Васильева Л.В.<sup>1</sup>, Эверт Л.С.<sup>1</sup>, Терещенко С.Ю.<sup>1</sup>, Горбачева Н.Н.<sup>1</sup>, Иванов А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия; <sup>2</sup>МБУ «Городской реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями „Радуга“», Красноярск, Россия

*Изучена структура рецидивирующих/хронических болевых синдромов и других психосоматических расстройств у школьников в возрасте от 12 до 18 лет, обучающихся в общеобразовательных школах г. Красноярска. Показана высокая частота встречаемости психосоматических расстройств среди детей. В структуре хронических болевых синдромов у детей преобладает рецидивирующая головная боль, реже выявляются рецидивирующая боль в животе, боль в спине. Психосоматическая патология чаще регистрируется у девочек в старшей возрастной группе (от 15 до 18 лет).*

**Ключевые слова:** дети, психосоматическая патология, хронический болевой синдром.

**Контакты:** Людмила Викторовна Васильева; [alys3@mail.ru](mailto:alys3@mail.ru)

**Для ссылки:** Васильева Л.В., Эверт Л.С., Терещенко С.Ю. и др. Психосоматические расстройства у школьников. Российский журнал боли. 2014;(3-4):34-36.

### *Psychosomatic disorders in schoolchildren*

Vasilyeva L.V.<sup>1</sup>, Evert L.S.<sup>1</sup>, Tereshchenko S.Yu.<sup>1</sup>, Gorbacheva N.N.<sup>1</sup>, Ivanov A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>«Raduga» City Rehabilitation Center for Disabled Children and Adolescents, Krasnoyarsk, Russia

*The pattern of recurrent/chronic pain syndromes and other psychosomatic disorders was studied in 12-to-18-year-old children attending Krasnoyarsk general education schools. The children showed a high incidence of psychosomatic disorders. Recurrent headache was prevalent in the children with chronic pain syndromes; recurrent abdominal and spinal pains were rarer. Psychosomatic pathology was registered more frequently in older-age group girls (15- to-18-year olds).*

**Key words:** children, psychosomatic pathology, chronic pain syndrome.

**Contact:** Lyudmila Viktorovna Vasilyeva; [alys3@mail.ru](mailto:alys3@mail.ru)

**For reference:** Vasilyeva L.V., Evert L.S., Tereshchenko S.Yu., et al. Psychosomatic disorders in schoolchildren. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3-4):34-36

Психосоматические синдромы: рецидивирующая головная боль (РГБ), рецидивирующая боль в животе (РБЖ), боль в спине, психовегетативные расстройства – представляют собой серьезную медико-биологическую и социально-экономическую проблему. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что суммарная частота хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ) в детской популяции составляет свыше 40% [1, 5]. Отмечается явная тенденция дальнейшего роста неинфекционной заболеваемости, приобретающей в развитых странах характер эпидемии. Многие из указанных нарушений начинаются уже в детском или подростковом возрасте и имеют склонность к хроническому течению [2].

Утрата традиций, ценностных ориентаций – одна из главных характеристик российского общества 90-х годов прошлого века. В этот же период в России стала широко распространяться идеология массового потребления, включающая какие-либо духовные ориентиры. Однако человеческое общество устроено таким образом, что его существование вне духовных ценностей является фрустрированным. Можно с большой долей вероятности утверждать, что поколение подростков, родившихся на рубеже «нулевых», оказалось в условиях духовного вакуума, утраты традиционного уклада жизни. И на сегодняшний день идеология массового потребления не утратила своих позиций, а значит, российская семья по-прежнему живет в условиях повышенного нервно-психического напряжения, которое способно приводить к нарушению структуры личности родителей и дисгармоничному развитию детей. Данные социальные факторы могут приводить к появлению психосоматических заболеваний у подростков. Как известно, состояние фрустрации не может длиться бесконечно и рано

или поздно найдет разрешение. Таких выходов из состояния фрустрации может быть два – гетероагрессия, т. е. причинение физического ущерба другим людям, и аутоагрессия, следствием которой может явиться развитие психосоматического заболевания [3]. Распространенность основных психосоматических расстройств у детей и подростков России остается малоизученной, достаточно малочисленны исследования, изучающие психосоматическое здоровье детей и подростков Сибири.

**Материал и методы.** Обследовано 1013 учащихся общеобразовательных школ г. Красноярска. Анализ изученных показателей проводился по возрасту (12–14 и 15–18 лет) и полу (мальчики и девочки). Программа обследования включала интервьюирование с заполнением скрининговой анкеты, разработанной С.Ю. Терещенко (2010) и позволяющей оценить наличие у детей панических расстройств (ПР), а также ряда психосоматических синдромов: РГБ, РБЖ, боли в спине (шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника), астенического синдрома (АС), синкопальных состояний и головокружения. В программу обследования входили анализ медицинской документации (форма №026) и клинический осмотр.

Для определения интенсивности болевого синдрома нами была использована 10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Критерием верификации синдрома рецидивирующей головной боли было наличие головной боли чаще 10 раз в год, не менее 1 дня в месяц в течение последних 3 мес, интенсивности боли, равной или превышающей 6 см по ВАШ, интенсивности боли за последние 3 мес, равной или превышающей 4 см по ВАШ, интенсивности тошноты во время головной боли, равной или превышающей 3 см по ВАШ. Критерием верификации

Таблица 1. Частота встречаемости рецидивирующих/хронических болевых синдромов по данным скринингового опросника у школьников г. Красноярска, Р (95% ДИ)

Синдром	Частота встречаемости (n=1013)	Пол		Возраст, годы	
		мальчики (n=515)	девочки (n=498)	12-14 (n=494)	15-18 (n=519)
Головная боль	42,7 (39,7-45,8)	35,7 (31,7-40)	49,8 (45,4-54,2)	39,4 (35,1-43,7)	45,7 (41,5-50,1)
		p<0,001		p=0,025	
Абдоминальная боль	19,2 (17,1-22,4)	12,3 (10,1-15,3)	25,9 (22,1-30,3)	16,4 (13,1-19,2)	21,8 (19,3-26,4)
		p<0,001		p=0,015	
Боль в спине	19,3 (16,1-20,9)	15,3 (12,1-18,3)	23,2 (20,1-26,6)	19,3 (16,4-23,1)	17,6 (15,3-22,1)
		p=0,001		p=0,682	

Таблица 2. Частота встречаемости психосоматических состояний по данным скринингового опросника у школьников г. Красноярска, Р (95% ДИ)

Синдром	Частота встречаемости (n=1013)	Пол		Возраст, годы	
		мальчики (n=515)	девочки (n=498)	12-14 (n=494)	15-18 (n=519)
Головокружения	11,2 (9,2-13,4)	9,1 (6,3-11,4)	13,1 (10,3-16,4)	8,9 (7,1-12,3)	12,2 (10,2-15,3)
		p=0,041		p=0,121	
Синкопе/предсинкопе	19,1 (16,2-21,4)	10,9 (8,3-14,4)	27,3 (23,1-31,2)	17,1 (14,2-21,3)	20,1 (16,5-24,3)
		p<0,001		p=0,220	
ПР	17,3 (15,1-29,9)	10,1 (8,2-12,8)	25,4 (21,1-29,1)	16,3 (13,3-20,2)	18,2 (15,3-22,4)
		p<0,001		p=0,398	
АС	6,3 (5,2-8,1)	3,1 (2,4-5,2)	9,9 (8,2-13,3)	4,2 (2,1-6,3)	9,4 (7,4-12,1)
		p=0,001		p<0,001	

РБЖ было наличие боли в животе >2 раз в месяц, интенсивности боли за последние 3 мес, равной или превышающей 4 см по ВАШ. Критерием верификации ПР являлось наличие ≥4 признаков из 13, включенных в опросник. Критерием верификации астенического синдрома являлось наличие ≥10 баллов из 21, содержащихся в разделе анкеты по астеническому состоянию.

Проведенные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета ФГБУ «НИИМПС» (протокол №3 от 17.03.2014 г.), разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Анкетный опрос проводился после получения письменного информированного согласия на участие в исследовании родителей детей младше 15 лет или самих школьников старше 15 лет.

Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Качественные (бинарные) признаки представлены в виде Р (ДИ) %, где Р – процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал для доли. Статистическая значимость различий в сравниваемых группах оценивалась по критерию Пирсона. Различия считали значимыми при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Среди 1013 обследованных детей было 515 (50,8%) мальчиков и 498 (49,2%) девочек. Детей в возрасте 12–14 лет было 494 (49%), в возрасте 15–18 лет – 519 (51%) человек. Данные о частоте встречаемости рецидивирующих болевых синдромов у школьников отображены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, распространенность ХНЗ среди школьников достаточно высока и чаще всего им подвержены старшеклассники. Жалобы на повторяющуюся головную боль чаще предъявляли подростки в возрастной группе 15–18 лет в сравнении с детьми более младшего возраста (см. табл. 1). Синдром РГБ был более характерен для девочек, чем для мальчиков.

РБЖ чаще отмечали подростки в возрастной группе 15–18 лет в сравнении с детьми более младшего возраста (21,8 и 16,4% соответственно; p=0,015). Жалобы на повторяющиеся боли в животе девочки предъявляли чаще, чем мальчики (см. табл. 1).

Боль в спине беспокоила девочек статистически значимо чаще, чем мальчиков (p=0,001). Частота встречаемости боли в спине была сопоставима в обеих возрастных группах (19,3 и 17,6%; p=0,682).

Данные о частоте встречаемости психосоматических расстройств у школьников отображены в табл. 2.

Согласно проведенному скринингу открытой популяции, в ходе которого обследованы по унифицированной программе 726 мужчин и женщин в возрасте 35–60 лет, го-

ловокружение выявлено у 30% обследованных, при этом частое и длительно существующее – у 14,6% (8,1% мужчин и 21,9% женщин;  $p < 0,001$ ) [4]. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы. Как видно из табл. 2, головокружение значительно чаще встречалось у девочек, чем у мальчиков. Жалобы на головокружение чаще предъявляли подростки 15–18 лет в сравнении с детьми более младшего возраста (см. табл. 2).

Девочки отличались статистически значимо более частыми эпизодами потери сознания или предсинкопальных состояний, по сравнению с мальчиками (см. табл. 2).

Как следует из табл. 2, у мальчиков в 2 раза реже, по сравнению с девочками, встречались психовегетативные (панические) расстройства (10,1 и 25,4% соответственно;  $p < 0,001$ ). В целом, клинические проявления ПР регистрировались у 17,3% обследованных. Как следует из табл. 2, данные нарушения в большей степени были характерны для девочек, чем для мальчиков (25,4 и 10,1% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Взаимосвязи ПР с возрастом не выявлено, частота данных нарушений была сопоставимой в младшей и старшей возрастных группах (см. табл. 2).

Клинические проявления астении регистрировались у 6,3 (5,2–8,1) % обследованных. У мальчиков в 2 раза реже, по сравнению с девочками, встречался АС [3,1 (2,4–5,2) и 9,9 (8,2–13,3) % соответственно;  $p < 0,001$ ]. Статистически значимо чаще астенические проявления отмечались у подростков старшей возрастной группы (от 15 до 18 лет) по сравнению с детьми более младшего возраста (от

12 до 14 лет) [9,4 (7,4–12,1) и 4,2 (2,1–6,3) % соответственно;  $p = 0,001$ ]. Вероятно, данный факт связан с тем, что в старших классах увеличивается интеллектуальная, физическая и эмоциональная нагрузка на организм подростков. В результате несоответствия нагрузок, предъявляемых к ребенку, физиологическим параметрам организма развивается астения.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости психосоматической патологии среди школьников. Данная патология у девочек отмечается значительно чаще, чем у мальчиков. Этот факт можно объяснить различием способов преодоления состояния фрустрации у лиц разного пола. Мальчикам более доступны (приемлемы в рамках полоролевого поведения) способы выхода из фрустрации за счет элементов гетероагрессивного поведения. Девочкам, очевидно, более свойственна аутоагрессия, следствием которой может явиться развитие психосоматического заболевания.

Выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости психосоматических синдромов по мере взросления пациентов. Для получения достоверной и сопоставимой информации о популяционной частоте психосоматических расстройств необходимо проведение массовых поэтапных обследований детского и подросткового населения. Сведения об основных факторах риска важнейших психосоматических синдромов у детей целесообразно использовать для разработки и осуществления комплекса мероприятий по первичной профилактике данной патологии.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бржезовский М.М. Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и методы их изучения. В кн.: Экология и здоровье детей. Под ред. М.Я. Студеникина, А.А. Ефимовой. Москва: Медицина; 1998. С. 140–52.

2. Внутренние болезни и функциональные расстройства в подростковом возрасте. Охрана здоровья подростков. Под ред. Л.Т. Антоновой, Г.Н. Сердюковской. Москва: Промедэк; 1993. 394 с.

3. Гирич Я.П. Программа немедикаментозного патогенетически ориентированного комплексного лечения организма. Цикл лекций. Красноярск; 2004.

4. Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я., Прокорович М.Е. и др. Эпидемиология, клиника и лечение Бетасерком® головокружения при начальных и обратимых формах цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;9:14–7.

5. Бугун О.В. Роль вегетативных механизмов в формировании психосоматических заболеваний. В кн.: Особенности биоэлектрической активности и процессов перекисного окисления липидов у детей при различных психосоматических расстройствах. Под ред. акад. С.И. Колесникова, чл.-корр. Л.И. Колесниковой. Новосибирск; 2008. С. 84–123.

## ЧТО ВЛИЯЕТ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ДИАЛИЗНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ?

Спасова А.П., Барышева О.Ю., Шабалина И.М., Мелентьева А.А., Дороженко А.М.  
ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

*Статья посвящена проблеме диализной полиневропатии. Получены данные о взаимосвязи между гиперплазией паращитовидных желез при хронической болезни почек, выраженностью междиализной прибавки массы тела и развитием и выраженностью диализной полиневропатии. Адекватная коррекция минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек и контроль за междиализными прибавками массы тела способны повлиять на развитие и прогрессирование диализной полиневропатии.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, минеральные и костные нарушения, гиперплазия паращитовидных желез, междиализные прибавки массы тела, диализная полиневропатия.

**Контакты:** Арина Павловна Спасова; [arina22@mail.ru](mailto:arina22@mail.ru)

**Для ссылки:** Спасова А.П., Барышева О.Ю., Шабалина И.М. и др. Что влияет на развитие и течение диализной полиневропатии? Российский журнал боли. 2014;(3-4):37-39.

*What influences the development and course of dialysis polyneuropathy?*  
Spasova A.P., Barysheva O.Yu., Shabalina I.M., Melentyeva A.A., Dorozhenko A.M.  
Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

*The article deals with dialysis polyneuropathy. There is evidence that there is a relationship between parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease, the degree of interdialytic weight gain, and the development and degree of dialysis polyneuropathy. Adequate correction of mineral and bone disorders in chronic kidney disease and control of interdialytic weight gains will be able to influence the development and progression of dialysis polyneuropathy.*

**Key words:** chronic kidney disease, hemodialysis, mineral and bone disorders, parathyroid hyperplasia, interdialytic weight gains, dialysis polyneuropathy.

**Contact:** Arina Pavlovna Spasova; [arina22@mail.ru](mailto:arina22@mail.ru)

**For reference:** Spasova A.P., Barysheva O.Yu., Shabalina I.M., et al. What influences the development and course of dialysis polyneuropathy? Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3-4):37-39.

Поражение периферической нервной системы относится к частым осложнениям хронической болезни почек (ХБП), наблюдается у 50% больных, длительно получающих диализное лечение, характеризуется наличием у больного хронического болевого синдрома, ухудшающего качество и влияющего на длительность жизни [1].

Патогенез полиневропатий при сниженной почечной функции не вполне ясен. С одной стороны, согласно теории «средних молекул», патологическое воздействие обусловлено аккумуляцией в организме нейротоксичных молекул с молекулярной массой 300–2000 Да. С другой стороны, сам диализ может сопровождаться развитием полиневропатии [2–5].

Терапия полиневропатии у больных с ХБП представляет большие трудности, что связано с тяжестью основного заболевания, стертостью и атипичностью клинических проявлений, а также с тем, что лечением этого контингента больных занимаются нефрологи и урологи, недостаточно владеющие вопросами неврологии, и неврологи, для которых диагностика и лечение диализных больных представляют определенные сложности из-за специфики ведения пациентов [3, 5].

**Целью** данного исследования было оценить факторы, влияющие на развитие и тяжесть диализной полиневропатии.

**Материал и методы.** Обследовано 35 больных, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа в отделении гемодиализа ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (г. Петрозаводск). Исследуемая группа была представлена 12 муж-

чинами и 23 женщинами, средний возраст составил  $49,17 \pm 11,59$  года, стаж лечения на гемодиализе –  $6,82 \pm 4,97$  года. У 12 больных причина ХБП уточнена не была, у 14 больных причиной ХБП послужил хронический гломерулонефрит, у 5 – аномалия мочевыводящих путей, поликистоз почек, хронический пиелонефрит, у двоих – гипертоническая болезнь, у одного – ишемическая болезнь почек.

Нами был проведен анализ зависимости некоторых признаков минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (уровня паратиреоидного гормона, наличия гиперплазии паращитовидных желез – ГППЩЖ, уровня остеокальцина), выраженности междиализной прибавки массы тела и симптомов диализной полиневропатии, таких как беспокойство в ногах, онемение, мышечные спазмы, боль в костях, боли в мышцах (по принципу есть или нет).

**Результаты и обсуждение.** Наличие ГППЩЖ констатировано на основании данных ультразвукового исследования паращитовидных желез, повышения уровня паратиреоидного гормона у 8 больных из 35 обследованных. Выявлено влияние наличия ГППЩЖ на выраженность боли в ногах: коэффициент корреляции Спирмена – 0,015,  $\chi^2$  Пирсона – 0,081 (результаты представлены на рис. 1), – а также на боли в мышцах: коэффициент корреляции Спирмена – 0,074,  $\chi^2$  Пирсона – 0,071.

Выявлено влияние выраженности прибавки массы тела на наличие беспокойства в ногах (критерий Манна–Уитни  $p=0,048815$ ), онемения в ногах (критерий Манна–Уитни  $p=0,048815$ ), мышечных спазмов (критерий Манна–Уитни  $p=0,096780$ ), результаты представлены на рис. 2–4.

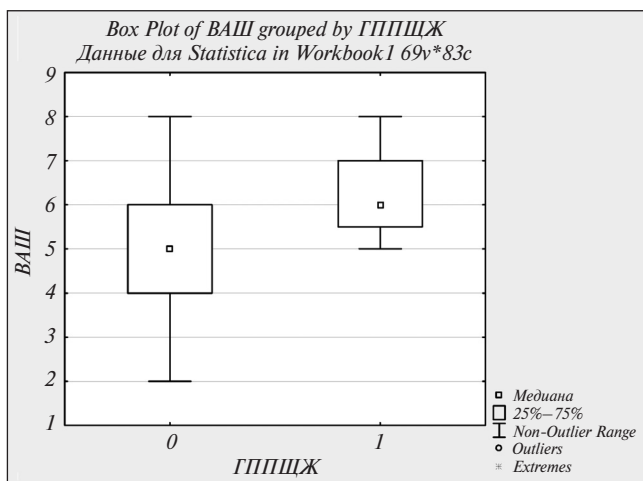


Рис. 1. Зависимость боли в ногах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и наличия ГППЦЖ

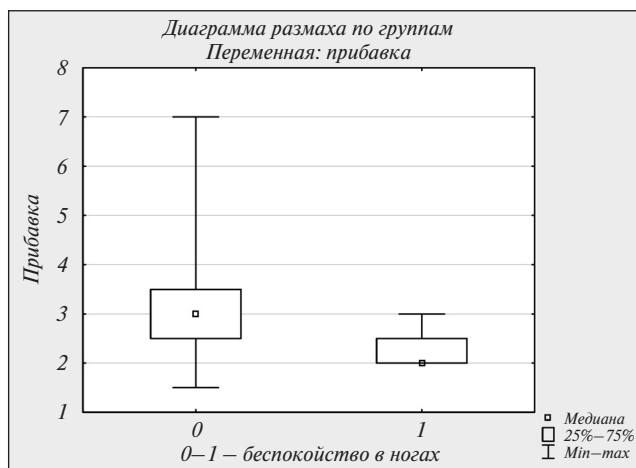


Рис. 2. Зависимость наличия беспокойства в ногах от выраженности междиализной прибавки массы тела

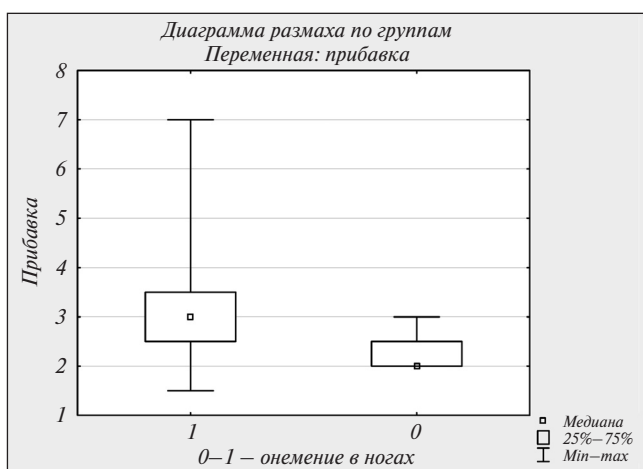


Рис. 3. Зависимость наличия онемения в ногах от выраженности междиализной прибавки массы тела

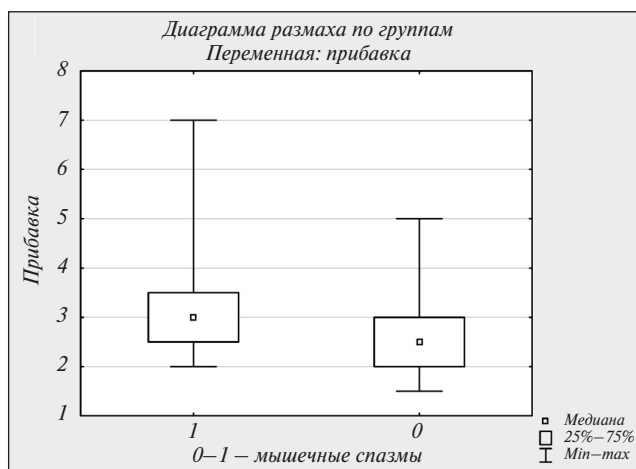


Рис. 4. Зависимость наличия мышечных спазмов от выраженности междиализной прибавки массы тела

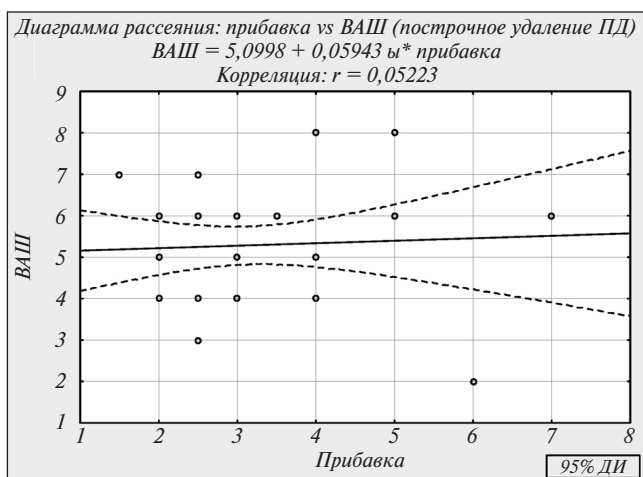


Рис. 5. Зависимость выраженности боли в ногах по ВАШ от выраженности междиализной прибавки массы тела

Выявлено влияние выраженности междиализной прибавки массы тела на выраженность боли в ногах, коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,052225$ , результаты представлены на рис. 5.

Полученные результаты демонстрируют влияние ГППЦЖ, вторичного гиперпаратиреоза на развитие диализной полиневропатии и ее выраженность. Также имеет большое значение степень междиализной прибавки массы тела.

Принципиально важен тот факт, что выявленные факторы риска развития диализной полиневропатии – потенциально модифицируемые.

При условии соблюдения пациентом прежде всего питьевого режима, а также рекомендаций по пищевому рациону следует ожидать более позднего развития и менее агрессивного течения диализной полиневропатии.

Согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при ХБП (Российское диализное общество, май 2010 г.), к первой линии терапии относятся препараты альфа-гидроксильированной формы витамина D<sub>3</sub> – альфакальцидол, кальцитриол, которые широко применяются, но могут быть противопоказаны при гиперкальциемии. Существуют современные селективные активаторы рецепторов витамина D, среди которых наиболее распространен парикальцитол. Его применение сопряжено с существенно меньшим риском развития гиперкальциемических и гиперфосфатемических осложнений. Селективные активаторы рецепторов к витамину D более эффективны в коррекции выраженного вторичного гиперпара-

тиреоза в сравнении с альфакальцитолом и кальцитриолом. Однако частота использования данной группы препаратов очень низка из-за их высокой стоимости. Применение кальцимитетиков (цинакалцета) также приводит к значимому снижению уровней паратиреоидного гормона, кальция и фосфатов сыворотки крови у пациентов с ХБП. В сочетании с препаратами витамина D цинакалцет значимо более эффективен в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза и минеральных нарушений, связанных с ним, в сравнении с изолированным приемом препаратов витамина D. Однако применение цинакалцета также лимитировано высокой стоимостью препарата.

Для предупреждения и коррекции гиперфосфатемии необходимо ограничение потребления содержащегося в рационе фосфора, что в условиях лечения диализом является крайне затруднительным в связи со снижением поступления белковой пищи и риском развития белково-энергетической недостаточности.

Традиционные соли кальция – дешевые и достаточно эффективные препараты, однако при их применении необ-

ходимо учитывать риск всасывания значительной доли поступающего в желудочно-кишечный тракт кальция. Эта доля, по данным фармакокинетических исследований, составляет более половины от всей массы кальция, поступающего в организм больного с ХБП, способствуя кальцификации сосудов и мягких тканей. Алюминийсодержащие фосфат-связывающие препараты и соли лантана практически не используются, что связано с обнаруженным в исследованиях проявлением токсичности. Наиболее изученный бескальциевый фосфат-связывающий препарат – севеламера гидрохлорид – в большинстве контролируемых исследований продемонстрировал свою эффективность, но на практике используется крайне редко также в связи с высокой стоимостью.

Таким образом, с целью предотвращения развития и прогрессирования диализной полиневропатии пациентам должен быть рекомендован строгий контроль за питьевым и пищевым рационом, а также следует максимально оптимизировать терапию минеральных и костных нарушений, что представляет большую трудность для практического здравоохранения.

*Работа выполнена при поддержке Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».*

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бекбаев Б.А., Айбасов Е.Х. Особенности поражения нервной системы у больных с терминальной почечной недостаточностью на заместительной терапии. Вестник КазНМУ. <http://kaznmu.kz/press/2012/07/19>
2. Липатов К.С., Беяков К.М., Крупин В.Н., Белова А.Н. Поражение периферической нервной системы у

- больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2005;4:458–62.
3. Jurcic D., Bilic A., Schwarz D., et al. Clinical Course of Uremic Neuropathy in Long-Term Hemodialysis. Coll Antropol. 2008;3:771–5.
4. Mambelli E., Barrella M., Facchini M.G., et al. The prevalence of peripheral neuropathy

- in hemodialysis patients. Clin Nephrol. 2012;77:468–75.
5. Venu Madhavi L., Santha Rao D., Ushasree T., Ramesh S. Efficacy of IV methylcobalamin and oral folic acid in the treatment of uremic neuropathy in chronic haemodialysis patients. Int J Pharm Biomed Res. 2013;4(1):65–8.

# ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Стагниева И.В.<sup>1</sup>, Сагакянц А.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

*Заболевания носа и околоносовых пазух проявляются лицевой болью. Целью исследования стало изучение механизма взаимосвязи нейрогенных и иммунологических реакций в формировании болевого симптома при заболеваниях носа и околоносовых пазух.*

*Обследовано 504 больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух. При этих заболеваниях адекватный ответ иммунной системы на инфекционный агент проявляется умеренным болевым симптомом. Не типичные для заболеваний носа и околоносовых пазух проявления болевого симптома в виде его отсутствия или сильной боли свидетельствуют о нарушении иммунного ответа.*

**Ключевые слова:** лицевая боль, синусит, вещество P, иммунодефицит.

**Контакты:** Ирина Вениаминовна Стагниева; [irinastagnieva@yandex.ru](mailto:irinastagnieva@yandex.ru)

**Для ссылки:** Стагниева И.В., Сагакянц А.Б. Лицевая боль как проявление заболеваний носа и околоносовых пазух. Российский журнал боли. 2014;(3-4):40-44.

## *Facial pain as a manifestation of diseases of the nose and paranasal sinuses*

*Stagnieva I.V.<sup>1</sup>, Sagakyants A.B.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; <sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

*Diseases of the nose and paranasal sinuses appear as facial pain. Objective: to investigate the mechanism of a relationship between neurogenic and immune reactions in the development of a pain symptom in diseases of the nose and paranasal sinuses.*

*A total of 504 patients with diseases of the nose and paranasal sinuses were examined. In these diseases, an adequate immune response to an infectious agent is shown by a moderate pain symptom. The manifestations of the pain symptom as its absence or severe pain, which are untypical for the diseases of the nose and paranasal sinuses, suggest an impaired immune response.*

**Key words:** facial pain, sinusitis, substance P, immunodeficiency.

**Contact:** Irina Veniaminovna Stagnieva; [irinastagnieva@yandex.ru](mailto:irinastagnieva@yandex.ru)

**For reference:** Stagnieva I.V., Sagakyants A.B. Facial pain as a manifestation of diseases of the nose and paranasal sinuses. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2014;(3-4):40-44.

Заболевания носа и околоносовых пазух, особенно воспалительного характера, сопровождаются многообразными болевыми ощущениями (лицевыми болями – прозопалгиями) как в проекции пазух, так и в зонах иррадиации. Действительно, установить причину возникновения лицевых болей или их связь с заболеваниями ЛОР-органов бывает достаточно сложно [13]. Боль нередко бывает единственным клиническим признаком синусита, в то время как другие симптомы не выражены или отсутствуют [3, 7, 8]. В этих случаях возможна клиничко-рентгенологическая диссоциация, при которой даже наличие гнойного экссудата в пазухе может не вызывать изменение ее прозрачности на рентгенограмме [4]. Нередко неврологи склонны недооценивать роль синуситов в возникновении головной боли, и пациенты с патологией носа и околоносовых пазух длительно лечатся от мигрени, шейного остеохондроза, вегетососудистой дистонии и т. п. Вовлечение пазух в воспалительный процесс определяется как случайная находка при компьютерно-томографическом (КТ-) исследовании [6]. Возможна и обратная ситуация, когда неверные представления о причинах лицевой боли привели к неправильным выводам о распространенности хронического синусита [12]. Часто лицевая боль у пациентов обусловлена неврологическими причинами. Из них наиболее распространенная – боль средней зоны лица, которая является разновидностью головной боли напряжения. А изменения на КТ в ряде случаев являются случайной находкой, не свиде-

тельствующей о синусите и не требующей лечения. В этом случае пробная терапия не дает результатов, и на повторных томограммах после лечения снижение прозрачности сохраняется [14].

В настоящее время значимую роль в патогенезе и клинических проявлениях различных форм головной боли отводят реакциям клеточного и гуморального иммунитета [9]. Результаты современных исследований свидетельствуют об участии нейроиммунных механизмов на всех этапах патогенеза болевого симптома – от периферической сенсибилизации до психоэмоциональных и поведенческих проявлений [16]. Интенсивность иммунного ответа определяется состоянием нервной системы, функциональная организация которых предполагает наличие прямых и обратных моделирующих влияний. Вещество P, нейротрансмиттер нехолинергических нервов, рассматривается в настоящее время как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи и боль [15]. Повреждение тканей и нервов инициирует воспалительную реакцию, которая предназначена для защиты от патогенов и способствует восстановлению тканей. В качестве одного из основных признаков воспаления появляется боль как защитный механизм для прекращения действия повреждающего фактора. Имеющиеся предположения дают основание полагать, что нарушения нейроиммунных взаимоотношений являются типовыми механизмами пато-

генеза любых болевых синдромов. В настоящее время, учитывая накопленные данные о взаимодействии нервной и иммунной систем, механизмы возникновения боли при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов могут быть пересмотрены [17]. Единый универсальный механизм воспаления включает в себя и болевую чувствительность, возникающую при действии общих медиаторов. Нарушение функционирования этого механизма приводит к возникновению атипичных болевых симптомов.

**Целью** исследования стало изучение механизма взаимосвязи нейрогенных и иммунологических реакций в формировании болевого симптома при заболеваниях носа и околоносовых пазух.

**Материал и методы.** Для осуществления этой цели комплексно обследовано 504 больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух. Критериями включения были нарушения носового дыхания, сопровождающиеся присутствием и отсутствием болевого симптома, при следующих патологиях: искривление перегородки носа, хронический гипертрофический ринит, риносинусит, максиллярный синусит, фронтит, сфеноидит, этмоидит, сочетанные формы синуситов, включая гемисинусит и пансинусит, кисты околоносовых пазух, остеомы околоносовых пазух, травматические деформации костей носа и стенок околоносовых пазух. Критериями исключения стали аллергические заболевания носа и околоносовых пазух, которые были диагностированы по клиническим признакам и уровню IgE в сыворотке крови; внутричерепные и орбитальные риногенные осложнения; сопутствующие хронические заболевания. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека в возрасте от 20 до 32 лет, не имеющие жалоб на нарушение носового дыхания, не страдающие болевыми симптомами, без хронических заболеваний.

Всем больным проведено полное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, эндоскопическое исследование ЛОР-органов, переднюю активную риноманометрию для определения нарушений носового дыхания, рентгенографию и/или КТ для подтверждения диагноза. Оценку болевого симптома проводили с помощью «Многомерного вербально-цветового болевого теста», используя компьютерную версию теста – программу «АнтиБоль 1.06» НМЦ «Пересвет» [1]. Определение активности воспалительного процесса проводили по показателям гемограммы и уровню С-реактивного белка (СРБ). Для оценки иммунного статуса исследовали показатели иммунограммы и цитокиновый баланс: определяли концентрацию интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  в плазме крови пациентов. В качестве медиатора нейрогенного воспаления определяли концентрацию вещества Р в плазме крови пациентов методом иммуноферментного анализа наборами Peninsula Laboratories, LLC фирмы Vachem Group (США), Cat. No. S-1153. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

По наличию болевого симптома больные были распределены на две группы: 1-я группа – больные с лицевой болью, 2-я группа – больные без лицевой боли. Каждая группа была разделена на три подгруппы в зависимости от характера воспалительного процесса: подгруппа «а» – с отсутствием клинических признаков воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух,

подгруппа «б» – больные с клиническими признаками катарального воспалительного процесса, подгруппа «в» – больные с клиническими признаками гнойного воспалительного процесса.

**Результаты и обсуждение.** Многосторонний анализ болевого симптома у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух показал, что выраженный болевой симптом характеризуется высокими показателями по «соматическим» шкалам частоты, длительности и интенсивности боли, что доказывает связь патологического процесса и причины болевого симптома. Полученные нами данные вполне логично подтверждают значимость боли для больных, они позволяют охарактеризовать боль при заболеваниях носа и околоносовых пазух как актуальную, имеющую прямую связь с патогенезом заболевания. Эмоциональная окраска болевого симптома подтвердила, что среди больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух у большинства пациентов наблюдались максимальные и высокие значения уровня тревожности. Характер и степень тяжести воспалительного процесса при этом не имели решающего значения. Факторы окружающей среды не оказывают влияния на характер боли: отмечено незначительное влияние на болевой симптом переутомления, физического и умственного перенапряжения, стресса. При этом физические факторы окружающей среды (изменение погоды, шум, вибрация, положение тела) не имели значения. Боль при заболеваниях носа и околоносовых пазух актуальная, она выполняет защитную функцию и не зависит от окружающих внешних факторов. Проведенный анализ болевого симптома показал, что нет достоверных отличий его характеристик в зависимости от нозологической формы заболевания. Доказано также отсутствие прямых корреляционных связей тяжести течения воспалительного процесса с выраженностью болевого симптома.

Нарушение носового дыхания – один из критериев оценки качества жизни пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух [2]. При значительном нарушении носового дыхания появляется множество психоэмоциональных патологических реакций [5]. Выявление корреляции между нарушением носового дыхания и эмоциональной составляющей болевого ощущения подтверждает современные представления о боли как об «ощущении» и «эмоциональном переживании». Это свидетельствует о том, что ощущение боли может возникать и при отсутствии повреждения тканей, будучи обусловленным психическим компонентом болевого восприятия. Нарушение носового дыхания приводит к изменению мозговой гемодинамики, функциональным изменениям вегетативной нервной системы и, как следствие, влияет на функции сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма. Корреляция показателей невротизации с нарушением носового дыхания подтверждает роль дезадаптивных влияний вегетативной нервной системы на сосудистый тонус слизистой оболочки полости носа. Роль нарушения носового дыхания в патогенезе болевого симптома неоспорима и осуществляется за счет рефлекторных и психоэмоциональных влияний. Нарушение носового дыхания способствует более тяжелому эмоциональному переживанию боли. Изменение воздушного потока нарушает рефлекторную функцию слизистой оболочки полости носа, запуская или усиливая дезадаптационные механизмы со стороны вегетативной нервной системы.

Исходя из положения о том, что болевой симптом является маркером тяжести течения заболевания, а все ис-

Таблица 1. Уровень вещества Р в сыворотке крови пациентов

Вещество Р, пг/мл	1-я (n=337)	Группа 2-я (n=167)	контрольная (n=32)
M±m	2220,341±66,927*	187,819±10,077**	161,406±7,039
Min-max	628,3-5754,8	62,5-498,1	102,4-271,5

Примечание. \* – p<0,0001 по сравнению с контрольной и 2-й группами;  
\*\* – p>0,1 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Уровень вещества Р, M±m, пг/мл, в сыворотке крови пациентов в подгруппах в зависимости от характера воспалительного процесса

Характер воспалительного процесса	Группа 1 (боль есть)	Группа 2 (боли нет)
Подгруппы «а»: нет воспаления	1209,802±52,224	190,663±27,289
Подгруппы «б»: катаральное или гнойное воспаление	2723,289±135,455	141,715±13,018
Контрольная группа (n=32)	161,406±7,039	

следования боли субъективны, мы провели исследование концентрации в плазме крови пациентов вещества Р (субстанции Р, SP) как главного нейротрансмиттера, участвующего в механизмах болевой чувствительности дыхательных путей [10, 11]. В результате исследования выявлено, что уровень вещества Р в 1-й группе пациентов (с болевым симптомом) более чем в 10 раз превышал уровень вещества Р у пациентов 2-й группы (без боли) и контрольной группы. Во 2-й группе (с отсутствием болевого симптома) уровень вещества Р не имел высоких значений. Отсутствие болевого симптома проявлялось концентрацией вещества Р в сыворотке крови <500 пг/мл. Различия уровня вещества Р во 2-й и контрольной группах оказались не достоверными (p>0,1; табл. 1).

В зависимости от характера воспалительного процесса содержание вещества Р в сыворотке крови пациентов в подгруппах было не одинаковым (табл. 2). Достоверными оказались различия между показателями всех подгрупп (p<0,0001).

В подгруппе больных 1а у пациентов присутствовал болевой симптом, но отсутствовали клинические и лабораторные признаки воспалительной реакции. В этой подгруппе причиной высокой концентрации вещества Р стал болевой симптом. Это совпадает с данными литературы о том, что боль сопровождается повышением концентрации вещества Р в сыворотке крови. В высоких концентрациях вещество Р стимулирует секрецию подслизистых желез, увеличивает назальный кровоток, способствует дегрануляции определенных типов тучных клеток. Оно высвобождается при стимуляции первичных афферентных ноцицепторов, вызывая расширение сосудов и отек. Эти факты позволяют предполагать, что вещество Р является медиатором нейрогенного воспаления [8]. В подгруппе больных 1а признаков воспаления слизистой оболочки не выявлено. Это позволило нам предположить, что концентрация вещества Р у этих пациентов является отражением болевого симптома и не вызывает нейрогенного воспаления, а лишь соответствует присутствию болевого раздражения в тканях (физиологическая концентрация). В подгруппе 1б присутствует воспалительный процесс в слизистой оболочке носа и/или околоносовых пазух, но выраженность болевого

симптома не коррелирует с тяжестью течения заболевания. Средний уровень концентрации вещества Р выше, чем в подгруппе 1а, практически в 2 раза. У некоторых пациентов концентрация вещества Р достигала 4000–5000 пг/мл. В этом случае воспалительная реакция у больных может быть вызвана или усугубляться нейрогенным механизмом. Не инфекционный фактор, а высокие концентрации вещества Р являются пусковым механизмом воспалительной реакции. Это объясняет наличие выраженного болевого симптома у больных с легким течением воспалительного процесса.

Для проверки этой гипотезы необходимо было найти концентрацию вещества Р, которая уже не адекватна болевому симптому, а свидетельствует о том, что в воспалитель-

ный процесс включаются нейрогенные механизмы. Для определения дифференциального разделительного значения уровня вещества Р был использован ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Соотношение чувствительности и специфичности показало, что диагностической точкой разделения уровня концентрации вещества Р в крови, превышение которой ассоциируется с нейрогенным компонентом боли, была величина 1998,7 пг/мл (приближенное значение 2000 пг/мл). При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 98,1%, а специфичность – 88%.

Пациенты в подгруппе 1б были разделены в зависимости от дифференциального разделительного значения уровня вещества Р, равного 2000 пг/мл. Если концентрация вещества Р в сыворотке крови <2000 пг/мл, то его присутствие соответствует наличию болевого симптома и не «запускает» нейрогенный механизм воспаления. В этом случае воспалительный процесс является следствием инфекционного фактора и требует стандартной общепринятой терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. При адекватном болевом симптоме, т. е. у пациентов подгруппы 1б с болевым симптомом и уровнем вещества Р ≤2000 пг/мл, выявлена положительная корреляция между значениями уровня вещества Р и суммарным показателем боли (r=0,6825; p=0,000), а также положительная корреляция между значениями уровня вещества Р и показателем СРБ, отражающим степень тяжести воспалительного процесса (r=0,3531; p=0,000). Таким образом, типичный болевой симптом (уровень вещества Р <2000 пг/мл) соответствует тяжести течения воспалительного процесса. Если концентрация вещества Р в сыворотке крови превышает 2000 пг/мл, то вещество Р – это основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи и боль. При атипичном болевом симптоме, т. е. у пациентов подгруппы 1б с болевым симптомом и уровнем вещества Р >2000 пг/мл, отсутствует положительная корреляция между значениями уровня вещества Р и показателем СРБ (r= -0,0051; p=0,909). Таким образом, атипичный болевой симптом (уровень вещества Р >2000 пг/мл) не соответствует тяжести

течения воспалительного процесса. Нейрогенное воспаление с участием вещества Р проявляется выраженным болевым симптомом по типу неврогенной боли, при этом боль может выступать как повреждающий фактор и усугублять уже имеющееся воспаление, инициатором которого является инфекционный фактор. Возможен и вариант, при котором воспалительный процесс асептический и спровоцирован медиаторами боли без участия инфекционного агента.

Во 2-й группе больных с отсутствием болевого симптома концентрация вещества Р в подгруппах с различным характером воспалительного процесса не имела достоверных отличий от таковой в контрольной группе ( $p > 0,1$ ; см. табл. 2). Сочетанная регуляция систем контроля боли и иммунных реакций осуществляется через рецепторы, общие для нервных и иммунокомпетентных клеток [18]. С одной стороны, отсутствие боли может быть следствием высокого болевого порога в сочетании с легким течением заболевания. С другой стороны, отсутствие ноцицепции может быть проявлением дефицита факторов защитной реакции организма. В настоящее время вещество Р рассматривают как медиатор афферентной иннервации органов иммунной системы. Вещество Р *in vitro* стимулирует хемотаксис полиморфно-ядерных лимфоцитов человека и стимулирует гуморальный иммунный ответ [11]. Низкие концентрации вещества Р у больных были расценены как сигнал нарушения нейроиммунных взаимодействий. Как объяснить тяжелый воспалительный процесс и при этом полное отсутствие болевого симптома? Наряду с нормальными показателями, сравнимыми с контрольной группой, у больных с отсутствием болевого симптома были и резко низкие значения концентрации вещества Р, так сказать, ниже «нормы». Для определения дифференциального разделительного значения показателя уровня вещества Р, при котором отсутствие болевого симптома свидетельствовало о медиаторных нарушениях, был использован ROC-анализ. Диагностической точкой разделения концентрации вещества Р в сыворотке крови, при которой дальнейшее снижение ассоциируется с нарушением нейроиммунной реактивности, стала величина 98,3 пг/мл (приближенное значение 100 пг/мл). При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 83,95%, а специфичность — 100%. Пациенты в подгруппе 2б были разделены в зависимости от дифференциального разделительного значения уровня вещества Р, равного 100 пг/мл. Если концентрация вещества Р в сыворотке крови выше 100 пг/мл, то его уровень соответствует отсутствию болевого симптома из-за легкого течения воспалительного процесса и высокого порога болевого раздражения, т. е. отсутствие болевого симптома было типичным для такой патологии носа и околоносовых пазух. В этом случае воспалительный процесс является следствием инфекционного фактора, имеет легкое течение и требует стандартной общепринятой терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. При этом выявлена положительная корреляция между значениями уровня вещества Р и суммарным показателем боли ( $r=0,5893$ ;  $p=0,00$ ), а также между значениями уровня вещества Р и показателем СРБ ( $r=0,3926$ ;  $p=0,000$ ). Таким образом, отсутствие болевого симптома при концентрации вещества Р  $>100$  пг/мл отражает легкое течение воспалительного процесса.

Концентрации вещества Р в сыворотке крови меньше, чем 100 пг/мл, свидетельствуют о недостаточном меди-

аторном ответе на инфекционный фактор. Нейроиммунная недостаточность приводит к тяжелому течению воспалительного процесса, при этом защитные реакции организма не срабатывают, что проявляется отсутствием боли. При корреляционном анализе уровня вещества Р и суммарного показателя боли выявлена прямая зависимость этих показателей ( $r=0,7623$ ;  $p=0,000$ ). Противоположный результат получен при анализе тяжести течения воспалительного процесса и уровня вещества Р: имеется отрицательная корреляция между значениями уровня вещества Р и показателем СРБ ( $r=-0,8651$ ;  $p=0,000$ ), т. е. тяжелый воспалительный процесс у этих больных сопровождается дефицитом вещества Р.

Исследование иммунного статуса подтвердило эти предположения. При заболеваниях носа и околоносовых пазух адекватный ответ иммунной системы на инфекционный агент проявляется умеренным болевым симптомом. Уровень вещества Р в сыворотке крови колеблется в пределах 100–2000 пг/мл. Концентрация провоспалительных цитокинов выше у больных с уровнем вещества Р  $>500$  пг/мл и с наличием боли. Отсутствие боли при концентрации вещества Р 100–500 пг/мл отражает невысокую активность воспалительного процесса и также характеризует адекватный ответ иммунной системы. В этом случае повышается концентрация противовоспалительных цитокинов. Они, в свою очередь, снижая концентрацию вещества Р, уменьшают болевой симптом. Таким образом, при адекватном ответе иммунной системы смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительных цитокинов усиливает болевой симптом, противовоспалительных — ослабляет.

Нетипичные для заболеваний носа и околоносовых пазух проявления болевого симптома в виде его отсутствия или сильной боли свидетельствуют о нарушении иммунного ответа.

Выраженный болевой симптом с уровнем вещества Р  $>2000$  пг/мл свидетельствует о включении нейрогенных механизмов. Цитокиновый баланс смещен в сторону провоспалительных цитокинов, что привело к дисрегуляции цитокин-опосредованных механизмов кооперации Т-лимфоцитов, недостаточности иммунного ответа и пролонгировании болевого симптома. Что явилось пусковым механизмом — дисбаланс цитокинов или сбой в системе нейромедиаторов — пока не ясно, можно лишь предположить, что данные нарушения взаимно усиливают друг друга, замыкая «порочный круг».

Отсутствие болевого симптома с низкими ( $<100$  пг/мл) концентрациями вещества Р является маркером иммунодефицита. Показатели иммунограмм выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдают клеточное, гуморальное звенья и фагоцитоз. Дисбаланс цитокинов в виде недостаточности провоспалительного звена приводит к нарушению дифференцировки Т-лимфоцитов. Высокие концентрации противовоспалительных цитокинов, активируя супрессорные клетки, останавливают воспалительный процесс, который еще не справился в инфекции. Низкие концентрации провоспалительных цитокинов не индуцируют синтез вещества Р, а высокие концентрации провоспалительных цитокинов блокируют рецепторы вещества Р — болевого симптома нет. Таким образом, отсутствие болевого симптома (концентрации вещества Р  $<100$  пг/мл) служит проявлением нейроиммунной недостаточности, свидетельствующей о комбинированном иммунодефиците.

Таким образом, лицевая боль при заболеваниях носа и околоносовых пазух имеет прямую связь с патогенезом заболевания, выполняет защитную функцию и не зависит от окружающих внешних факторов; нет достоверных отличий характеристик болевого симптома в зависимости от нозологической формы заболевания. Нарушение носового дыхания способствует более тяжелому эмоциональному переживанию боли. При адекватном болевом симптоме, характерном для заболеваний носа и околоносовых пазух, концентрация вещества P в сыворотке крови пациентов находится в пределах 100–2000 пг/мл. В этом случае болевой симптом соответствует тяжести течения воспалитель-

ного процесса и свидетельствует о нормальной нейроиммунной реактивности. Выраженный болевой симптом, характеризующийся высокими концентрациями вещества P в сыворотке крови, отражает участие в воспалительном процессе нейrogenных механизмов, выступающих как повреждающий фактор и свидетельствующих о нейроиммунной недостаточности. Отсутствие болевого симптома в сочетании с низкими концентрациями вещества P в сыворотке крови свидетельствуют о нейроиммунной недостаточности, которая приводит к тяжелому или затяжному течению воспалительного процесса на фоне комбинированного иммунодефицита.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е. Многомерный вербально-цветовой тест (способ оценки боли): пособие для врачей. Москва; 2004. 47с.
2. Вишняков В.В., Палажук О.А., Сергеева Т.А. Самооценка здоровья пациентов с хроническим синуситом. Российская ринология. 2007;2:91.
3. Волков А.Г., Стагниева И.В., Ерошенко А.Ю. Значимость локального болевого симптома при фронтите. Вестник оториноларингологии. 2010;4:38–40.
4. Волков А.Г., Стагниева И.В. Острый и хронический фронтит: современный взгляд на проблему. Вестник оториноларингологии. 2012;6:98–102.
5. Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Чиньков Н.А. Характер цефалгий при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. Российская оториноларингология. 2009;2(39):96–101.
6. Корнова Н.В. Сосудистый компонент цефалгий при патологии риноорбитальной области. В кн.: Труды Всерос. конф. «Проблема реабилитации в оториноларингологии». Самара; 2003. С. 362–3.
7. Крюков А.И., Шубин М.Н. Риногенная цефалгия. В кн.: Современные вопросы аудиологии и ринологии: В кн.: Тез. докл. научно-практ. конф. Курск; 2000. С. 171–2.
8. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Сост. С.В. Рязанцев, В.И. Кочеровец. Санкт-Петербург: Национальный регистр; 2010. 40 с.
9. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Логвинова А.А. Состояние иммунной системы при головной боли. Боль. 2004;2(3):53–5.
10. Choi J.Y., Seo W.K., Kim J.H., et al. Symptomatic SUNCT syndrome associated with ipsilateral paranasal sinusitis. Headache. 2008;48(10):1527–30.
11. Hokfelt T.T., Pernow B., Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. J Int Med. 2001;249:27–40.
12. Jones N.S. The prevalence of facial pain and purulent sinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;17(1):38–42.
13. Sessle B.J., editor. Orofacial pain: recent advances in assessment, management, and understanding of mechanisms. International Association for the Study of Pain/IASP Press. 2014. 526 p.
14. Thornton M.A., Brown C. Up front about frontal headaches and sinusitis. Ir Med J. 2009;102(4):120–2.
15. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Immune activation: The role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain. 1995;63(3):289–302.
16. Yu L.C., Hou J.F., Fu F.H., Zhang Y.X. Roles of calcitonin gene-related peptide and its receptors in pain-related behavioral responses in the central nervous system. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(8):1185–91.
17. Zakrzewska J.M. Facial pain: an update. Curr Opin Support Palliat Care. 2009;3(2):125–30.
18. Zimmerman M. Physiological mechanisms of pain. Triangle. 2006;20(1–2):7–18.

# ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (метаанализ эффективности и не прямое сравнение)

Подчуфарова Е.В.  
Великобритания

*В статье приведен реферат метааналитического сравнения пероральных лекарственных средств, которые применяются для лечения невропатических болевых синдромов, связанных с поражением периферической нервной системы. Публикация содержит информацию о сравнительной эффективности различных дозировок пероральных препаратов, полученную методом непрямого сравнения, важным в отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по непосредственному сравнению эффективности лекарственных средств. Наибольшее снижение интенсивности боли при сравнении с плацебо отмечается при применении дулоксетина (120 мг/сут) и прегабалина (600 мг/сут). Непрямое сравнение между различными препаратами показало наибольшую величину эффекта для дулоксетина в дозах 120 и 60 мг/сут, следующим по эффективности был прегабалин в дозе 600 мг/сут.*

**Ключевые слова:** невропатическая боль, постгерпетическая невралгия, болевая диабетическая невропатия, лечение.

**Контакты:** Екатерина Владимировна Подчуфарова; [neuro\\_kat@yahoo.co.uk](mailto:neuro_kat@yahoo.co.uk)

**Для ссылки:** Подчуфарова Е.В. Пероральные лекарственные средства, применяемые для лечения невропатических болевых синдромов, связанных с поражением периферической нервной системы (метаанализ эффективности и не прямое сравнение). *Российский журнал боли.* 2014;(3-4):45-50.

**Oral drugs used to treat neuropathic pain syndromes associated with peripheral nervous system lesion: Meta-analysis of efficacy and indirect comparison**  
**Podchufarova E. V.**  
United Kingdom

*The article provides an abstract of the meta-analysis comparison of oral drugs used to treat neuropathic pain syndromes associated with peripheral nervous system lesions. It contains information on the comparative efficiency of different dosages of oral drugs, which has been obtained by an indirect comparison method that is important in the absence of randomized controlled trials indirectly comparing the efficacy of the drugs. As compared with placebo, duloxetine (120 mg/day) and pregabalin (600 mg/day) are noted to cause the highest reduction in pain intensity. The indirect comparison of different drugs has shown that duloxetine 120 and 60 mg/day has the highest effect, followed by pregabalin 600 mg/day.*

**Key words:** neuropathic pain, postherpetic neuralgia, painful diabetic neuropathy, treatment.

**Contact:** Ekaterina Vladimirovna Podchufarova; [neuro\\_kat@yahoo.co.uk](mailto:neuro_kat@yahoo.co.uk)

**For reference:** Podchufarova E.V. Oral drugs used to treat neuropathic pain syndromes associated with peripheral nervous system lesion: *Meta-analysis of efficacy and indirect comparison. Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2014;(3-4):45-50.

Для лечения невропатических болевых синдромов в качестве препаратов первого ряда широко применяются антиконвульсанты и антидепрессанты. Их эффективность доказана данными как обсервационных, так и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Многие из лекарственных средств (ЛС) этих групп требуют относительно длительного времени для подбора оптимальной терапевтической дозы. Однако большинство опубликованных данных клинических исследований основано на относительно коротких периодах наблюдения пациентов (8 нед и менее), и перенос их данных на популяцию пациентов с хронической болью не является достаточно обоснованным. При хронических болевых синдромах положительные результаты исследований длительностью менее 12 нед нередко приводят к переоценке эффективности препарата. Данные

о непосредственном сравнении эффективности различных пероральных ЛС при хронической боли недоступны.

Настоящая публикация является рефератом метааналитического сравнения пероральных ЛС, применяющихся при невропатических болевых синдромах, связанных с поражением периферической нервной системы (ПНС) [3]. Авторы сфокусировали внимание на РКИ по оценке эффективности пероральных препаратов при двух невропатических болевых синдромах: постгерпетической невралгии и болевой диабетической невропатии. С помощью метааналитических методов была определена величина эффекта по главным и второстепенным показателям эффективности лечения для всех терапевтических доз препаратов. Также проведено не прямое сравнение величины эффекта между различными ЛС.

Таблица 1. Снижение исходной интенсивности боли к 12-й неделе лечения и позже (разность средних значений) при сравнении активного препарата с ПЛ (изменение интенсивности боли), приведено в порядке убывания величины эффекта

ЛС, доза, мг	Число пациентов, получавших препарат	Изменение интенсивности боли	95% ДИ	p
Дулоксетин 120	338	1,17	0,77–1,58	<0,001
Прегабалин 600	448	1,11	0,77–1,45	<0,001
Дулоксетин 60	337	1,08	0,70–1,46	<0,001
Зонизамид 540	11	1,08	-0,33–2,49	0,13
Окскарбазепин 1800	157	0,85	0,19–1,51	0,01
Прегабалин 150	185	0,66	-0,13–1,44	0,1
ДМХ 90/60	131	0,60	0,41–0,80	<0,001
Лакосамид 400	360	0,56	0,24–0,89	<0,001
Прегабалин 300	331	0,53	0,11–0,94	0,01
Окскарбазепин 1200	87	0,50	-0,27–1,27	0,2
Топирамат 400	467	0,45	-0,05–0,95	0,08
Лакосамид 600	355	0,41	0,14–0,68	<0,001
Лакосамид 200	230	0,36	-0,05–0,78	0,09
ДМХ 60/60	125	0,20	0,01–0,39	0,043
Топирамат 200	369	0,04	-0,70–0,79	0,91
Топирамат 100	250	0,00	-1,37–1,36	1

**Примечание.** ДМХ – комбинированный препарат декстрометорфан-хинидин, ДИ – доверительный интервал.

Для проведения метаанализа изначально были отобраны все англоязычные публикации, содержащие результаты РКИ пероральных ЛС при невропатических болевых синдромах, связанных с поражением ПНС, из баз данных MEDLINE (с 1966 г. по декабрь 2012 г.), EMBASE (с 1980 г. по декабрь 2012 г.), электронной библиотеки Кокрановского сотрудничества за 2012 г. и Оксфордской базы данных по обезболиванию (Oxford Pain Relief Database) за 2012 г. Включаемые в последующий анализ исследования должны были удовлетворять следующим критериям: в качестве показателя эффективности содержать 11-балльную (от 0 до 10 баллов) шкалу интенсивности боли; иметь длительность 12 нед и более; результаты исследования должны быть проанализированы исходя из распределения по группам на этапе рандомизации (intention-to-treat analysis) и иметь оценку 3 балла и выше по 5-балльной шкале оценки качества исследования, предложенной А. Jadad и соавт. [2]. Критериям включения в последующий анализ удовлетворяли 17 исследований (из 584 публикаций и выделенных из них 73 полнотекстовых статей). Из проанализированных полнотекстовых статей большинство было исключено из-за относительно короткой длительности наблюдений или невозможности сравнения главных показателей эффективности. Было изучено 38 сравнений эффективности препаратов, включая их различные дозы, с плацебо (ПЛ). Общее число пациентов (в основных группах и группах сравнения) составило 5975 человек (в среднем 157 пациентов в каждом исследовании). Среднее время приема препарата составило 15,6 нед (от 12 до 22 нед), включая время подбора дозы (в 21 исследовании), составившее в среднем 4 нед (от 0 до

10 нед), и время приема препарата в постоянной дозе, составившее 11,6 нед (от 4 до 16 нед). Были изучены 7 ЛС и 17 их различных доз. Однако сравнение с ПЛ, например, было проведено только для одной дозы зонизамида, и десять сравнений – для различных доз прегабалина.

В качестве главного показателя эффективности ЛС была выбрана разность средних значений при сравнении активного препарата с ПЛ по одному из двух параметров: 1) снижение интенсивности боли по сравнению с исходным показателем на 12-й неделе лечения или позже, либо 2) сравнение интенсивности боли в группе, получавшей активный препарат, с группой, получавшей ПЛ, через 12 нед лечения (с применением ковариационного анализа – ANCOVA – для исходных показателей). Первый вид анализа являлся предпочтительным. Сравнение интенсивности боли в конце лечения проводилось, когда в исследовании не вычислялись или не публиковались стандартные отклонения исходной интенсивности боли. В качестве второстепенных показателей эффективности в метаанализе оценивалась степень нарушений сна согласно 11-балльной шкале нарушений сна; число пациентов, у которых интенсивность боли снижалась более чем на 50%, по сравнению с исходным значением (определялся показатель NNT – number needed to treat: число больных, которых необходимо лечить до достижения благоприятного исхода), и изменение по шкале общего клинического впечатления, где оценивалось число пациентов со «значительным» и «очень значительным» улучшением (также в виде показателя NNT). Во всех исследованиях была описана частота досрочного выбывания пациентов из исследования, связан-

Таблица 2. Снижение выраженности нарушений сна по сравнению с исходными показателями на 12-й неделе лечения и позже (разность средних значений) при сравнении активного препарата с ПЛ, приведено в порядке убывания величины эффекта

ЛС, доза, мг	Число пациентов, получавших препарат	Разница в снижении выраженности нарушений сна по сравнению с ПЛ	95% ДИ	p
Прегабалин 600	448	1,1	0,7–1,6	<0,001
Лакосамид 600	263	1,0	0,3–1,6	0,003
Дулоксетин 60	223	0,9	0,5–1,2	<0,001
Прегабалин 300	300	0,9	0,6–1,2	<0,001
Дулоксетин 120	225	0,8	0,3–1,3	0,003
Прегабалин 150	185	0,7	0,1–1,3	0,016
Топирамат 400	208	0,7	0,0–1,4	0,051
Лакосамид 400	269	0,5	0,0–0,9	0,033
ДМХ 90/60	131	0,5	0,3–0,7	<0,001
ДМХ 45/60	125	0,3	0,1–0,5	0,01

ная с развитием нежелательных явлений (НЯ). Определялось число пациентов, которое необходимо пролечить для развития НЯ хотя бы у одного (number needed to harm – NNH). Было проведено не прямое сравнение эффективности различных доз исследуемых ЛС друг с другом. Для этого использовался мета-регрессионный подход с последующим представлением данных в виде линейных комбинаций подгрупп разностей средних значений и стандартных ошибок.

Разность средних значений при анализе снижения интенсивности боли в сравнении с ПЛ составила от 0 до 1,17 (табл. 1). Этот показатель отражает среднее снижение интенсивности боли по сравнению с ПЛ через 12 нед на-

блюдения и позже. Наибольший эффект на снижение интенсивности боли оказывали высокие дозы прегабалина (600 мг/сут) и дулоксетина (120 мг/сут).

Метаанализ величины эффекта по второстепенным показателям эффективности, в целом, соответствовал главным показателям эффективности. Большее снижение интенсивности боли сопровождалось более значимыми показателями улучшения сна и общего улучшения, а также соответствовало большему удельному весу пациентов со снижением интенсивности боли на 50% и более.

Шкала нарушений сна применялись в 18 сравнениях различных доз препаратов и ПЛ. Разность средних значений по влиянию боли на качество сна при сравнении ЛС и ПЛ со-

Таблица 3. Доля пациентов со снижением интенсивности боли более чем на 50% (NNT)

ЛС и доза, мг	Число пациентов, получавших препарат	NNT	95% ДИ	p
Зонизамид 540	11	3,7	2,4–7,8	<0,001
ДМХ 90/60	131	3,7	2,4–8,2	<0,001
Прегабалин 600	448	4,1	3,2–5,9	<0,001
Дулоксетин 120	338	4,9	3,2–10,8	<0,001
Дулоксетин 60	337	5,1	3,5–9,0	<0,001
Окскарбазепин 1800	69	6,0	3,2–38,5	0,02
ДМХ 45/60	125	6,7	3,3–НВ	0,05
Топирамат 400	208	6,9	4,1–22,2	0,004
Прегабалин 150	185	7,6	3,7–НВ	0,067
Прегабалин 300	331	9,0	5,0–50	0,017
Лакосамид 400	269	11,9	4,7–НВ	0,204
Лакосамид 600	263	21,3	5,9–НВ	0,452
Лакосамид 200	138	НВ	4,9–НВ	1

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: НВ – не подлежит вычислению вследствие отрицательного значения NNT ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4. Частота НЯ, связанных с выбыванием пациентов из исследования (приведена в виде показателя NNH), данные в порядке убывания (от наименьшей до наибольшей частоты НЯ)

ЛС и доза, мг	Число пациентов, получавших препарат	NNH	95% ДИ	p
Лакосамид 200	234	НВ	11,6–НВ	0,9
Прегабалин 150	186	47,6	12,3–НВ	0,49
Дулоксетин 60	345	21,3	10,4–НВ	0,06
Прегабалин 300	331	16,4	9,1–90,9	0,02
Топирамат 100	250	12,5	6,7–90,9	0,02
Лакосамид 400	366	10,4	6,3–29,4	0,001
ДМХ 45/60	125	10,4	4,8–НВ	0,10
Дулоксетин 120	341	9,0	6,3–16,1	0,001
Прегабалин 600	448	7,6	5,3–13,3	0,001
ДМХ 90/60	131	6,8	3,7–41,7	0,02
Окскарбазепин 1200	87	6,2	3,6–21,7	0,01
Топирамат 200	369	5,9	4,3–9,2	0,001
Топирамат 400	470	5,1	4,0–7,0	0,001
Лакосамид 600	363	4,1	3,0–6,5	0,001
Окскарбазепин 1800	157	3,6	2,5–6,9	0,01
Зонисамид 540	12	2,6	1,5–8,3	0

ставила от 0,3 до 1,1. Прегабалин в дозе 600 мг/сут оказывал наибольшее влияние на улучшение сна с разностью средних значений при сравнении с ПЛ 1,1 (95% ДИ 0,7–1,6; табл. 2).

Доля пациентов со снижением интенсивности боли более чем на 50% могла быть определена в 23 из 38 сравнений ЛС и ПЛ. NNT составило для этого показателя от 3,7 до 21,3 (табл. 3). Наиболее благоприятными были данные при применении препарата ДМХ в комбинации 90/60 мг/сут [3,7 (95% ДИ 2,4–8,2)], прегабалина в дозе 600 мг/сут [4,1 (95% ДИ 3,2–5,9)] и зонисамида в дозе 540 мг/сут [3,7 (95% ДИ 2,4–7,8)]. Эти данные несколько противоречат оценке величины эффекта ДМХ и зонисамида, рассчитанной по главному показателю эффективности, однако рекомендации по оценке эффективности ЛС при хронической боли указывают на важность респондерного анализа (анализ количества пациентов, у которых отмечался или не отмечался эффект от лечения), нежели оценка эффекта по разнице средних, когда очень хороший эффект у одной группы пациентов нивелируется отсутствием или низкой эффективностью ЛС у других больных. Тем не менее, например, для дулоксетина данные об эффективности по главному и второстепенным показателям эффективности были сопоставимы.

Общее клиническое улучшение было рассчитано для 34 сравнений ЛС и ПЛ. Число больных, которых необходимо лечить до достижения улучшения большего уровня, чем минимальный, составило от 4,5 до 11,4. Показатели эффективности прегабалина в дозе 600 мг/сут, дулоксетина в до-

зах 60 и 120 мг/сут были сопоставимы: 5,1 (95% ДИ 3,57–9,1); 4,6 (95% ДИ 3,36–7,52); 4,5 (95% ДИ 3,39–6,76) соответственно.

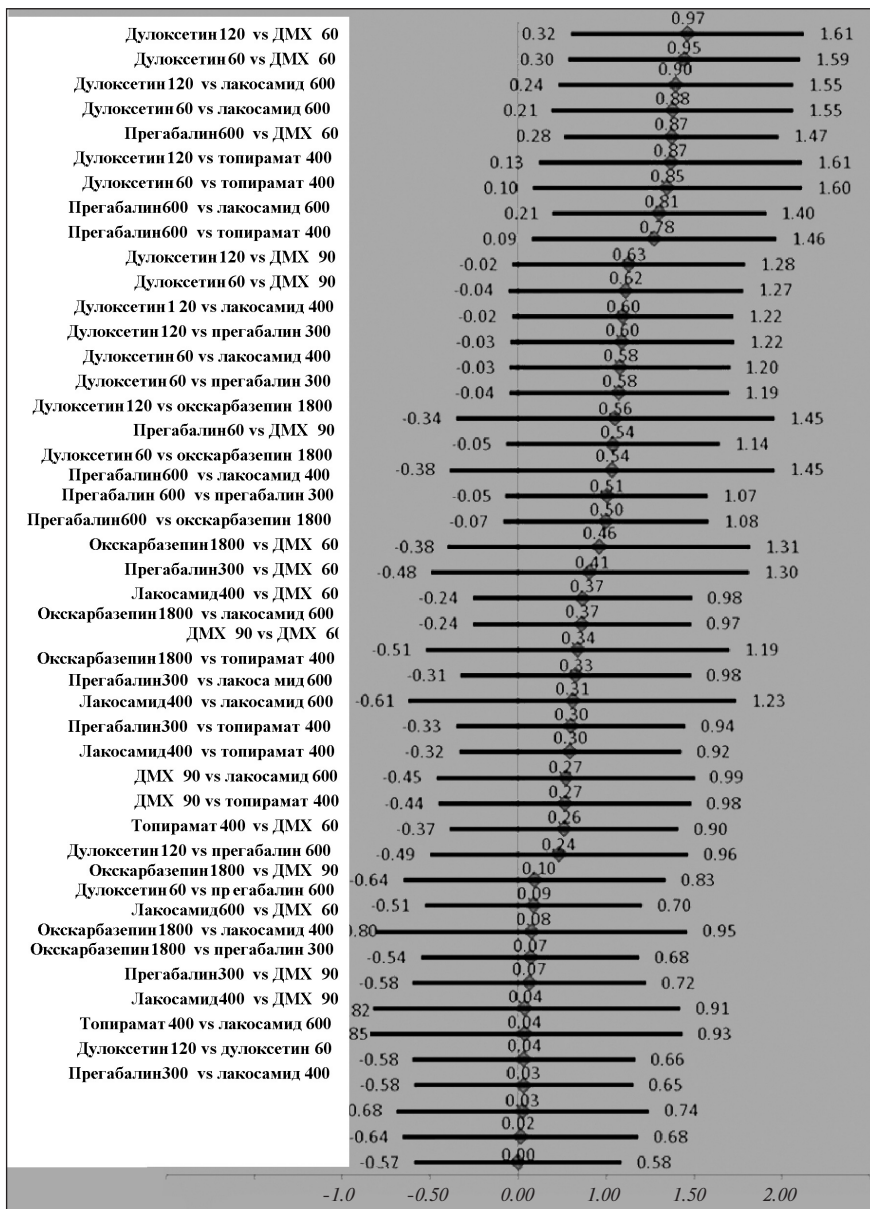
Число пациентов, которых необходимо пролечить для развития НЯ хотя бы у одного больного, приводящего к его досрочному выбыванию из исследования (NNH), было самым низким (хуже) при применении окскарбазепина в дозе 1800 мг/сут и зонисамида в дозе 540 мг/сут (3,6 и 2,6 соответственно). При применении больших доз топирамата, прегабалина и дулоксетина NNH была меньше, чем при применении более низких доз этих ЛС (табл. 4).

Непрямое сравнение величины эффекта между различными ЛС было проведено по главным показателям эффективности лечения – разнице средних значений между ПЛ и препаратом по снижению боли по сравнению с исходным значением через 12 нед или более либо (в исследованиях с отличными главными показателями эффективности) – по интенсивности боли на 12-й неделе наблюдения и позже. Данная процедура проводилась также с учетом частоты досрочного выбывания пациентов из исследования, связанного с развитием НЯ. На рисунке приведен график метаанализа. Дулоксетин в дозе 120 мг/сут был наиболее эффективным препаратом в отношении снижения интенсивности боли. Дулоксетин в дозе 60 мг/сут и прегабалин в дозе 600 мг/сут занимали следующие позиции. При этом статистическое различие в эффективности двух доз дулоксетина было незначительным (величина эффекта,  $d=0,02$ )<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Величина эффекта обычно описывается в виде долей, например  $d=0,2$  или  $d=0,5$ . Одна из наиболее распространенных ее интерпретаций основывается на работах J. Cohen (1982): 0,2 и ниже – малая; 0,5 – средняя; 0,8 и выше – большая величина эффекта. Несмотря на небесспорность данной классификации, предложения J. Cohen являются общепринятой и удобной основой для интерпретации результатов систематических обзоров и метаанализа (прим. автора).

По данным метаанализа и непрямого сравнения эффективности ЛС, дулоксетин в дозе 120 мг/сут отличался умеренным преимуществом перед другими пероральными препаратами для лечения невропатического болевого синдрома, связанного с поражением ПНС. При этом его эффективность значимо не отличалась от эффективности дулоксетина в дозе 60 мг/сутки и прегабалина в дозе 600 мг/сут. Комбинированный препарат ДМХ оказывал очень незначительный эффект на уменьшение интенсивности боли. Несколько исследований разных дозировок нового антиконвульсанта лакосамида показали его малую и умеренную эффективность для лечения периферических невропатических болевых синдромов, однако она была значимо ниже, чем, например, у прегабалина в дозе 600 мг/сут. Окскарбазепин в дозе 1800 мг/сут отличался статистически значимым умеренным влиянием на снижение интенсивности боли при первичном анализе главных показателей эффективности, однако это сопровождалось одной из наибольших частот досрочного выбывания пациентов из исследования, связанного с развитием НЯ (NNH=3,6). Топирамат в разных режимах дозирования не оказывал положительного влияния на интенсивность невропатического болевого синдрома, или результаты исследований были противоречивы.

Данные метаанализа согласуются с ранее проведенными сравнениями ЛС для лечения невропатической боли. N. Finnegrup и соавт. [1] опубликовали анализ клинических исследований различной длительности пероральных, местных и инъекционных ЛС для лечения центральных и периферических невропатических болевых синдромов. В публикации в качестве показателя эффективности лечения оценивались доля пациентов со снижением интенсивности боли более чем на 50% (NNT для достижения как минимум 50% снижения интенсивности боли) и число пациентов, которое необходимо пролечить для развития НЯ, приводящего к преждевременному выбыванию из исследования хотя бы одного большего (NNH). При этом наиболее эффективными ЛС оказались прегабалин, габапентин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (в последнем случае оценивался класс ЛС) с NNT 4–8 и NNH 13–20. S. Quilici и соавт. [4] опубликовали метаанализ и не прямое сравнение эффективности прегабалина и дулоксетина при диабетической болевой невропатии, включив исследования различной длительности. Оба препарата отличались



Непрямое метааналитическое сравнение пероральных ЛС для лечения невропатического болевого синдрома, связанного с поражением ПНС по снижению интенсивности боли на 12-й неделе лечения и позже при сравнении с ПЛ (после наименований препаратов приведены дозы, мг). Данные приведены в виде арифметической разницы величины эффекта по главным показателям эффективности между двумя активными методами лечения (обозначены точкой), с ДИ, скорректированы с применением мета-регрессионного анализа по показателю выбывания пациентов из исследования, связанного с развитием НЯ. Вертикальная линия соответствует отсутствию различий между методами

ались значимым влиянием на интенсивность боли по 11-балльной шкале по сравнению с ПЛ, с величиной эффекта 1,1 для дулоксетина и 0,9 для прегабалина, однако без достоверных различий при не прямом сравнении препаратов друг с другом. Применение прегабалина приводило к большему положительному изменению шкалы общего клинического впечатления, в то время как назначение дулоксетина сопровождалось значительно меньшим риском развития головокружения.

Приведенное исследование дает более полную информацию о не прямых сравнениях препаратов для лече-

ния невропатического болевого синдрома при поражении ПНС, показывая, что как основное действие, так и НЯ являются дозозависимыми. Дулоксетин в дозе 120 мг/сут — наиболее эффективное ЛС, этот показатель сохраняется даже с учетом частоты отказа пациентов от лечения, связанного с развитием НЯ. Тем не менее проведенное исследование имеет определенные ограничения. Поскольку в анализ были включены исследования эффективности ЛС только при болевой диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии, его данные не могут быть непосредственно перенесены на другие невропатические болевые синдромы. С другой стороны, указанные состояния являются одними из основных и наиболее хорошо диагностируемых причин развития невропатической боли, что делает их оптимальными моделями для проведения клинических исследований, в отличие от многих других неоднозначно трактуемых невропатических болевых синдромов (например, пояснично-крестцовой радикулопатии, при которой болевой синдром трудно дифференцировать со скелетно-мышечной болью). Другим фактором, лимитирующим интерпретацию данных об эффективности ЛС, была длительность клинических исследований, включенных в анализ. Например, эффективность габапентина и трициклических антидепрессантов не оценивалась в слепых РКИ длительностью более 12 нед. Авторы предполагают, что заинтересованность в финансировании подобных исследований невысока, так как препараты доступны в виде дженериков, а габапентин, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

средств США (FDA) для лечения постгерпетической невралгии, является достаточно популярным среди врачей. Два ЛС, оказавшиеся наиболее эффективными по данным проведенного метаанализа, дулоксетин и прегабалин, одобрены FDA для лечения невропатических болевых синдромов. Для оценки их эффективности проведено наибольшее число РКИ длительностью свыше 12 нед, что может скорее отражать мотивацию производителей показать преимущественную эффективность именно этих пероральных ЛС, нежели подтверждать эффективность габапентина и трициклических антидепрессантов. Авторы подчеркивают, что, тем не менее, целью проведенного анализа являлось не стимулирование врачей назначать более современные и дорогие ЛС, а представление качественной доказательной базы об эффективном лечении невропатического болевого синдрома. Кроме этого, в приведенный метаанализ не были включены данные о местных и инъекционных ЛС, таких как капсаицин и ботулотоксин.

За исключением перечисленных выше ограничений, метаанализ содержит полезную информацию о сравнительной эффективности пероральных ЛС, применяемых для лечения невропатических болевых синдромов, полученную методом непрямого сравнения, важным при отсутствии РКИ по непосредственному сравнению эффективности препаратов. Для оптимизации лечения пациентов с невропатическими болевыми синдромами в будущем необходимо проведение длительных РКИ, в том числе с применением дженерических препаратов, и прямое сравнение в РКИ эффективности различных ЛС.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573–81.  
2. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

*Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.

3. Ney J.P., Devine E.B., Watanabe J.H., et al. Comparative efficacy of oral pharmaceuticals for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: Meta-analysis and indirect treatment comparisons. *Pain Medicine*.

2013;14:706–19.

4. Quilici S., Chancellor J., Lothgren M., et al. Metaanalysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009;9:6–19.

# ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОЙ ФОРМЫ КЕТОРОЛАКА ПОСЛЕ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННЫХ ОПЕРАЦИЙ

Мушкова И.А., Майчук Н.В., Каримова А.Н.

ФГБУ «МНТК „Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

*Рассмотрено применение препарата местного действия кеторолака в раннем послеоперационном периоде в кераторефракционной хирургии. Исследование показало, что препарат оказывает быстрый, выраженный анальгезирующий эффект у пациентов после операции ФемтоЛАЗИК, не замедляет реэпителизацию роговицы и может быть рекомендован для применения в клинической практике.*

**Ключевые слова:** кераторефракционная хирургия, анальгезия, местная форма кеторолака.

**Контакты:** Наталья Владимировна Майчук; [drmaichuk@yandex.ru](mailto:drmaichuk@yandex.ru)

**Для ссылки:** Мушкова И.А., Майчук Н.В., Каримова А.Н. Изучение клинической эффективности местной формы кеторолака после кераторефракционных операций. *Российский журнал боли.* 2014;(3-4):51-53.

## *Investigation of the clinical efficacy of topical ketorolac after keratorefractive surgery*

*Mushkova I.A., Maichuk N.V., Karimova A.N.*

*Acad. S.N. Fedorov Intersectorial Research and Technology Complex "Eye Microsurgery", Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

*The paper considers the use of topical ketorolac in the early postoperative period after keratorefractive surgery. The investigation has indicated that the drug exerts its rapid, marked analgesic effect in patients after FemtoLASIK surgery, fails to delay corneal re-epithelization, and it may be recommended for clinical application.*

**Key words:** keratorefractive surgery, analgesia, topical ketorolac.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Maichuk; [drmaichuk@yandex.ru](mailto:drmaichuk@yandex.ru)

**For reference:** Mushkova I.A., Maichuk N.V., Karimova A.N. Investigation of the clinical efficacy of topical ketorolac after keratorefractive surgery. *Rossiyskiy Zhurnal Boli.* 2014;(3-4):51-53.

Современные кераторефракционные операции — высокопредсказуемый, безопасный и эффективный способ повышения остроты зрения у пациентов с аномалиями рефракции, такими как миопия, гиперметропия, различные виды астигматизма [4]. Данный вид оптической коррекции, как правило, выбирают пациенты с высокими требованиями к качеству жизни, ведущие активный образ жизни, нуждающиеся в быстрой медико-социальной реабилитации и предъявляющие повышенные ожидания к результату коррекции [5, 6]. При этом, согласно опросу пациентов на выходе из рефракционного отделения ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза», проведенному после получения консультации хирурга с описанием хода операции и послеоперационного течения, 4,7% пациентов отказываются от операции, опасаясь болезненных ощущений в послеоперационном периоде, а у 13,4% пациентов ожидаемые ощущения вызывают сильные опасения.

Это актуализирует применение обезболивающих препаратов для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде кераторефракционной хирургии. Однако парентеральный и пероральный пути введения препаратов ограничены вероятностью системных побочных реакций и осложнений [3]. В связи с вышеизложенным получают преимущество местные препараты, обладающие обезболивающим эффектом (капли и мази). Вместе с тем известно, что препараты, традиционно используемые в офтальмологии для этой цели (местные анестетики, производные диклофенака и т. д.), могут вызывать замедление реэпителизации, токсико-аллергические реакции и в некоторых случаях оказываются эпителиотоксичными [2, 3, 7], что крайне нежелательно в раннем послеоперационном периоде кераторефракционной хирургии, поскольку может привести к удлинению репаративного процесса.

Появление на российском фармакологическом рынке нового препарата местного действия кеторолака (Акью-

лар ЛС, глазные капли с 0,4% содержанием кеторолака трометамин фирмы Allergan Sales LLC, США), имеющего показания к применению «боль, жжение, фотофобия, слезотечение после операций на роговице», привлекло наше внимание. Вместе с тем, поскольку основное действующее вещество данного препарата является производным пирролизин-карбоксиловой кислоты и относится к нестероидным противовоспалительным препаратам, то, обладая выраженным анальгезирующим, противоотечным и противовоспалительным эффектом, оно также может замедлять реэпителизацию роговицы.

**Целью** настоящей работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности препарата Акьюлар ЛС в раннем послеоперационном периоде кераторефракционной хирургии.

**Материал и методы.** В исследование вошло 88 больных с миопией средней степени, которым с целью коррекции рефракционных нарушений выполнялась операция ФемтоЛАЗИК. Методом примитивной рандомизации пациенты были разделены на две равные группы (табл. 1), сопоставимые по возрасту, полу и степени аметропии.

Медикаментозная подготовка и послеоперационная схема ведения были стандартными и идентичными у всех пациентов. Дополнительно пациенты были проинформированы, что им после операции будет инстиллирован обезболивающий препарат. Пациентам основной группы через 30 мин после операции был однократно инстиллирован препарат Акьюлар ЛС, а пациентам контрольной группы — одна капля физиологического раствора. Через 30 мин после инстилляции всем пациентам предлагалось оценить степень выраженности таких ощущений, как «боль в глазу», «светобоязнь», «слезотечение», «ощущение инородного тела» по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 5 (нестерпимо). Опросный лист был представлен в виде оригинально разработанной методики анализа визуальных аналоговых

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов

Группа	Пол	Средний возраст, годы, М±σ	Средний сферэквивалент рефракции, Дптр, М±σ
Контрольная (n=44; 88 глаз)	Мужчин – 19 Женщин – 25	27,5±2,6	-4,57±1,76
Основная (n=44; 88 глаз)	Мужчин – 23 Женщин – 21	26,4±3,2	-5,12±1,23

площади зоны; 4 – окрашивание свыше 1/2 площади. Баллы в каждой зоне суммировались. Максимальная оценка – 20 баллов.

Для анализа у каждого пациента случайным образом выбирали по одному глазу. Оценку состояния эпителия проводили через 1 ч, а также через 1 и 3 сут после операции.

Анализ рефракционных показателей хирургической коррекции

Номер амбулаторной карты пациента: 1411400  
 I. Дата заполнения (дата операции): 09.04.14  
 Оцените Ваши ощущения в данный момент:

1. Боль в глазу  
 0 «отсутствует» 1 2 3 4 5 «нестерпимо»

2. Светобоязнь  
 0 «отсутствует» 1 2 3 4 5 «нестерпимо»

3. Слезотечение  
 0 «отсутствует» 1 2 3 4 5 «нестерпимо»

4. Ощущение инородного тела  
 0 «отсутствует» 1 2 3 4 5 «нестерпимо»

5. Изменилось ли Ваше состояние после закапывания препарата?  
 - Улучшилось   
 - Ухудшилось  
 - Не изменилось

II. Дата заполнения (через 1 месяц после операции): 07.08.14

Удовлетворены ли Вы проведенной операцией?  
 0 «нет» 1 2 3 4 5 «в высшей степени удовлетворен»

Будете ли Вы рекомендовать операцию близким и друзьям?  
 Да   
 Нет  
 Не знаю

Рис. 1. Пример опросного листа для оценки степени выраженности ощущений после операции ФемтоЛАЗИК

шкал («линейки»), где были отмечены деления от 0 до 5. Каждому анализируемому пункту соответствовала своя «линейка» (рис. 1).

Для оценки влияния однократной инстилляцией препарата Акьюлар ЛС на скорость реэпителизации роговицы после проведенной операции ФемтоЛАЗИК всем пациентам была проведена оценка состояния эпителия роговицы по методике, разработанной нами ранее [1] и основанной на способности раствора флюоресцеина, инстиллированного в конъюнктивальную полость, выявлять эпителиальные дефекты (рис. 2).

Методика проведения теста: состояние роговичного эпителия оценивали после инстилляцией в конъюнктивальную полость 0,2% раствора флюоресцеина при биомикроскопии с использованием кобальтового фильтра. Для цифровой оценки степени повреждения эпителия роговицы условно делили на 5 зон. Окраску в каждой зоне оценивали от 0 до 4 баллов: 0 – нет окрашивания; 1 – единичные точечные окрашивания эпителия; 2 – локальное окрашивание до 1/3 площади зоны; 3 – окрашивание от 1/3 до 1/2

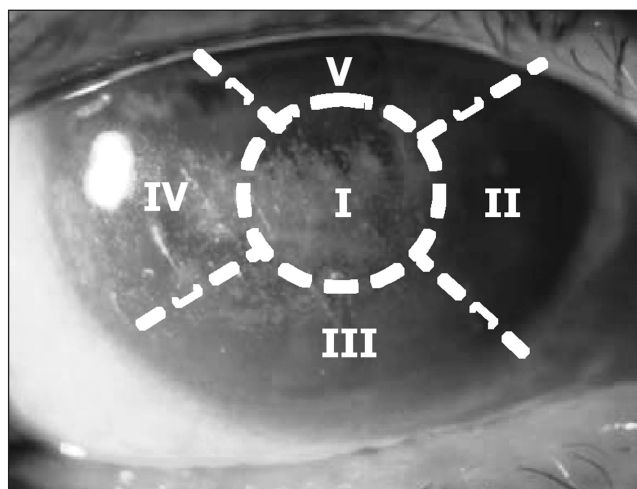


Рис. 2. Пример расчета оценки состояния эпителия роговицы. Пациент Р., 14 сут после операции ФемтоЛАЗИК, тяжелая нейротрофическая эпителиопатия: зона I – окрашивание более 1/2 площади роговицы (4 балла); в зонах II, III – окрашивание около 1/3 площади зоны (что соответствует 3 баллам); в зонах IV, V – единичные точечные окрашивания эпителия (1 балл). Всего – 12 баллов

аметропии (некорригированная и максимально корригированная острота зрения, сферэквивалент рефракции) анализировали до операции, через 1 сут и 1 мес после операции.

Общую удовлетворенность пациентов результатом операции оценивали по 5-балльной шкале (от 0 – не удовлетворен, до 5 – в высшей степени удовлетворен) через 1 мес после операции ФемтоЛАЗИК. Кроме того, всем пациентам задавали вопрос: «Будете ли Вы рекомендовать данную операцию своим родственникам и друзьям?»

**Результаты и обсуждение.** Ни в одном случае у пациентов основной группы инстилляцией препарата Акьюлар ЛС не вызвала усугубления уже имеющихся или появления дополнительных неприятных ощущений, однако у двух пациентов субъективные ощущения не изменились. Анальгезирующий эффект наступал в среднем через 2,3±0,4 мин.

Три пациента из контрольной группы отказались от опроса для оценки степени выраженности субъективных ощущений по причине чрезвычайно выраженного болевого синдрома, им было произведено внутримышечное введение обезболивающего препарата, и они были исключены из дальнейшего исследования. Результаты статистической обработки данных опроса остальных пациентов представлены в табл. 2.

Из анализа данных табл. 2 видно, что пациенты основной группы по всем анализируемым параметрам отмечали достоверно меньшую выраженность неприятных ощущений. Ни в одном случае не была проставлена отметка 5 баллов, в отличие от контрольной группы, где по пара-

метру «боль в глазу» 5 баллов было поставлено в 4 (9,52%) случаях, «слезотечение» и «ощущение инородного тела» — в 2 (4,76%) случаях.

Следует также отметить, что часть пациентов контрольной группы говорили о некотором стихании неприятных ощущений после инстилляций препарата. Анализ данного параметра не входил в спектр изучаемых явлений, но можно предположить существенную роль психологического фактора в формировании болевого синдрома после кераторефракционных операций. Большой разброс результатов анализа степени выраженности ощущений у пациентов контрольной группы также подтверждает роль психологического настроя, «болевого порога» и ряда других факторов, которые требуют дальнейшего углубленного изучения.

При анализе состояния эпителия роговицы (табл. 3) у пациентов основной и контрольной групп достоверных различий ни на одном сроке наблюдения выявлено не было. Это свидетельствует о том, что однократная инстиляция препарата Акьюлар ЛС не оказывает эпителиотоксического или замедляющего реэпителизацию действия.

Анализ удовлетворенности результатом хирургической коррекции аметропии показал несколько более высокий результат в основной группе (табл. 4), несмотря на то что рефракционные показатели в обеих группах были сопоставимыми и очень высокими (табл. 5). Примечательно, что хотя в обеих группах субъективная удовлетворенность операцией была достаточно высокой, но своим родственникам и близким людям гораздо более охотно операцией стали бы рекомендовать пациенты основной группы (см. табл. 4).

**Закключение.** Проведенное исследование показало, что препарат Акьюлар ЛС оказывает быстрый, выраженный анальгезирующий эффект у пациентов в раннем послеоперационном периоде после операции ФемтоЛАЗИК, не замедляя реэпителизацию роговицы, и может быть рекомендован для применения в клинической практике с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде в кераторефракционной хирургии.

Таблица 2. Результаты оценки субъективных ощущений пациентов через 1 ч после операции ФемтоЛАЗИК,  $M \pm \sigma$

Субъективное ощущение	Контрольная группа	Основная группа
Боль в глазу	3,7±0,4	2,2±0,5*
Светобоязнь	3,3±0,2	2,6±0,2*
Слезотечение	3,4±0,5	2,3±0,3*
Ощущение инородного тела	3,1±0,7	2,9±0,4

Примечание. \* —  $p < 0,05$  к контролю.

Таблица 3. Оценка состояния эпителия роговицы у пациентов основной и контрольной групп

Группа	1 ч после операции	1 сут после операции	3 сут после операции
Контрольная	8,7±2,1	3,4±1,7	2,5±0,7
Основная	8,4±2,7	3,5±0,6	2,3±1,2

Таблица 4. Сравнительный анализ удовлетворенности пациентов основной и контрольной групп через 1 мес после операции ФемтоЛАЗИК

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Общая удовлетворенность результатом операции по 5-балльной шкале	4,6±0,2	4,8±0,1
Ответ на вопрос: «Будете ли Вы рекомендовать данную операцию своим родственникам и друзьям?»	Да — 82,9% Нет — 4,9% Не знаю — 12,2%	Да — 95,5% Нет — 0% Не знаю — 4,5%

Таблица 5. Анализ клиничко-функциональных результатов у пациентов основной и контрольной групп до и через 1 мес после операции ФемтоЛАЗИК,  $M \pm \sigma$

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Средний сферэквивалент рефракции, Дптр	-4,57±1,76	0,17±0,04*	-5,12±1,23	0,11±0,05*
Некорригированная острота зрения	0,13±0,04	1,01±0,06*	0,08±0,02	0,99±0,09*
Максимально корригированная острота зрения	0,98±0,02	1,15±0,02	0,96±0,02	1,04±0,03

Примечание. \* —  $p < 0,05$  к дооперационным значениям.

Обезболивание в раннем послеоперационном периоде повышает удовлетворенность пациентов результатом операции, популяризирует ее и способствует привлечению пациентов, ранее отказывавшихся от хирургической коррекции аметропии из-за боязни болезненных ощущений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Н.В. Разработка клиничко-диагностической системы диагностики, прогнозирования и коррекции поражений роговицы, индуцированных кераторефракционных операций. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008. 164 с.
2. Gaynes B.I., Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. Drug Safety. 2002;25(4):233–50.
3. Kim S.J., Flach A.J., Jampol L.M.

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Survey of Ophthalmology. 2010 Mar-Apr;55(2):108–33.
4. Kymionis G.D., Kankariya V.P., Plaka A.D., Reinstein D.Z. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: a review. J Refract Surg. 2012 Dec;28(12):912–20
5. Meidani A., Tzavara C., Dimitrakaki C., et al. Femtosecond laser-assisted LASIK improves quality of life. J Refract Surg. 2012

- May;28(5):319–26.
6. Pesudovs K., Garamendi E., Elliott D.B. The Quality of Life Impact of Refractive Correction (QIRC) Questionnaire: development and validation. Optometr Vis Sci. 2004 Oct;81(10):769–77.
7. Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. Ophthalmologica. 2003 Mar-Apr;217(2):89–98.

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Решетняк В.К.<sup>1</sup>, Решетняк Д.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГУ «Лечебно-диагностический центр» Минобороны России, Москва, Россия

*В обзоре представлены результаты экспериментальных исследований, отражающие причины гендерных различий восприятия боли. Подчеркивается, что различия в восприятии боли обусловлены не только психологическими и социальными факторами, но, прежде всего, биологическими различиями между мужчинами и женщинами в функционировании как центральной, так и периферической нервной системы.*

**Ключевые слова:** восприятие боли, гендерные различия.

**Контакты:** Виталий Кузьмич Решетняк; [vk46@yandex.ru](mailto:vk46@yandex.ru)

**Для ссылки:** Решетняк В.К., Решетняк Д.В. Гендерные различия восприятия боли (экспериментальные исследования). *Российский журнал боли*. 2014;(3-4):54-61.

### *Gender differences in pain perception: Experimental studies*

*Reshetnyak V.K.<sup>1</sup>, Reshetnyak D.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Treatment and Diagnostic Center, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

*The review gives the experimental findings reflecting the cause of gender differences in pain perception. It is emphasized that the differences in pain perception are caused not only by psychological and social factors, but first of all by biological differences between men and women in both central and peripheral nervous system functions.*

**Key words:** pain perception, gender differences.

**Contact:** Vitaly Kuzmich Reshetnyak; [vk46@yandex.ru](mailto:vk46@yandex.ru)

**For reference:** Reshetnyak V.K., Reshetnyak D.V. Gender differences in pain perception: Experimental studies. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2014;(3-4):54-61.

Клинико-экспериментальные исследования, посвященные изучению различных аспектов проблемы боли, имеют большое медико-биологическое и социально-экономическое значение [15]. Как показывает анализ многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в клинических условиях, на сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что имеются значительные гендерные различия в восприятии острой и хронической боли. Женщины чаще и сильнее страдают от острой боли и от хронических болевых синдромов различного генеза [2, 12, 45, 82].

Для понимания механизмов, лежащих в основе этих гендерных различий, большое значение имеют исследования, посвященные изучению особенностей восприятия боли в лабораторных условиях. Экспериментальными исследованиями достаточно давно установлено, что женщины более чувствительны к тактильным раздражителям, лучше воспринимают запахи, лучше, чем мужчины, слышат, особенно звуки высоких частот. Женщины имеют меньшую остроту зрения, но лучше видят в темноте. Вкусовая чувствительность у женщин также выше [2, 19]. Девочки более чувствительны, чем мальчики, к тепловым и холодовым неболевым раздражителям [88]. Таким образом, женщины более чувствительны ко всем сенсорным модальностям.

Однако, в отличие от других модальностей, боль — это не просто ощущение, боль — это восприятие [7]. Ощущения тактильных, световых, звуковых и других раздражителей возникают при активации строго определенных и немногочисленных подкорковых и корковых структур. Восприятие боли обеспечивается взаимодействием сложных иерархически организованных ноцицептивных и антиноцицептивных систем, включающих в себя большое число корковых и подкорковых образований [6, 11]. Восприятие различных компонентов боли зависит от интегра-

тивного взаимодействия целого ряда корковых областей мозга, ответственных за осуществление соматосенсорных, сенсомоторных, эмоциональных, ассоциативных и когнитивных функций [25]. Поэтому при изучении гендерных различий восприятия боли в лабораторных условиях необходимо учитывать не только ее нейрофизиологические сенсорные механизмы, но и когнитивные, аффективно-эмоциональные, психосоциальные, расовые, национальные, религиозные и поведенческие проявления, которые определяют восприятие боли индивидуумом. Большое значение в восприятии боли имеют особенности личности. Экстраверты и интроверты по-разному воспринимают болевые раздражения. Болевые пороги и толерантность боли у экстравертов выше, чем у интровертов. Обостренное восприятие боли присутствует и у невротизированных индивидуумов. Индивидуумы, обладающие оптимистическим характером, лучше переносят боль, чем пессимисты [9].

Помимо этого, еще целый ряд факторов может влиять на восприятие боли. Достаточно давно установлено, что при изучении особенностей болевого восприятия большое значение имеет тип ноцицептивных стимулов [67]. Кроме того, на пороги восприятия боли может влиять уровень артериального давления. У гипертоников болевые пороги и толерантность к боли повышены [48, 57], а у гипотоников — понижены [40].

У женщин на восприятие боли влияют также менструальная фаза [100, 112] и репродуктивный статус, уровень содержания в плазме стероидных гормонов и тип ткани, в которой расположены ноцицепторы [49, 58, 59]. Восприятие боли может изменяться при принятии контрацептивных препаратов [99]. Большую роль имеет также половая принадлежность экспериментатора и испытуемого при проведении исследований по интенсивности болевых

ощущений в лабораторных условиях. Мужчины склонны преуменьшать интенсивность восприятия боли, если экспериментатор — женщина [83]. По данным других исследователей, если экспериментатор является представителем противоположного пола, то не только мужчины, но и женщины стараются терпеть максимальную боль, т. е. завышают свои показатели толерантности боли [72]. Было высказано предположение, что этот эффект может быть вызван двумя причинами: 1) психофизиологическими; 2) биологическими — реакцией вегетативной нервной системы на представителя противоположного пола. Для выяснения природы этих различий было проведено специальное исследование, в котором оценивались как субъективные отчеты испытуемых, так и объективные показатели интенсивности боли (частота сердечных сокращений и электропроводность кожи). Эти исследования показали, что добровольцы мужского пола действительно преуменьшали свою оценку интенсивности боли, в том случае если эксперименты проводились особой женщины. В противоположность данным, полученным в вышеупомянутом исследовании, женщины-добровольцы не меняли свои оценки интенсивности боли в зависимости от половой принадлежности экспериментатора. На основании этих исследований авторы пришли к заключению, что преуменьшение субъективной оценки боли мужчины осуществляют в присутствии женщины по психофизиологическим причинам [27]. На восприятие боли может влиять не только половая, но и расовая принадлежность экспериментатора [121].

Влияет на восприятие боли и гендерный стереотип. Мужчины — представители разных национальностей и культур — считают, что они более легко переносят боль по сравнению с женщинами. Об этом свидетельствует опрос японских, индийских и евроамериканских студентов [66, 92]. Кроме того, существует также возрастной гендерный стереотип. Молодые женщины более склонны говорить об ощущаемой боли, чем женщины и мужчины среднего возраста. Молодые мужчины считают, что они лучше могут переносить боль, чем зрелые мужчины и женщины [103].

Несмотря на вышеупомянутые трудности измерения болевых порогов, в настоящее время можно считать доказанным, что женщины имеют более низкие болевые пороги и толерантность к боли, по сравнению с мужчинами, при нанесении различных болевых раздражителей, о чем свидетельствует целый ряд научных исследований. В частности, болевые пороги и толерантность к боли у женщин ниже при нанесении электрических стимулов и механическом давлении [99]. Женщины чувствительнее к ишемической боли, вызванной наложением турникета [17, 49]. Болевые пороги и толерантность к боли у женщин ниже, чем у мужчин, при тепловом [47, 118] и холодном воздействии [69]. У подростков (14–17 лет) также отмечаются гендерные различия в восприятии боли. У девушек пороги на холодную и тепловую боль ниже, чем у юношей [87]. У пожилых женщин холодная болевая чувствительность несколько снижается; этот феномен, как предполагают авторы, связан с постменопаузой [93].

Важно подчеркнуть, что временная сумма порогов болевых тепловых стимулов, свидетельствующая о центральной интеграции вторичной боли, значительно больше выражена у женщин по сравнению с мужчинами [104, 108]. Временная сумма сильнее выражена у женщин и при нанесении механических болевых стимулов [107].

Гендерные различия в восприятии боли выявлены и при дополнительных внешних воздействиях. Так, например, при одном и том же стрессовом воздействии у мужчин отмечается более выраженное снижение чувствительности к тепловой боли, а у женщин — к ишемической боли. Эмоции, возникающие при соревнованиях в компьютерных играх, приводят к снижению интенсивности холодовой боли у мужчин, а у женщин более выраженное снижение интенсивности боли происходит при физической нагрузке [115]. В другом исследовании было показано, что физическая нагрузка в виде изометрического напряжения рук увеличивает болевой порог у женщин и не влияет на болевой порог у мужчин [75]. Приятные запахи снижают восприятие боли, а неприятные — усиливают боль, причем эта закономерность сильнее выражена у женщин, чем у мужчин [86]. В другом исследовании установлено, что при предъядлении приятных запахов происходит повышение болевых порогов и толерантности к тепловой боли у женщин, а на мужчин такое воздействие вообще не влияет [109]. Курение табака также по-разному влияет на восприятие боли. Потребление никотина у мужчин повышает болевые пороги и толерантность, а у женщин курение не влияет на восприятие боли [74]. Снижение восприятия боли может происходить при обращении внимания добровольца на описание сенсорно-дискриминативного компонента боли. Это приводит к снижению восприятия эмоционально-аффективного компонента боли как у мужчин, так и у женщин. Однако снижение восприятия сенсорно-дискриминативного компонента боли происходит только у мужчин [74]. Авторы пришли к заключению, что женщины хуже, чем мужчины, могут контролировать свое болевое восприятие. Однако, как это ни парадоксально, имеются сведения о том, что у мужчин тревожность сильнее ассоциируется с восприятием боли, чем у женщин [70]. Такое заключение подтверждают несколько исследований, проведенных при изучении лабораторной боли [51, 69].

Как уже было сказано выше, на восприятие боли влияют не только биологические, но и культурные, социальные и религиозные различия. Имеются также национальные и расовые различия чувствительности к боли. Так, например, в лабораторных исследованиях достаточно давно было установлено, что у жителей США ирландского происхождения болевые пороги выше, а эмоциональные проявления при восприятии боли менее выразительны по сравнению с итальянцами и евреями, живущими в США [120]. У афроамериканцев болевая чувствительность выше, чем у европейцев [111]. А у народов Азии болевая чувствительность ниже по сравнению с европейцами. Например, жители Непала имеют более высокие болевые пороги по сравнению с европейцами. При этом чувствительность к слабым небольшим раздражителям была одинакова в обеих обследованных группах [36]. Тот факт, что европейцы сильнее воспринимают боль по сравнению с народами Азии, было показано и в другом исследовании [66]. Этот автор установил, что евроамериканцы более открыто выражают отрицательные эмоции в ответ на болевые раздражения по сравнению с японцами. Аналогичные различия в восприятии боли установлены также между евроамериканцами и жителями Индии [92]. Религиозные люди, в частности, католики, легче переносят болевую стимуляцию по сравнению с неверующими людьми [122].

Следует подчеркнуть, что во всех вышеупомянутых исследованиях различия между представителями разных

рас и национальностей, верующих и неверующих были характерны как для мужчин, так и для женщин. И во всех этих сравнительных исследованиях было установлено, что женщины более чувствительны к боли по сравнению с мужчинами той же расы и национальности. Сопоставление результатов всех этих исследований свидетельствует, что азиаты обладают наибольшей толерантностью, а африканцы имеют наименьшую толерантность к боли. Черные мужчины имеют такую же толерантность к боли, как белые женщины [121].

Все вышеприведенные данные относятся к боли, вызванной при раздражении поверхностных тканей организма. К сожалению, на сегодняшний день имеется значительно меньше лабораторных исследований, посвященных изучению гендерных различий восприятия боли при раздражении глубоких тканей и висцеральных органов. Вместе с тем эти немногочисленные исследования также свидетельствуют о том, что женщины более чувствительны к глубокой мышечной и висцеральной боли. Так, было показано, что введение здоровым молодым добровольцам одинаковой дозы гипертонического раствора или возбуждающей аминокислоты глутамата в жевательную мышцу вызывало значительно более выраженную боль у женщин, чем у мужчин [47]. При раздражении пищевода механическими, термическими, электрическими и химическими раздражителями было установлено, что у мужчин болевые пороги и толерантность выше, чем у женщин, при механическом и химическом раздражении [76]. При проведении с диагностической целью колоноскопии также установлено, что механическое раздражение вызывает у женщин более интенсивную боль в животе, чем у мужчин [77].

Болевые пороги и толерантность во многом зависят от уровня эндогенного тормозного контроля боли. Установлены половые различия в его эффективности [30]. Эксперименты на крысах показали, что уровень стресс-вызванной анальгезии выше у самцов, чем у самок крыс, при иммобилизационном стрессе [21] и при стрессе, вызванном плаванием в холодной воде [105]. Аналогичные данные получены и в экспериментах на мышах [123]. Вместе с тем в экспериментах на крысах показано также, что стресс увеличивает частоту возникновения хронической невропатической боли при перерезке седалищного нерва [8], и этот феномен зависит от генетической устойчивости к стрессу [10].

Диффузный тормозный контроль более выражен у мужчин, чем у женщин. Об этом свидетельствуют исследования, в которых о выраженности эффективности тормозного контроля боли судили как по субъективным отчетам добровольцев [56, 62, 98, 114], так и по объективным показателям (измерению флексорного ноцицептивного рефлекса) [52, 110]. Гендерные различия в выраженности эндогенного тормозного контроля частично можно объяснить гормональными различиями. Так, в исследованиях на 32 здоровых женщинах было установлено, что эффективность диффузного тормозного контроля снижается во время менструации и повышается при увеличении уровня прогестерона [119].

Объем данного обзора не позволяет подробно изложить те нейрофизиологические и нейрохимические (опиатергические, серотонинергические, дофаминергические и др.) особенности, которые лежат в основе гендерных различий эндогенного тормозного контроля боли. Следует лишь подчеркнуть, что недостаточность или дисфункция эндогенного тормозного контроля боли может быть одной из причин формирования хронической боли [41, 114, 127].

При измерении болевых порогов ведущая роль принадлежит физиологическим особенностям организма, а при определении толерантности основную роль играют психологические факторы [125]. Следовательно, по мнению этого автора, основную роль в меньшей способности женщин переносить боль играют не физиологические, а психологические факторы. Такого же мнения придерживаются и некоторые другие исследователи [3, 35, 97]. Подтверждением такого мнения является тот факт, что в двух исследованиях не было выявлено различий между болевыми порогом у мужчин и женщин, но установлена более высокая толерантность к боли у мужчин [101, 102]. Окончательно причины, лежащие в основе гендерных различий восприятия боли, еще не выяснены. Некоторые авторы полагают, что это происходит потому, что мужчины менее склонны жаловаться на боль в результате воспитания, культурных, социальных и религиозных особенностей [94]. Другие авторы считают, что гендерные различия в восприятии боли обусловлены функциональными особенностями нервной системы мужчин и женщин [43].

Такое мнение подтверждается результатами ряда исследований. Хорошо известно, что флексорный ноцицептивный рефлекс является объективным отражением ноцицептивной реакции [1, 14]. Доказано, что у женщин пороги для его возникновения ниже, чем у мужчин [4, 16, 52, 110].

Девочки чаще жалуются на боль при внутривенных инъекциях, чем мальчики [61]. Установлено, что при нанесении болевых раздражений, сила которых равна толерантности боли, у женщин отмечается более выраженное расширение зрачка по сравнению с мужчинами [42]. Однако в недавно проведенном исследовании эти данные не были подтверждены [31]. Вероятно, эти противоречия обусловлены различной интенсивностью и длительностью испытываемой боли при проведении этих двух исследований.

Трудно дать объективную оценку удельного вклада биологических и психосоциальных факторов в половые и гендерные различия восприятия боли. Однако все большее количество экспериментальных и клинических исследований свидетельствует, что биологические факторы играют не менее важную роль, чем психосоциальные, в том, что женщины чаще и сильнее страдают от острой и хронической боли.

Говоря об объективных биологических факторах, лежащих в основе гендерных различий восприятия боли, прежде всего следует рассмотреть особенности активации различных областей мозга, ответственных за восприятие сенсорно-дискриминативного и эмоционально-аффективного компонентов боли у мужчин и женщин при нанесении ноцицептивных раздражений.

До недавнего времени считалось, что недоношенные дети, в результате еще не сформировавшейся центральной нервной системы, не ощущают периферических стимулов и их реакции на тактильные и болевые раздражения являются чисто рефлекторными [24, 128]. Однако даже у недоношенных новорожденных детей при проведении болезненных процедур (венопункция) установлено, что мимические реакции на болевые раздражения сильнее выражены у девочек по сравнению с мальчиками [64]. В дальнейших исследованиях, проведенных на недоношенных новорожденных, было показано, что тактильные стимулы достигают уровня коры мозга и вызывают активацию соматосенсорных областей. При болевом раздражении (венопункция) у мальчиков

происходит более выраженная активация соматосенсорных областей коры по сравнению с девочками [29]. Эти исследования убедительно доказали, что даже у недоношенных детей реакция на периферические раздражения является не простым рефлекторным ответом, но осуществляется при участии соответствующих структур коры головного мозга. Кроме того, эти исследования выявили половые различия в активации коры головного мозга при ноцицептивных раздражениях даже у недоношенных новорожденных детей.

Различия в активации мозга мужчин и женщин исследовались в ряде работ. Для этого использовали позитронную эмиссионную томографию и функциональный магнитный резонанс при нанесении ноцицептивных стимулов различного характера. Эти исследования определили ряд корковых и подкорковых структур головного мозга, которые активируются при ноцицептивном раздражении как у мужчин, так и у женщин. Были выявлены некоторые гендерные особенности активации ряда структур, что свидетельствует о различиях в центральной интеграции ноцицептивных афферентных сигналов у мужчин и женщин. Так, при использовании в качестве ноцицептивного раздражителя контактного термостада было установлено, что при температуре 50 °С женщины испытывают более интенсивное ощущение боли и одновременно с этим у них происходит более выраженная активация контралатеральных таламуса, префронтальной области коры и островка [96]. При использовании лазера для сравнимой по интенсивности тепловой болевой стимуляции было установлено, что у мужчин была более выражена активация первой ( $S_1$ ) и второй ( $S_{II}$ ) соматосенсорных областей, префронтальной и теменной корковых областей и островка. У женщин отмечался более высокий уровень активации перигенуальной и цингулярной областей коры [39]. В другом исследовании также установлено, что при тепловом болевом раздражении отмечается более выраженная активация соматосенсорной и дорсолатеральной префронтальной областей коры и островка у мужчин [89]. Сопоставление результатов этих исследований свидетельствует, что, даже включая недоношенных детей, у особой мужского пола происходит более выраженная активация областей  $S_1$  и  $S_{II}$ , ответственных за восприятие сенсорно-дискриминативного компонента боли, а у женщин отмечается более выраженная активация тех областей коры мозга, которые ассоциируются с аффективно-эмоциональными и мотивационными компонентами боли.

Тем обстоятельством, что у мужчин происходит более выраженная активация соматосенсорных областей коры, а у женщин активируются структуры, ассоциирующиеся с восприятием аффективно-эмоционального компонента боли, вероятно, можно объяснить уже упоминавшийся факт, что при сосредоточении внимания на сенсорно-дискриминативном компоненте у мужчин происходит снижение интенсивности как сенсорно-дискриминативного, так и аффективно-эмоционального компонентов, а у женщин снижается только аффективно-эмоциональный компонент боли [74]. В связи с этим интересно отметить тот факт, что самцы крыс при наложении им на лапу болевого зажима прилагают все усилия для освобождения от него, а у самок появляются вокализация, беспорядочное метание и агрессия по отношению к другим крысам [13]. Можно предположить, что самцы легче воспринимают эмоционально-аффективный компонент боли, лучше определяют источник болевого раздражения и имеют более четко направленную мотивацию избавления от него. Уместно также вспомнить

вышеупомянутые данные о том, что у женщин болевые пороги повышаются при физической нагрузке, а у мужчин — при сосредоточении в компьютерных играх [115], при этом физическая нагрузка не влияет на болевой порог у мужчин [75]. Соответственно у самок крыс отмечается повышенная двигательная активность, а у самцов — сосредоточение при попытках избавиться от болевого зажима. Невольно напрашивается вывод об общебиологических половых различиях восприятия боли и болевого поведения.

Несколько иная закономерность активации коры головного мозга была отмечена при изучении висцеральной боли. С помощью позитронной эмиссионной томографии исследовали гендерные особенности активации различных областей мозга при растяжении прямой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Было установлено, что у женщин происходит более выраженная активация лимбических структур, ответственных за формирование аффективно-эмоционального компонента боли, а у мужчин отмечается более выраженная активация когнитивных и аналитических центров. В отличие от вышеперечисленных исследований, не наблюдалось активации первой и второй соматосенсорных областей, поскольку висцеральная боль не имеет сенсорно-дискриминативного компонента. Интересно отметить, что в период ожидания повторного болевого раздражения отмечалась активация тех же корковых образований, что и во время болевого раздражения [91]. У здоровых добровольцев методом магнитно-резонансной томографии при растяжении пищевода были получены аналогичные данные [73]. Этими особенностями активации различных областей мозга, по мнению авторов, можно объяснить тот факт, что женщины более эмоционально воспринимают висцеральную боль по сравнению с мужчинами.

Биологические факторы, лежащие в основе различного восприятия боли мужчинами и женщинами, обусловлены не только функциональными особенностями корково-подкорковых структур мозга. Эти различия показаны также и на уровне периферической нервной системы.

Так, в лабораторных исследованиях было установлено, что введение агониста капсаицина TRPV<sub>1</sub> вызывает более выраженный болевой эффект у женщин по сравнению с мужчинами. Эти различия в интенсивности боли свидетельствуют о том, что у женщин происходит более выраженная активация C-волокон и, соответственно, возникает более выраженная вазомоторная реакция [28, 55]. Известно, что NMDA-рецепторы принимают участие во временной суммации тепловой и электрической болевой стимуляции у людей. Первичная и вторичная гипералгезия, вызванная капсаицином, подавляется антагонистом NMDA-рецепторов кетаминном. Установлено, что боль, вызываемая введением в жевательную мышцу глутамата, значительно (на 41%) подавляется у мужчин при введении кетамина (10 ммоль/л) и не влияет на интенсивность боли у женщин [53]. Для снижения боли у женщин требуется в два раза большая доза кетамина [54]. В экспериментах на крысах было показано, что боль, возникающая при внутримышечном введении глутамата, обусловлена возбуждением NMDA-рецепторов и, соответственно, активацией мышечных ноцицепторов. Она более выражена у самок по сравнению с самцами из-за того, что эстрогены увеличивают экспрессию NMDA-рецепторов у самок крыс. Установлено также, что растяжение колоректальной области вызывает у самок более выраженную активацию висцероцептивных нейронов дорсальных рогов люмбосакральных и тораколумбальных сегментов. Введение

антагониста NMDA-рецепторов APV сильнее подавляло активность этих нейронов у самок по сравнению с самками [126]. В другой экспериментальной работе было показано, что аппликация агонистов NMDA-рецепторов (NMDA или глицина) на культуру нейронов ганглиев дорсальных корешков спинного мозга вызывает значительно более выраженную активность в культуре клеток, взятых у самок крыс, по сравнению с клетками, полученными от самцов. Аппликация эстрадиола также вызывает большую активность NMDA-рецепторов у самок по сравнению с самцами. Антагонисты NMDA сильнее увеличивают антиноцицептивные эффекты морфина у самцов по сравнению с самками [37, 38]. Показано, что плотность глутаматных AMPA-рецепторов, участвующих в активации ноцицептивных нейронов, в дорсальных рогах спинного мозга у самок мышей значительно больше, чем у самцов [84].

Эти экспериментальные данные хорошо согласуются с данными о том, что у женщин феномен центральной сенситизации выражен сильнее, чем у мужчин, и помогают понять механизмы гендерных различий при временной суммации (или взвинчивании) боли [50, 104, 107].

Несомненную биологическую роль в различном восприятии боли у мужчин и женщин играют половые гормоны. Они оказывают существенное влияние на восприятие как экспериментальной, так и клинической боли [18, 20, 38, 113]. Однако до настоящего времени остается недостаточно понятным, на каких уровнях нервной системы и каким образом происходит взаимодействие между половыми гормонами и системой, отвечающей за восприятие боли и обезболивания. Ключевая роль в регуляции восприятия боли среди половых гормонов отводится эстрогенам [37, 46].

У девочек и мальчиков частота случаев мигрени примерно одинакова в предпубертатном периоде. Однако после полового созревания у женщин мигрень встречается значительно чаще [85]. Та же закономерность проявляется при темпоромандибулярной дисфункции [81] и при целом ряде других видов хронической боли [74].

В целом ряде исследований показано, что интенсивность боли варьирует в зависимости от стадии менструального цикла при фибромиалгии [23, 95], головной боли [20], темпоромандибулярной дисфункции [78] и синдроме раздраженного кишечника [65]. Во время беременности снижается частота приступов мигрени [32], а после родов она вновь увеличивается [106]. Во время беременности уменьшается также интенсивность боли при темпоромандибулярной дисфункции [80]. Интересно отметить, что даже в случае ложной беременности болевые пороги повышаются [60]. Прием экзогенных гормонов также влияет на клинические проявления хронической боли. Например, прием оральных контрацептивов увеличивает риск возникновения темпоромандибулярной дисфункции [79] и карпального туннельного синдрома [44]. Заместительная гормональная терапия у женщин в менопаузе увеличивает риск развития боли в спине [90] и темпоромандибулярной дисфункции [79]. Орофациальная боль у женщин в менопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, выражена сильнее по сравнению с женщинами в менопаузе, не использующих экзогенных гормонов [124].

Сравнительно недавно получены данные, наглядно свидетельствующие о значительной роли половых гормонов в гендерных различиях восприятия боли. В исследованиях на транссексуалах было установлено, что примерно у 1/3 субъектов «мужчин-женщин», получавших эстрадиол-анти-

андрогенную терапию, возникала хроническая боль. В то же время почти в половине случаев у субъектов «женщин-мужчин», получавших экзогенный тестостерон, значительно снизилась интенсивность хронической головной боли, которой они страдали до начала приема тестостерона [22].

Эти клинические наблюдения хорошо согласуются с экспериментальными данными, которые показали, что введение этинилэстрадиола крысам в пренатальном периоде, т. е. в период развития ЦНС, приводит к значительному повышению уровня эстрадиола у этих крыс в зрелом возрасте и эти крысы имеют значительно более выраженную болевую чувствительность по сравнению с контролем и по сравнению с крысами, которые получали этинилэстрадиол сразу после рождения. Авторы приходят к выводу о том, что эстрогены имеют важное значение при формировании таких функций ЦНС, как болевая чувствительность [34].

Метаанализ 16 специальных исследований показал, что в лабораторных условиях болевые пороги при механическом, термическом и ишемическом раздражении выше в фолликулярную фазу менструального цикла по сравнению с перименструальной фазой, когда снижены уровни эстрадиола и прогестерона. У женщин, получающих заместительную гормональную терапию в период постменопаузы, отмечаются более низкие болевые пороги и толерантность к термической боли по сравнению с женщинами, не получающими заместительную гормональную терапию. Показано также, что у женщин в период постменопаузы, не получающих заместительную гормональную терапию, болевые пороги и толерантность к термической боли не отличаются от таковых у мужчин [100].

Половые гормоны могут оказывать модулирующее влияние на ноцицептивную афферентацию, как на центральном, так и на периферическом уровне. В частности, эстрогены могут нарушать метаболизм в костях и хрящах и способствовать возникновению патологического процесса и соответственно боли в суставах [117]. При этом следует иметь в виду, что эстрогены способствуют усилению воспалительного процесса. Показано, что у женщин процесс воспаления протекает интенсивнее, чем у мужчин. Этим обстоятельством частично можно объяснить тот факт, что у женщин выше риск возникновения воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеоартроз, системная красная волчанка [116].

Эксперименты на крысах показали, что стресс-вызванная активация симпатoadреналовой системы снижает воспалительный ответ, в частности, экстравазацию плазмы, и, соответственно, выброс брадикинина у самцов и усиливает экстравазацию плазмы у самок [63]. При введении капсаицина экстравазация плазмы у самок была значительно более выражена по сравнению с самцами. Максимальная гендерная разница между выраженностью воспалительной реакции отмечалась в период течки у самок [33].

Действие эстрогенов на воспалительный ответ зависит от их уровня, типа ткани, в которой происходит воспаление, времени течения воспаления (острое, хроническое), времени действия эстрогена [116].

Таким образом, исходя из результатов всех вышеперечисленных исследований, можно заключить, что имеются выраженные гендерные различия в восприятии боли и эти различия обусловлены не только психофизиологическими, но и существенными биологическими различиями в функционировании как центральной, так и периферической нервной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов А.Н. Обследование пациента, страдающего болью В кн.: Боль (Практическое руководство для врачей). Ред.: Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин. Москва: Издательство РАМН; 2011. С. 61–89.
2. Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендерная проблема в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003;103(10):4–14.
3. Данилов А.Б. Биологические и патологические аспекты боли. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. Москва: МЕДпресс; 1999. С. 13–51.
4. Данилов А.Б. Методы исследования механизмов боли. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. Москва: МЕДпресс; 1999. С. 52–89.
5. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. Русский медицинский журнал. 2007;15(10):827.
6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 141 с.
7. Мациевич Р., Мартин Д.Б. Патофизиологические аспекты и медицинская помощь. В кн.: Внутренние болезни. Под ред. Т.Р. Харрисон. Книга 1. Москва: Медицина; 1993. С. 51–61.
8. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седалищного нерва. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993;115(5):471–3.
9. Осипова В.В. Психологические аспекты боли. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. Москва: МЕДпресс; 1999. С. 90–105.
10. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. Российский журнал боли. 2008;2:13–6.
11. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции). Под ред. Б.Б. Мороза. Москва: Медицина; 2001. С. 354–89.
12. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Возрастные и половые различия восприятия боли. Клиническая геронтология. 2003;9(6):34–8.
13. Решетняк Д.В., Смирнова В.С., Кукушкин М.Л. Половые различия при изменении биохимических показателей крови у крыс в ответ на острую соматическую и хроническую нейрогенную боль. Боль. 2004;2(3):12–6.
14. Сыровегин А.В., Кукушкин М.Л., Гнездилов А.В. и др. Рефлекторные ЭМГ-ответы у людей при гетеросегментарном раздражении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000;130(11):531–6.
15. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: Медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;9:54–8.
16. al'Absi M., France C., Harju A., et al. Adrenocortical and nociceptive responses to opioid blockade in hypertension-prone men and women. Psychosom Med. 2006;68:292–8.
17. Alabas O.A., Tashani O.A., Johnson M.I. Gender role expectations of pain predict response to experimentally-induced ischaemic and mechanical pain in healthy white british participants. In: 7th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC®) Hamburg, Germany 21–24 September 2010. Hamburg; 2010. S287.
18. Aloisi A.M. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. Clin J Pain. 2003;19:168–74.
19. Aloisi A.M. Sensory effects of gonadal hormones. In: Sex, Gender, and Pain. Progress in Pain Research and Management. Vol. 17. Ed. by R.B. Fillingim. Seattle: IASP Press; 2000. P. 7–24.
20. Aloisi A.M., Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. Horm. Behav. 2006;50:1–7.
21. Aloisi A.M., Ceccarelli I., Lupo C. Behavioral and hormonal effects of restraint stress and formalin test in male and female rats. Drain Res Bull. 1998;47:57–62.
22. Aloisi A.M., Bachiocco V., Costantino A., et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. Pain. 2007;132(Suppl 1):S60–7.
23. Alonso C., Loevinger B.L., Muller D., Coe C.L. Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. J Psychosom Res. 2004;57:451–8.
24. Anand K.J.S., Rovnaghi C., Walden M., Churchill J. Consciousness, behavior, and clinical impact of the definition of pain. Pain Forum. 1999;8:64–73.
25. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.-D., Zubieta J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Europ J Pain. 2005;9:463–84.
26. Arjona A., Rubi-Callejon J., Guardado-Santervas P., et al. Menstrual tension-type headache: Evidence for its existence. Headache. 2007;47:100–3.
27. Aslaksen P.M., Myrbakk I.N., Hoifodt R.S., Flaten M.A. The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. Pain. 2007;129:260–8.
28. Baad-Hansen L., Poulsen H.F., Jensen H.M., Svensson P. Lack of sex differences in modulation of experimental intracranial pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Pain. 2005;116:359–65.
29. Bartocci M., Bergqvist L.L., Lagercrantz H., Anand K.J.S. Pain activation cortical areas in the preterm newborn brain. Pain. 2006;122:109–17.
30. Berkley K.J. Sex differences in pain. Behav Brain Sci. 1997;20:317–80.
31. Bertrand A.L.X., Garcia J.B.S., Vieira E.B.D.M., Santos A.M. Pupillometry: the influence of sex and anxiety in response to pain. In: 7th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC®) Hamburg, Germany 21–24 September 2010. Hamburg; 2010. S292.
32. Brandes J.L. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. JAMA. 2006;295:1824–30.
33. Carmichael N.M., Charlton M.P., Dostrovsky J.O. Sex differences in inflammation evoked by capsaicin but not electrical activation of nociceptors. In: Abstracts of the 12th World Congress on Pain. Glasgo, August 17–22, 2008. Glasgo; 2008. PM 313.
34. Ceccarelli I., Fiorenzani P., Della Seta D., Aloisi A. Perinatal exposure to 17-alpha-ethynylestradiol and methoxychlor affects persistent pain in adult female rats. In: Abstracts of the 12th World Congress on Pain. Glasgo, August 17–22, 2008. Glasgo; 2008. PH 105.
35. Clark W.C. Somatosensory and pain measurement by statistical and sensory detection theory. In: Encyclopedia of neuroscience. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2003. P. 1–34.
36. Clark W.C., Bennet Clark S. Pain responses in Nepalese porters. Science. 1980;209:410–2.
37. Craft R.M. Modulation of pain by estrogen. Pain. 2007;132:3–12.
38. Craft R.M., Mogil J., Aloisi A.M. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Eur J Pain. 2004;8:397–411.
39. Derbyshire S.W., Nichols T., Firestone L., et al. Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. J Pain. 2002;100(3):401–11.
40. Duschek S., Diemel A., Schandry R., Reys del Paso G. Increased sensitivity to heat pain in chronic low blood pressure. Eur J Pain. 2009;13(1):28–34.
41. Edwards R.R. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. Neurology. 2005;9(65):437–43.
42. Ellermeyer W., Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. Pain. 1995;61:435–9.
43. Feine J.S., Bushnell M.C., Miron D., Duncan G.H. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. Pain. 1991;44:255–62.
44. Ferry S., Hannaford P., Warskyj M., et al.

- Carpal tunnel syndrome: A nested case-control study of risk factors in women. *Am J Epidemiol.* 2000;15(151):566–74.
45. Fillingim R.B., Christopher D.K., Ribeiro-Dasilva M.C., et al. Sex, Gender, and Pain: A review of recent clinical and experimental findings. *J Pain.* 2009;10(5):447–85.
46. Fillingim R.B., Edwards R.R. The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. *Pain.* 2001;92:229–34.
47. Fillingim R.B., Maixner W. Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum.* 1995;4:209–21.
48. Fillingim R.B., Maixner W. The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. *Psychosomatic Med.* 1996;58:326–32.
49. Fillingim R.B., Maixner W., Girdler S.S., et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med.* 1997;59:512–20.
50. Fillingim R.B., Maixner W., Kincaid S., Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain.* 1998;75:121–7.
51. Fillingim R.B., Keefe F.J., Light K.C., et al. The influence of gender and psychological factors on pain perception. *J Gender Cult Health.* 1996;1:21–36.
52. France C.R., Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain.* 1999;81:77–84.
53. Gastrilon E.E., Cairns B.E., Ernberg M., et al. Effect of a peripheral NMDA receptor antagonist on glutamate-evoked masseter muscle pain and mechanical sensitization in women. *J Orofac Pain.* 2007;21:216–24.
54. Gastrilon E.E., Cairns B.E., Wang K., et al. Comparison of glutamate-evoked pain between the temporalis and masseter muscles in men and women. *Pain.* 2012;153:823–9.
55. Gazerani P., Andersen O.K., Arendt-Nielsen L. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization: Gender-specific differences. *Pain.* 2005;118:155–63.
56. Ge H.Y., Madeleine P., Arendt-Nielsen L. Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: An evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain.* 200;110:72–8.
57. Ghione S. Hypertension-associated hypoalgesia: evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension.* 1996;28:494–504.
58. Giamberardino M.A., Affaitati G., Valente R., et al. Changes in visceral pain reactivity as a function of estrous cycle in female rats with artificial ureteral calculosis. *Brain Res.* 1997;774:234–8.
59. Giamberardino M.A., Berkley K.J., Iezzi S., et al. Pain threshold variations in somatic wall tissues as function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and man. *Pain.* 1997;71:187–97.
60. Gintzler A.R., Bohan M.C. Pain threshold are elevated during pseudopregnancy. *Brain Res.* 1990;507:312–6.
61. Goodenought B., Thomas W., Champion G.D., et al. Untravelling age effects and sex differences in needle pain: rating of sensory intensity and unpleasantness of venipuncture pain by children and their parents. *Pain.* 1999;80:179–90.
62. Granot M., Weissman-Fogel I., Crispel Y., et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain.* 2008;136:142–9.
63. Green P.G., Levine J.D. Sexual dimorphism in the effect of nonhabituating stress on neurogenic plasma extravasation. *Eur J Neurosci.* 2005;21:486–92.
64. Guinsburg R., de Araujo Peres C., Branco de Almeda M.F., et al. Differences in pain expression between male and female newborn infants. *Pain.* 2000;85:127–33.
65. Heitkemper M.M., Cain K.C., Jarrett M.E., et al. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:420–30.
66. Hobara M. Beliefs about appropriate pain behaviour: cross-cultural and sex differences between Japanese and Euro-Americans. *Eur J Pain.* 2005;9:389–93.
67. Hogeweg J.A., Langereis M.J., Bernards A.T. Algometry: measuring pain threshold, method and characteristics in healthy subjects. *Scand J Rehab Med.* 1992;24:99–103.
68. Jamner L.D., Girdler S.S., Shapiro D., Jarvic M.E. Pain inhibition, nicotine, and gender. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1998;6:96–106.
69. Jones A., Zachariae R., Arendt-Nielsen L. Dispositional anxiety and the experience of pain: Gender-specific effects. *Eur J Pain.* 2003;7:387–95.
70. Jones A., Zachariae R. Gender, anxiety, and experimental pain sensitivity: An overview. *J Am Med Womens Assoc.* 2002;57:91–4.
71. Jones A., Zachariae R. Investigation of the interactive effects of gender and psychological factors on pain response. *Br J Health Psychol.* 2004;9:405–18.
72. Kallai I., Barke A., Voss U. The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain.* 2004;112:142–7.
73. Kano M., Farmer A.D., Aziz Q., et al. Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(8):687–99.
74. Keogh E., Hatton K., Ellery D. Avoidance versus focused attention and the perception of pain: Differential effects for men and women. *Pain.* 2000;85:225–30.
75. Koltyn K.F., Trine M.R., Stegner A.J., Tobar D.A. Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:282–90.
76. Krarup A.L., Gunnarsson J., Brun J., et al. Exploration of the effects of gender and mild esophagitis on esophageal pain thresholds in the normal and sensitized state of asymptomatic young volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2013-Jul-3. doi: 10.1111/nmo.12172
77. Lee Y.C., Wang H.P., Chiu H.M., et al. Factors determining post-colonoscopy abdominal pain: Prospective study of screening colonoscopy in 1000 subjects. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1575–80.
78. LeResche L., Mancl L., Sherman J.J., et al. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain.* 2003;106:253–61.
79. LeResche L., Saunders K., Von Korff M.R., et al. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain.* 1997;69:153–60.
80. LeResche L., Sherman J.J., Huggins K., et al. Musculoskeletal orofacial pain and other signs and symptoms of temporomandibular disorders during pregnancy: a prospective study. *J Orofac Pain.* 2005;19:193–201.
81. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiological factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8:291–305.
82. LeResche L. Gender considerations in the epidemiology of chronic pain. In: Crombie I.K., editor. *Epidemiology of Pain.* Seattle: IASP Press; 1999. P. 43–52.
83. Levine F.M., De Simone L.L. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain.* 1991;44:69–72.
84. Li N., Young M.M., Bailey C.J., Smith M.E. NMDA and AMPA glutamate receptor subtypes in thoracic spinal in lean and obese-diabetic ob/ob mice. *Brain Res.* 1999;849:34–44.
85. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41:646–57.
86. Marchand S., Bonapace J., Pepin C. The role of olfaction in mood and pain perception. *Soc Neurosci Abstr.* 1999;23:2353.
87. McGrath P.A., Brown S.C., Crawford E.J. Quantitative sensory testing in healthy adolescents reveals sex differences. In: *Abstracts of the 12th World Congress on Pain.* Glasgow, August 17–22, 2008. Glasgow; 2008. PM 308.
88. Meier P., Berde C., Di Canzio J., et al. Thermal and vibratory perception and pain thresholds in children. In: *Abstracts of 9th World congress on Pain.* Seattle: IASP Press; 1999. 406 p.
89. Moulton E.A., Keaser M.L., Gullapalli R.P., et al. Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291:257–67.
90. Musgrave D.S., Vogt M.T., Nevitt M.C.,

- Cauley J.A. Back problems among post-menopausal women taking estrogen replacement therapy. *Spine*. 2001;26:1606–12.
91. Naliboff B.D., Berman S., Chang L., et al. Sex-related differences in IBS patients (central processing of visceral stimuli). *Gastroenterology*. 2003;124:1738–47.
92. Nayak S., Shifflett S., Eshum S., Levine F. Culture and gender effects in pain beliefs and the prediction of pain tolerance. *Cross-Cult Res*. 2000;34:135–51.
93. Nielsen C.S., Stubhaug A. Effects of age and sex on cold-pressor pain in a large community-based sample. In: Abstracts of the 12th World Congress on Pain. Glasgow, August 17–22, 2008. Glasgow; 2008. PM 318.
94. Otto M.W., Dougher M.J. Sex differences and personality factors in responsivity to pain. *Percept Motor Skill*. 1985;61:383–90.
95. Pamuk O.N., Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients: The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:778–82.
96. Paulson P.E., Minoshima S., Morrow T.J., Casey K.L. Gender differences in pain perception and pattern of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*. 1998;76:223–9.
97. Pool G.J., Schwegler A.F., Theodore B.R., Fuchs P.N. Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain*. 2007;129:122–9.
98. Quiton R.L., Greenspan J.D. Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain*. 2007;132 (Suppl 1):S134–49.
99. Riley J.L., Robinson M.E., Wise E.A., et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998;74:181–7.
100. Riley J.L.I., Robinson M.E., Wise E.A., Price D.D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81:225–35.
101. Robin O., Vinard H., Vernet-Maury E., Saumet J. Influence of sex and anxiety on pain threshold and tolerance. *Funct Neurol*. 1987;11:173–9.
102. Robinson M.E., Gagnon C.M., Riley J.L., Price D.D. Altering gender role expectations: effect on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. *J Pain*. 2003;4:284–8.
103. Robinson M.E., Riley III. J.L., Myers C.D., et al. Gender role expectation of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain*. 2001;2:251–7.
104. Robinson M.E., Wise E.A., Gagnon C., et al. Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain. *J Pain*. 2004;5:77–82.
105. Romero M.T., Bodnar R.J. Gender differences in two forms of cold water swim analgesia. *Physiol Behav*. 1986;37:893–7.
106. Sances G., Granella F., Nappi R.E., et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23:197–205.
107. Sarlani E., Grace E.G., Reynolds M.A., Greenspan J.D. Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. *Pain*. 2004;109:115–23.
108. Sarlani E., Greenspan J.D. Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. *Pain*. 2002;97:163–9.
109. Scher A.I., Stewart W.F., Lipton R.B. Migraine and headache: A meta-analytic approach. In: Crombie I.K., editor. *Epidemiology of Pain*. Seattle: IASP Press; 1999. P. 159–70.
110. Serrao M., Rossi P., Sandrini G., et al. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*. 2004;112:353–60.
111. Sheffield D., Biles P., Oron H., et al. Race and sex difference in cutaneous pain perception. *Psychosomatic Med*. 2000;62:517–23.
112. Sherman J.J., LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:245–56.
113. Sherman J.J., LeResche L., Mancl L.A. Cyclic effects on experimental pain response in women with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2005;19:133–43.
114. Staud R., Robinson M.E., Vierck C.J. Jr, Price D.D. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*. 2003;101:167–74.
115. Sternberg W.F., Bokot C., Kass L., et al. Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition. *J Pain*. 2001;2:65–74.
116. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28:521–74.
117. Tanko L.B., Sondergaard B.C., Oestergaard S., et al. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008;11:4–16.
118. Thompson T., Keogh E., French C.C., Davis R. Anxiety sensitivity and pain: Generalisability across noxious stimuli. *Pain*. 2008;134:187–96.
119. Tousignant-Laflamme Y., Marchand S. Sex hormones modulate DNIC but not pain perception. In: Abstracts of the 12th World Congress of Pain, Glasgow, August 17–22, 2008. Glasgow; 2008. PM 233.
120. Tursky B., Sternbach R.A. Further physiological correlates of ethnic differences in response to shock. *Psychophysiology*. 1967;6:56–61.
121. Weisse C.S., Foster K.K., Fischer E.A. The influence of experimenter gender and race on pain reporting: does racial or gender concordance matter? *Pain Med*. 2005;6:80–7.
122. Wiech K., Farias M., Kahane G., et al. Neural processes underlying religion-based analgesia In: Abstracts of the 12th World Congress of Pain, Glasgow, August 17–22, 2008. Glasgow; 2008. PF 137.
123. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex difference in pain perception. *Gend Med*. 2005;30:137–45.
124. Wise E.A., Riley J.L.I., Robinson M.E. Clinical pain perception and hormone replacement therapy in post-menopausal females experiencing orofacial pain. *Clin J Pain*. 2000;16:121–6.
125. Wolff B.B. Behavioral measurement of human pain. In: Sternbach R.A., editor. *Psychology of pain*. New York: Raven Press; 1986. P. 121–51.
126. Yaping Ji, Bin Tang, Dong-Yan Cao, et al. Sex differences in spinal processing of transient and inflammatory colorectal stimuli in the rat. *Pain*. 2012;153:1965–73.
127. Yarnitsky D., Crispel Y., Eisenberg E., et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2007;129:16–25.
128. Zelazo P.D. The development of conscious control in childhood. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(1):12–7.

# XX РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ», АСТРАХАНЬ, 14–16 МАЯ 2014 Г.

Дорохов Е.В., Чурюканов М.В.

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

*Контакты: Евгений Викторович Дорохов; deepbrain@mail.ru*

*20<sup>th</sup> Russian Scientific and Practical Conference with international participation on Pain Syndromes: A Current View of Diagnosis and Treatment, Astrakhan, 14–16 May 2014*

*Dorokhov E.V., Churyukanov M.V.*

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, and Department of Neurology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

*Contact: Evgeny Viktorovich Dorokhov; deepbrain@mail.ru*

С 14 по 16 мая 2014 г. в г. Астрахань, в здании Астраханской государственной медицинской академии проходила юбилейная XX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Болевые синдромы: современный взгляд на диагностику и лечение».

Организаторами конференции были Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ), Российское межрегиональное общество по изучению головной боли (РОИГБ), Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Астраханской области, Астраханская государственная медицинская академия.

В работе конференции приняли участие 453 специалиста из 23 городов России и зарубежных стран, занимающихся практическими и теоретическими вопросами болевых синдромов (неврологи, терапевты, нейрохирурги, мануальные терапевты, ревматологи, анестезиологи, онкологи, психологи, психиатры, стоматологи, патофизиологи, фармакологи, акушеры-гинекологи, урологи и др.). В материалы конференции включено 119 тезисов научных работ. В рамках конференции состоялось 23 секционных заседания, в ходе которых прозвучало 84 доклада и три пленарные лекции. Рассматривались следующие вопросы: фундаментальные аспекты боли, боль в спине, шее и конечностях, невропатические болевые синдромы, головная и лицевая боль, скелетно-мышечные болевые синдромы, болевые синдромы в онкологии, в педиатрической практике, в клинике внутренних болезней, алгоритмы лечения болевых синдромов, психологические аспекты боли, организация противоболевой помощи в России.

Работа конференции началась с торжественного заседания, на котором проходило награждение лауреатов премии «Ангел-хранитель». Премии вручались в нескольких номинациях. Премии в специальной номинации «За личный вклад в развитие РОИБ» был удостоен Президент РОИБ, академик РАН проф. Н.Н. Яхно. Член-корр. РАН, заведующий лабораторией общей патофизиологии нервной системы НИИОПП РАН В.К. Решетняк был удостоен премии в номинации «У истоков традиций». Проф. В.А. Баязин, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохи-

рургии Ростовского государственного медицинского университета, был удостоен премии в номинации «Призвание: Врач». Профессор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Н.А. Осипова была удостоена премии в номинации «Исполняя клятву врача». Профессор М.А. Силаев, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Челябинского государственного медицинского института, был удостоен премии в номинации «Горячее сердце – людям». Доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова к.м.н. М.В. Чурюканов был удостоен премии в номинации «Развивая идеи и принципы».

После торжественного награждения заседание продолжилось пленарными лекциями. Лекция академика РАН проф. Н.Н. Яхно и проф. М.Л. Кукушкина была посвящена проблемам выработки алгоритма диагностики и лечения хронических болевых синдромов. Авторы отмечают, что проблема хронической боли становится все более актуальной, о чем свидетельствуют результаты последних статистических исследований, согласно которым частота хронических болевых синдромов составляет более 19%, причем установлено, что хроническая боль увеличивает риск смерти независимо от социально-демографических факторов. Авторы также опираются на результаты Российского исследования «МЕРИДИАН» проведенного в 2012 г. при поддержке компании «Гедеон-Рихтер», согласно которым весьма высокая частота жалоб на боль среди пациентов, обращающихся как к врачам-терапевтам (40%), так и к неврологам (59%), хирургам (63%) и ревматологам (77%). Было отмечено, что на сегодняшний день готовность врачей оказывать квалифицированную помощь пациентам с болевыми синдромами невысока, и указано, что причинами такого низкого уровня подготовки являются: недостаточный уровень образования врачей по проблеме боли, недостаточная информированность населения, неправильная организация лечебного процесса и низкая активность исследований по проблеме боли в России. Авторы рассказали об основах современного профессионального подхода к лечению боли, к которым относятся знание патофизиологии и психофизиологии боли, систематизированное обследование пациента и дифференци-

рованное индивидуальное лечение. В заключение Н.Н. Яхно и М.Л. Кукушкин представили свою точку зрения на процесс организации противоболевой помощи, указав на важность формирования амбулаторных специализированных центров и стационарных отделений, а также рассказали о мерах и достижениях в этом направлении Российского межрегионального общества по изучению боли.

Лекция проф. Н.А. Осиповой «Современные подходы к лечению хронической боли: медико-социальная значимость и перспективы» была посвящена анализу современного состояния и основных направлений в лечении тяжелых хронических болевых синдромов и эффективности разных терапевтических подходов. Анализ проводился путем оценки современных методов лечения хронической боли различного генеза за последние 20 лет на основании баз данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), представленных в Cochrane Library, MedLine, EMBASE; рекомендаций международных организаций (ООН, ВОЗ, МККН) и собственного многолетнего опыта по изучению и совершенствованию лечения болевых синдромов в онкологии и хирургии, отраженного в монографиях и других публикациях. На основании анализа автор выделила два основных направления в современной терапии хронической боли: 1) традиционная системная фармакотерапия по схеме ВОЗ, модернизирующаяся по принципу мультимодальности в целях повышения эффективности анальгезии, снижения доз и побочных эффектов опиоидного анальгетика, улучшения переносимости и приверженности к терапии; 2) мультидисциплинарная терапия, часто предусматривающая использование специального оборудования, аппаратуры, лекарств для прямого инвазивного воздействия на периферические или центральные нервные структуры с целью достижения обезболивания. Автор считает, что основным методом остается традиционная фармакотерапия с модернизацией по принципу мультимодальности, и критикует недостатки второго направления, ссылаясь на концепцию международной инициативы Change PAIN под эгидой EFIC, представленной на 8-м конгрессе Pain in Europe (Флоренция, Италия, 2013), а также идеологию British Pain Society, осуждающие чрезмерную пропаганду инвазивной терапии хронической боли среди врачей и пациентов. Автор также подчеркивает, что эффективность и безопасность консервативной терапии основываются прежде всего на полноценном и непрерывном образовании врачей в этой области, а правильно организованная фармакотерапия хронической боли позволит снизить потребность в инвазивных методах.

На заседании, посвященном проблемам диагностики и лечения мигрени, А.В. Ли и соавт. (г. Барнаул) представили результаты исследования, проведенного на базе одной из городских клинических больниц и посвященного изучению распространенности мигренозной головной боли среди пациентов неврологического стационара и оценки соответствия диагностики и лечения на амбулаторном этапе современным стандартам. Авторы пришли к выводу, что до сих пор на амбулаторном этапе остается актуальной проблема гиподиагностики мигрени и отсутствия адекватного лечения.

А.В. Красников и соавт. (г. Москва) представили результаты исследования, посвященного оценке показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с мигренью. Агрегация исследовалась под воздействием индукторов — адреналина и аденозиндифосфата. Авторы показали, что мигрень во всех случаях ассоциирована с повышенными показателями агре-

гации тромбоцитов. При этом у некоторых групп повышенная агрегация встречалась наиболее часто — это женщины с мигренью с аурой и мужчины молодого и среднего возраста с мигренью без ауры. Авторы отметили важность проведенного исследования, поскольку активация системы гемостаза может являться одним из факторов патогенеза приступа мигрени, а также способствовать развитию коморбидных расстройств — заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Помимо мигрени в ходе конференции освещались вопросы диагностики и лечения головной боли напряжения (ГБН) и вторичной головной боли.

В работе В.И. Головачевой и В.А. Парфенова были представлены предварительные результаты исследования факторов неэффективности лечения пациентов с хронической ежедневной головной болью напряжения (ХЕГБН), проведенного на базе КНБ им. А.Я. Коженикова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва). Авторы пришли к выводу, что существует несколько факторов неэффективности лечения пациентов с ХЕГБН: отсутствие своевременной диагностики ХЕГБН и лекарственно-индуцированной головной боли; существование ошибочных представлений пациента о своей боли, что приводило к ее катастрофизации; дисфункциональное поведение пациента, связанное с нарушениями в образе жизни, и сопутствующие психические расстройства. Авторы указали, что своевременное проведение фармакотерапии в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией приводит к быстрому положительному эффекту у большинства пациентов.

Доклад З.А. Гончаровой и соавт. (г. Ростов-на-Дону) был посвящен обсуждению результатов изучения частоты ГБН в остром периоде ишемического инсульта. Авторы пришли к выводу, что ГБН имеет наибольшую распространенность у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, и отметили, что данный подтип головной боли развивается в основном у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, а также обратили внимание на связь между выраженностью неврологического дефицита и ГБН. Авторы отметили, что выявленные особенности следует учитывать при назначении лечения таким пациентам, для того чтобы избежать хронизации болевого синдрома.

Отдельное заседание было посвящено проблеме головной боли в педиатрической практике. В.В. Иванов и соавт. представили результаты исследования связи головной боли с величиной конвергентных фузионных резервов среди школьников. Авторы указали, что, по данным как отечественных, так и зарубежных исследований, условия длительной зрительной нагрузки для близи среди школьников способствуют развитию состояния хронического спазма конвергирующих глазодвигательных мышц и уменьшению их сократительной способности, что, в свою очередь, приводит к ощущению усталости (астенопии) и формированию триггерной зоны головных болей. По результатам собственного исследования авторы пришли к выводу, что связь рецидивирующих головных болей со снижением конвергентных фузионных резервов существует, при этом головную боль авторы предлагают рассматривать как защитную реакцию организма на избыточную нагрузку мышечного аппарата глаз. Авторы подчеркнули важность профилактических мероприятий, направленных против астенопических симптомов.

Группа исследователей из Астраханской государственной медицинской академии представили результаты исследований, посвященных изучению специфических особенностей первичных цефалгий у детей.

В исследовании, посвященном изучению психосоматических расстройств при первичных цефалгиях у школьников, авторы обследовали детей в возрасте от 7 до 17 лет с ГБН и мигренью. Авторы пришли к выводу, что первичные цефалгии у школьников ассоциируются с широким спектром нейропсихологических расстройств, в особенности — с эмоциональными нарушениями, диссомнией, снижением внимания, что неблагоприятно влияет на учебную деятельность и успеваемость. Авторы указали на важность своевременной коррекции эмоциональных, астено-вегетативных и когнитивных нарушений для реабилитации детей с головной болью.

Также было представлено оригинальное исследование, посвященное оценке прогностических факторов развития мигрени у детей. Авторы показали, что такие параметры, как депрессия, лекарственный абюзус, низкая резистентность к инфекциям, акцентуация характера, гиподинамия, высокая тревожность матери и др., влияют на хронизацию мигрени у детей. Авторы разработали шкалу прогноза хронического течения мигрени у детей и подростков, представили патент на изобретение и подчеркнули, что применение представленного алгоритма может позволить предотвращать хронизацию мигрени в детском возрасте.

Помимо традиционных методов диагностики и лечения головной боли, также было уделено внимание альтернативным методам лечения.

В работе Н.В. Журавлевой и соавт. (г. Самара) был представлен опыт применения чрескожной электронейростимуляции в лечении головной боли. Авторы сообщили о результатах электронейростимуляции у пациентов с ГБН, мигренью, кластерной головной болью и абюзусным синдромом. Показано, что у 64% пациентов после проведения курса чрескожной электронейростимуляции было отмечено снижение интенсивности болевого синдрома не меньше чем на 50% и у 28% пациентов — не меньше чем на 34%. Авторы пришли к выводу, что электронейростимуляция является эффективным методом лечения головной боли и ее можно применять наряду с традиционной фармакотерапией.

М.М. Сехвейл-Салах и соавт. (г. Ростов-на-Дону) представили собственные результаты применения ботулинического токсина типа А у пациентов с абюзусной головной болью. Авторы отметили, что инъекции ботулотоксина приводили к регрессу рефлекторного спазма перикраниальных мышц у пациентов, что явилось важной составляющей в лечении и профилактике абюзусной головной боли. Похожие выводы были сделаны в докладе Н.Е. Щербаковой и соавт. (г. Москва) о результатах применения локальных лечебных блокад при лечении хронической ГБН — блокады приводили к уменьшению частоты и выраженности болевых пароксизмов, а также выраженности мышечного-тонического синдрома.

Проблеме невропатических болевых синдромов было посвящено три заседания. Одно из них было посвящено проблемам центральной невропатической боли.

С.И. Игонькина и соавт. (Москва) представили результаты экспериментального исследования роли недостаточности ГАМКергических тормозных процессов в развитии невропатической боли. Исследование было проведено на крысах, у которых создавали дефицит ГАМКергического торможения на различных уровнях (в задних рогах пояснично-крестцового отдела спинного мозга, в каудальном ядре тройничного нерва и в желатинозном ядре таламуса) с помощью различных агентов (антитела к ГАМК, пенициллин,

блокирующий ГАМК- $\alpha$ -рецепторы и конвульсант-столбнячный токсин). Авторы показали, что создание дефицита ГАМКергического торможения на всех уровнях с помощью любого из агентов у подопытных животных привело к возникновению аллодинии и спонтанных приступов боли.

В докладе Р.Г. Есина и соавт. были представлены результаты исследования вклада центральной сенситизации в структуру постинсультного болевого синдрома в области плеча, проведенного на 213 пациентах. Авторы установили, что у всех пациентов с постинсультным болевым синдромом в области плеча имеет место сенсорная дисфункция механорецепции, которая со временем прогрессирует и способствует развитию центральной сенситизации. Авторы отметили, что центральная сенситизация не всегда может быть установлена по вербальным характеристикам болевого синдрома, что приводит к ее недостаточной диагностике и, как следствие, снижению качества лечения. Помимо этого авторы отметили высокую эффективность внутривенного введения лидокаина, а также применения других препаратов, уменьшающих центральную сенситизацию (амитриптилин, тизанидин, габапентин), в лечении постинсультного болевого синдрома в области плеча.

П.Я. Бранд представил результаты исследования, целью которого явилось изучение частоты и клинических особенностей болевого синдрома у пациентов с травмой спинного мозга. Автор указал, что прямой корреляции между интенсивностью и болевого синдрома и локализацией боли выявлено не было, однако была отмечена взаимосвязь, хотя и не достигающая уровня статистической значимости, между интенсивностью боли и ее локализацией по отношению к уровню травмы. Так, в верхней части туловища и в руках боль была менее выражена, чем в ногах. Автор отметил, что эти данные соотносятся с результатами некоторых зарубежных исследований, и сделал вывод, что полученные тенденции могут быть обусловлены влиянием центрального невропатического компонента болевого синдрома ниже уровня травмы.

Два других заседания были посвящены проблемам невропатических болевых синдромов периферического генеза.

В докладе Ю.Г. Григорьевой и соавт. (г. Астрахань) были представлены результаты уникального исследования, посвященного болевому синдрому у больных с обострением лепрозной невропатии. Целью исследования явилось определение взаимосвязи клинических проявлений обострения лепрозной невропатии с наличием в сыворотке крови нейромаркеров. Авторы отметили, что во всех случаях обострения лепрозной невропатии имел место невропатический болевой синдром высокой интенсивности. Авторы пришли к выводу, что обострения лепрозной невропатии чаще встречаются у больных с глубокими инвалидирующими поражениями, чем у больных с умеренной неврологической симптоматикой, и сопровождаются появлением в сыворотке крови антител к нейромаркерам, особенно к цератидам и миелину, что свидетельствует о демиелинизации нервных стволов и нарастании инвалидирующих расстройств.

С.А. Котов и О.П. Сидорова представили доклад, посвященный болевому синдрому при болезни Фабри. Авторы описали клинические наблюдения пациентов с болезнью Фабри и сделали вывод, что невропатический болевой синдром встречается не только у мужчин, но и у женщин-носителей. Также авторы отметили, что болевой синдром при болезни Фабри не отвечает на стандартную терапию

невропатической боли и требует проведения специфической ферментной заместительной терапии.

Помимо диагностики и консервативного лечения невропатической боли освещались также вопросы ее хирургического лечения. Е.В. Балязина и соавт. (г. Ростов-на-Дону) представили доклад, посвященный современным подходам к лечению невралгии языкоглоточного нерва. Авторы подчеркнули, что на первое место в терапии данного невропатического болевого синдрома следует ставить именно консервативное лечение, к которому относится использование антиконвульсантов, блокад звездчатого узла и орошение зева 8% раствором лидокаина. Хирургическое вмешательство авторы рекомендуют проводить только при неэффективности консервативного лечения. Среди хирургических операций авторы, основываясь как на собственном опыте, так и на данных международных исследований, рекомендуют отдавать предпочтение микроваскулярной декомпрессии с транспозицией в нижнелатеральном направлении задней нижней мозжечковой артерии и фиксацией протектора к твердой мозговой оболочке. Авторы не рекомендуют широкое применение таких методов, как частичная ризотомия или радиочастотная деструкция корешка языкоглоточного нерва, поскольку они часто сопряжены с тяжелыми последствиями в виде дисфонии, дисфагии, которые могут быть необратимыми в послеоперационном периоде.

В докладе Е.В. Дорохова и соавт. (г. Москва) были представлены результаты исследования предикторов эффективности хронической электростимуляции моторной коры головного мозга при лечении хронических невропатических болевых синдромов. Авторы выявили ряд факторов, которые могут оказывать влияние на эффективность стимуляции моторной коры в отношении снижения интенсивности боли, это – уровень личностной тревожности, степень катастрофизации болевого синдрома и используемые стратегии преодоления боли. Авторы заметили, что указанные тенденции требуют дальнейшего уточнения, однако их важно учитывать при отборе пациентов для лечения.

В ходе заседания, посвященного проблемам боли в спине, Т.В. Дубинина и соавт. (г. Москва) представили результаты исследования, посвященного сравнению клинических особенностей боли в спине при анкилозирующем спондилите и радикулопатии. Авторы обследовали две группы пациентов: одну – с анкилозирующим спондилитом, другую – с грыжей межпозвоночного диска поясничного отдела и компрессионной радикулопатией. Авторы обнаружили, что существенным признаком различия между двумя группами пациентов явилось наличие у пациентов с анкилозирующим спондилитом воспалительной боли в спине, отличительными особенностями которой явились постепенное начало болевых ощущений, наличие утренней скованности более одного часа, уменьшение боли на фоне физических упражнений и ее увеличение в покое или во время сна (в особенности во вторую половину ночи или в ранние утренние часы), а также лучший эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении болевого синдрома. Напротив, у пациентов с радикулопатической болью отмечалось острое развитие болевых ощущений, отсутствие и малая (<30 мин) продолжительность утренней скованности, уменьшение боли в покое и отсутствие регресса болевого синдрома при выполнении физических упражнений, а также более низ-

кая эффективность приема НПВП. Авторы пришли к выводу, что наличие воспалительной боли в спине является надежным признаком, позволяющим среди пациентов с хронической болью в спине выявлять больных, которые потенциально могут страдать анкилозирующим спондилитом.

Л.Н. Гончаров и соавт. сообщили о результатах применения инвазивной терапии у пациентов с болью радикулопатического генеза. Авторы пришли к выводу, что применение каудальных блокад с местным анестетиком и глюкокортикоидами у пациентов с корешковым болевым синдромом в нижней части спины является эффективным и безопасным методом, позволяющим значительно уменьшить как интенсивность болевых ощущений, так и длительность лечения.

На заседании по вопросам болевых синдромов в клинике внутренних болезней прозвучали доклады, посвященные тазовой и абдоминальной боли. В работе С.Б. Извозчикова и соавт. (г. Москва) освещена проблема болевого синдрома при хроническом простатите. Авторы обследовали 324 мужчины с наличием болей в области малого таза и обнаружили, что в 8,3% случаев причина тазовой боли не была связана с патологией предстательной железы, а у 5% мужчин с верифицированным диагнозом хронического простатита обнаруживались нарушения биомеханики таза и миофасциальные синдромы мышц тазового дна. Кроме того, обращает на себя внимание факт, что у всех пациентов диагностировались высокие уровни тревожности и депрессии. Авторы пришли к выводу, что все пациенты с тазовыми болями нуждаются в нейроортопедическом обследовании с целью выявления дисфункции тазовых сочленений.

М.А. Силаев и соавт. (г. Челябинск) доложили о результатах сравнительного исследования эффективности чрескожных пункционных способов контроля болевого синдрома у больных с хроническим панкреатитом, а именно – эпидуральной блокады, чревной блокады, нейролиза чревной сплетения и комбинированной методики, заключающейся в сочетании блокады чревного сплетения с внутрикостной блокадой остистых отростков VI и VII грудных позвонков. Авторы пришли к выводу, что чрескожная блокада чревного сплетения и длительная эпидуральная анальгезия уступают по выраженности и продолжительности анальгезирующего эффекта чревному нейролизу и комбинированной блокаде. При этом комбинированная блокада представляет собой достаточно эффективный и безопасный вариант, а чревной нейролиз обеспечивает самое выраженное и продолжительное обезболивание, но может сопровождаться стойкими побочными явлениями. Авторы рекомендовали на первом этапе лечения рефрактерной панкреатогенной боли использовать комбинированную блокаду, а у пациентов, у которых болевой синдром не поддается никаким другим видам терапии, применять чревной нейролиз.

На заседании по проблемам скелетно-мышечных болевых синдромов С.А. Лихачев и соавт. (г. Минск, Беларусь) представили доклад, в котором осветили результаты исследования, посвященного болевому синдрому в клинической картине оромандибулярной дистонии, а также эффективности инъекций ботулотоксина А в лечении данного болевого синдрома. Авторы установили, что наиболее часто болевой синдром встречается в клинической картине форм оромандибулярной дистонии, сопровождающихся

преимущественным вовлечением жевательных и височных мышц, что было подтверждено выявлением снижения болевого порога при эстезиометрии. Авторы установили, что инъекции ботулотоксина А не только позволяют уменьшить выраженность гиперкинеза, но и снижают интенсивность болевого синдрома и приводят к нормализации болевого порога при оценке показателей эстезиометрии.

В работе Е.С. Филатовой и соавт. (г. Москва) представлены результаты анализа клинических характеристик болевого синдрома у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Авторы исследовали проявления невропатического компонента боли у пациентов с ревматоидным артритом и гонартрозом и пришли к выводу, что болевой синдром у таких пациентов носит смешанный характер с выраженным невропатическим компонентом. Авторы отметили, что наличие поражения периферической нервной системы определяет большее разнообразие клинических характеристик у больных с ревматоидным артритом, чем у больных с остеоартрозом коленных суставов, причем при ревматоидном артрите выявлялись сенсорные феномены преимущественно спонтанного характера, а при гонартрозе — вызванного. Авторы отметили, что на интенсивность и качественные характеристики боли влияют нейропластические изменения, происходящие при суставной патологии, причем при остеоартрозе коленных суставов они выражены незначительно, носят неспецифический дисфункциональный характер и, возможно, обусловлены наследственным фактором, а при ревматоидном артрите нарастают по мере течения заболевания и связаны с вовлечением в патологический процесс соматосенсорной нервной системы.

Особое внимание было уделено проблемам лечения хронической боли в онкологической практике. А.М. Зайцев и соавт. (г. Москва) представили доклад, в котором поделились опытом применения хронической интратекальной опиоидной терапии посредством имплантируемых помп в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных. Авторы представили результаты исследования, проведенного на 15 пациентах, которым в 2013 г. была имплантирована программируемая помпа для хронического интратекального введения морфина. Авторы установили, что у всех прооперированных пациентов удалось добиться снижения интенсивности боли более чем на 50% по нумерологической оценочной шкале, при этом все пациенты прекратили прием наркотических анальгетиков. Кроме того, были отмечены расширение физической активности пациентов, нормализация их психологического состояния, а также уменьшение или полное отсутствие опиоид-зависимых побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что хроническая интратекальная опиоидная терапия высокоэффективна в отношении болевых синдромов как онкологического, так и неонкологического генеза. Авторы также подчеркнули, что имплантируемая помпа не является противопоказанием к применению радиотерапии и химиотерапии, а также диагностическим процедурам (рентгенография, магнитно-резонансная и компьютерная томография).

Г.Р. Абузарова и соавт. (г. Москва) представили результаты применения антиконвульсанта прегабалина у больных с онкологическими болевыми синдромами невропатического генеза. Авторы обнаружили высокую эффективность данного препарата у онкологических больных с невропатическими болями. Кроме того, были зафиксиро-

ваны низкая частота развития побочных эффектов и низкий процент отмены препарата в связи с непереносимым побочным действием. Авторы пришли к выводу, что прегабалин можно рекомендовать для лечения онкологических болевых синдромов невропатического генеза в качестве препарата первой линии.

Заключительное заседание было посвящено психологическим аспектам болевых синдромов. О.С. Давыдов (г. Москва) выступил с докладом, посвященным проблеме плацебо-эффекта в терапии болевых синдромов. Автор указал на два основных аспекта этой проблемы — оценку реальной эффективности применяемого лекарственного вещества и собственно применение плацебо-эффекта в терапии болевых синдромов. О.С. Давыдов сделал особый акцент на втором аспекте эффекта плацебо, приведя современные данные об изучении нейротрансмиттерных систем, участвующих в реализации анальгетического эффекта плацебо (активация эндогенных опиоидергических, а также серотонинергических и дофаминергических механизмов), а также выделив основные факторы, играющие роль в возникновении положительного плацебо-ответа (вербально индуцированное ожидание уменьшения боли, контекст врачебной консультации, применение открытой, а не скрытой инъекции). Ссылаясь на многочисленные данные зарубежных исследований, а также опыт отечественной медицины, автор заключил, что использование положительного плацебо-эффекта для усиления терапевтического ответа применимо в клинической практике, а положительный контекст при назначении активного лечения важен для успеха терапии.

К.А. Махинов и соавт. (г. Москва) представили доклад, посвященный изучению психологических особенностей пациентов с болевой формой диабетической полиневропатии. Авторы сравнивали между собой группы пациентов с диабетической полиневропатией, разделенные по принципу наличия или отсутствия болевого синдрома. Были выявлены различия между группами по выраженности признаков невропатии и уровню катастрофизации, которые оказались выше при болевой форме диабетической полиневропатии. Авторы также отметили, что среди стратегий преодоления боли у пациентов с безболевым синдромом диабетической полиневропатии преобладали активные, в то время как пациенты с болевой формой чаще обращались за поддержкой и реже использовали активные стратегии преодоления. Полученные данные в целом согласуются с тенденциями, которые наметились в исследованиях последних лет и направлены на рассмотрение боли в рамках биопсихосоциальной модели.

В рамках конференции был вновь проведен конкурс работ молодых ученых. Целесообразность этого мероприятия была продиктована стимуляцией проведения научных исследований по проблемам боли в России. Победителями конкурса стали Д.С. Валеева (Уфа) и М.Г. Василенко (Москва), которые получают возможность посещения Европейских Школ по боли, которые пройдут осенью 2014 г. в Италии и Австрии. На предстоящих конференциях планируется продолжить проведение подобного конкурса.

Президиум Российского общества по изучению боли выражает благодарность всем организаторам и участникам конференции. Подробно с материалами конференции можно ознакомиться в «Российском журнале боли» №1 за 2014 г., размещенном на официальном сайте РОИБ — [www.painrussia.ru](http://www.painrussia.ru)

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
 Министерство здравоохранения Республики Татарстан  
 Казанская государственная медицинская академия  
 НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН  
 Российское межрегиональное общество по изучению боли  
 Российское межрегиональное общество по изучению головной боли

XXI Российская научно-практическая конференция с международным участием  
**ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ: УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ**

21–23 МАЯ 2015 г.  
 Казань

**Глубокоуважаемые коллеги!**

Президиум Российского общества по изучению боли доводит до Вашего сведения, что 21–23 мая 2015 г. в Казани планируется проведение XXI Российской научно-практической конференции с международным участием «ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ: УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ».

**Перечень вопросов для рассмотрения на конференции**

Фундаментальные аспекты болевых синдромов  
 Механизмы развития хронической боли  
 Боль как неотложное состояние  
 Головные и лицевые боли  
 Боли в спине  
 Скелетно-мышечные болевые синдромы  
 Невропатические болевые синдромы  
 Послеоперационные болевые синдромы  
 Боль в онкологии  
 Болевые синдромы в клинике внутренних болезней  
 Болевые синдромы в акушерстве, гинекологии и педиатрии  
 Психогенные болевые синдромы  
 Методы оценки и диагностики хронической боли  
 Профилактика, лечение и реабилитация больных с хронической болью  
 Организация противоболевой медицинской помощи в России

Для участия в конференции приглашаются неврологи, нейрохирурги, анестезиологи, терапевты, ревматологи, педиатры, психиатры, онкологи, гинекологи, клинические фармакологи, врачи общей практики, организаторы здравоохранения, а также другие специалисты, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Основная цель конференции – распространение передовых знаний по проблеме боли, улучшение взаимодействия врачей различных специальностей в комплексной терапии больных с болевыми синдромами и обмен опытом по вопросам организации специализированной противоболевой помощи.

В конференции примут участие ведущие специалисты страны по проблеме боли.

**Предполагаемое количество делегатов – 600 человек**

**Место проведения конференции:**

г. Казань, ул. Н. Ершова, 1, «КОРСТОН палас-отель&бизнес-центр»

**Контактные телефоны и e-mail:**

**В Казани:** заведующий кафедрой неврологии и мануальной терапии КГМА, главный врач Республиканского клинического неврологического центра МЗ РТ, профессор Хабиров Фарит Ахатович (8-843-2788829), e-mail: rkbvl@i-set.ru

**в Москве:** главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Игонькина Светлана Ивановна (8-495-601-24-20), e-mail: labpain@rambler.ru

Заявки на участие в конференции и тезисы докладов необходимо отправлять на электронный адрес

**rusbolinet@yandex.ru и labpain@rambler.ru**

Тезисы докладов будут бесплатно опубликованы в «Российском журнале боли». Срок представления тезисов в оргкомитет Конференции – до 10 февраля 2015 г.

Оргкомитет конференции приглашает студентов и молодых ученых в возрасте до 35 лет принять участие в конкурсе научных работ. Авторам лучших работ будет предоставлена возможность выступить на научной сессии конференции и получить призы от Оргкомитета.

**Правила оформления тезисов**

Текст тезисов должен быть представлен на русском языке без переносов, объемом не более двух машинописных страниц формата А4 через 1,5 интервала, ориентация – книжная; поля – левое, правое, верхнее и нижнее – 2 см. Выравнивание текста – по ширине.

Тезисы принимаются по электронной почте в виде вложенного файла с указанием в названии файла фамилии первого автора, города, порядкового номера файла без интервалов и точек (ИВАНОВМОСКВА1). Для участников конкурса молодых ученых помимо фамилии и города в названии файла необходимо написать слово «конкурс» (ПетровКазаньКонкурс). При отправке электронного письма в графе «Тема» указывается: «Конференция по боли». Электронные письма без указания темы открываться не будут.

При подготовке тезисов должен быть использован текстовый редактор Word (версии 6.0 и выше), шрифт типа Times, размер шрифта 12. Материал тезисов должен включать следующие разделы: а) название (прописными буквами); б) фамилии и инициалы всех авторов; в) учреждение, город; г) цель работы, методы, результаты, заключение, **список цитируемой литературы!!!** (не более 8 источников). Не допускается размещение в тексте таблиц, рисунков и схем.

Тезисы будут опубликованы с авторского оригинала без редакционной правки в «Российском журнале боли». **Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор журнала по данным РИНЦ составляет 0,668.**

*Оргкомитет конференции*

**Заявка**

на участие в Российской научно-практической конференции  
«ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ: УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ»

Фамилия:

Имя:

Отчество:

Место работы, должность:

Электронный адрес для переписки:

Контактный телефон:

**Форма участия (отметить):**

Слушатель  Устное сообщение

**Размещение в гостинице (отметить):**

Нуждаюсь  Одноместный  Двухместный

Не нуждаюсь

**Заявка**

на участие в конкурсе молодых ученых в рамках Научно-практической конференции  
«ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ: УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ»

Необходимо указать:

- Ф.И.О. (полностью)
- Возраст участника
- Регион / город
- Контактный телефон
- Адрес электронной почты
- Место работы / учебы
- Ф.И.О., ученая степень, звание научного руководителя
- Тема работы

**Тезисы на конкурс оформляются по требованиям, изложенным в информационном письме.**

**Размещение в гостинице (отметить):**

Нуждаюсь  Одноместный  Двухместный

Не нуждаюсь