

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

БОЛИ

В НОМЕРЕ

ГРОМОПОДОБНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ
ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

ПОЛИМОРФИЗМ КОМТ И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ.
ЭФФЕКТИВНА ЛИ ФАРМАКОТЕРАПИЯ?

БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ БОЛИ В СПИНЕ

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ

«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ –
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ»
XXIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ, 25-27 МАЯ 2017, НОВОСИБИРСК

3–4
2016



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Яхно Николай Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель научно-образовательного клинического центра неврологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению боли

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кукушкин Михаил Львович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии

Табеева Гюзаль Рафкатовна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, Президент Российского общества по изучению головной боли

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Давыдов Олег Сергеевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ НПЦ психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Крупина Наталия Александровна – д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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. Валдымана

Балязин Виктор Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Ростовского Государственного медицинского университета

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

Вельтищев Дмитрий Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств, Московский НИИ психиатрии филиал ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Данилов Андрей Борисович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Загорюлько Олег Иванович – д.м.н., профессор, руководитель Клиники боли Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского

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

Игонькина Светлана Ивановна – д.б.н., главный научный сотрудник лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., зав. лаб. гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой

Майчук Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

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, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, 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

Осипова Надежда Анатольевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории

Рабинович Соломон Абрамович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезболивания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Решетняк Виталий Кузьмич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. лаб. общей патологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии

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 и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Цыпин Леонид Ефимович – д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Широв Василий Афанасьевич – д.м.н., профессор, зав. научным отделом «Неврологическая клиника» ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий»

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

№ 3–4 (51)

2016

www.painrussia.ru



Учредитель: Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению боли»

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, дизайн О.Н. Валентинов, верстка: А.А. Юдина, отдел распространения: К.А. Бабаскина.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4.

Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-4182 от 30 августа 2010 г.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Плата с аспирантов за публикации не взимается. Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

В НОМЕРЕ

ЛЕКЦИЯ

Старикова Н.Л.
Громоподобная головная боль: диагностика и лечебная тактика 3

Лиев А.А., Лиев П.С., Татьяначенко В.К.
Симптом Вассермана: клинико-морфологические особенности 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Хатуаева А.А., Вышлова И.А., Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М.
Роль аутоиммунного процесса при невралгии тройничного нерва 13

Ткачева Е.С., Медведева Л.А., Чурюканов М.В.
Сравнительная оценка уровня серотонина и катехоламинов
в сыворотке крови у пациентов с хронической головной болью напряжения
и тревожно-депрессивным расстройством 16

Каракулова Ю.В., Кириченко С.А., Макарова Е.А.
Прогнозирование и возможности профилактики постгерпетической невралгии
в остром периоде опоясывающего герпеса 21

Ураков А.Л., Решетников А.П., Касаткин А.А., Габдрафиков Р.Р.
Фармакологическая седация изменяет субъективное ощущение боли
при стоматологическом вмешательстве 26

Спасова А.П., Курбатова И.В., Барышева О.Ю., Тихова Г.П.
Влияние полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы
на эффективность обезболивания у онкологических больных 32

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Давыдов О.С.
Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии
в реальной практике 43

Кукушкин М.Л.
Алгоритм выбора безопасной терапии при острой боли в спине 55

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Нестеров А.И., Корнилова А.А.
Случай эффективного лечения Modic changes 1 типа –
асептического спондилодисцита методом внутрикостных блокад 64

Глебов М.В.
Диагностика и лечение сложного случая вторичной орофациальной боли 70

ОБЗОР

Макаров С.А., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В.
Антидепрессанты в лечении боли 74

ОБОЗРЕНИЕ

Глебов М.В., Шевцова Г.Е.
Европейская школа по лечению боли, Клагенфюрт, 4–9 сентября 2016 г.
(European Pain Federation Klagenfurt Pain School) 85

Тумуров Д.А.
8-я Европейская школа по невропатической боли, Бергамо, 10–13 октября 2016 г.
(8th EFIC Bergamo Pain School “NEUROPATHIC PAIN”) 88

Н.Л. Старикова

ФГБОУ ВПО Пермский
государственный
медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера

Контакты:

Старикова Наталья Леонидовна;
nlsta@mail.ru

Рассмотрены клинические
аспекты громоподобной голов-
ной боли, вопросы дифференци-
альной диагностики и терапии.
Приведен диагностический
алгоритм при громоподобной
головной боли.

ГРОМОПОДОБНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Ключевые слова:

громоподобная головная боль; синдромы обратимой церебральной вазоконстрикции; субарахноидальное кровоизлияние; синдром задней обратимой энцефалопатии.

Громоподобная головная боль (ГБ) представляет собой жесткую боль «взрывного» типа, появляющуюся внезапно, подобно «удару грома», с максимальной интенсивностью боли в самом начале (обычно в течение первых 30 сек) приступа [12]. Частота встречаемости громоподобной ГБ составляет около 43 случаев на 100 тыс. взрослого населения в год [28]. Вместе с тем в клинической практике громоподобная ГБ представляет собой ситуацию, ставящую в тупик не только врачей общей практики, но зачастую и специалистов-неврологов.

Дифференциальный диагноз внезапной сильной головной боли включает большое количество вариантов с менингеальным синдромом или без него в клинической картине (табл. 1).

Кроме того, внезапная сильная головная боль может быть признаком ишемического инсульта, паренхиматозного кровоизлияния, спонтанной внутричерепной гипотензии, инфекций (интракраниальных и инфекций придаточных пазух носа), синдромов обратимой церебральной вазоконстрикции, синдрома задней обратимой энцефалопатии [14]. Перечень возможных причин ГБ, составленный E. Devenney et al. [9], включает более 100 пунктов.

ТАБЛИЦА 1

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕЗАПНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ С РИГИДНОСТЬЮ МЫШЦ ШЕИ	ГОЛОВНАЯ БОЛЬ БЕЗ РИГИДНОСТИ МЫШЦ ШЕИ
СУБАРАХНОИДАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	МИГРЕНЬ
ОСТРАЯ ПАТОЛОГИЯ ШЕИ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ	ИНФАРКТ ГИПОФИЗА
МЕНИНГИТ/ЭНЦЕФАЛИТ	РЕАКЦИЯ НА ИНГИБИТОРЫ МАО
ИНСУЛЬТ МОЗЖЕЧКА	ФЕОХРОМОЦИТОМА
ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	РАСТУЩАЯ ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА
ИНФАРКТ ГИПОФИЗА	ДИССЕКЦИЯ СОННОЙ ИЛИ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА	ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ СИНУС-ТРОМБОЗ
	НЕВРАЛГИЯ ЗАТЫЛОЧНОГО НЕРВА
	ОСТРАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ
	ПЕРВИЧНАЯ ГРОМОПОДОБНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Наконец, в Международной классификации головных болей третьего пересмотра [23] присутствует раздел «Первичная громоподобная головная боль».

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является у 25% пациентов с громоподобной ГБ [14]. При этом у половины пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием клиника представлена исключительно только ГБ. Основным методом диагностики – компьютерная томография; при отсутствии признаков САК на томограммах проводится люмбальная пункция с исследованием ликвора. Поскольку считается, что интракраниальные аневризмы имеются у 3–6% населения [25], особый интерес представляет так называемая «предупреждающая» головная боль, имеющаяся у 15–60% пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием и предшествующая собственно кровоизлиянию за несколько часов, дней или даже недель. Патогенез такой цефалгии неясен и, вероятно, связан либо с микроскопическим «предупреждающим кровоизлиянием» через ослабленную стенку аневризмы, либо со структурными изменениями стенки аневризмы, предшествующими её разрыву [14, 25].

Церебральный венозный синус-тромбоз

Тромбоз внутричерепных синусов чаще всего проявляется подострой ГБ, однако в литературе описаны [26] варианты и с громоподобной ГБ. Диагноз подтверждается при магнитно-резонансной церебральной флебографии либо при дигитальной ангиографии в венозной фазе. Сообщается, что тромбоз церебральных синусов и вен может осложниться синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции [4].

Расслаивающаяся магистральная артерия

Расслоение артериальной стенки описано как на интра-, так и на экстракраниальном уровне. Симптомы диссекции делятся на 2 группы – локальные и ишемические. К локальным относится боль (25–75%): односторонняя головная, лицевая или шейная, в том числе ГБ. Боль по своему характеру отличается от ранее существовавшей у пациента, но у пациентов с мигренью в анамнезе цефалгия может напоминать мигренозный приступ. В серии пациентов J.-G. Kim et al. [15] громоподобная головная боль в дебюте диссекции интракраниального отдела позвоночной артерии имела у 1 из 14 пациентов. Кроме цефалгии, в клинической картине могут наблюдаться синдром Горнера (<50%), краниальные невралгии (12%), пульсирующий тиннитус (шум в ушах). Особое внимание уделяется остро развившемуся синдрому Горнера, который следует рассматривать, как неотложное состояние даже в тех случаях, когда он не

сопровождается болевым синдромом, поскольку риск инсульта в течение 30 дней в таком случае составляет 12% [20]. Краниальные невралгии проявляются поражением каудальной группы черепных нервов, а также глазодвигательного, тройничного, лицевого. Локальные симптомы проявляются на стороне диссекции. Ишемические проявления диссекции развиваются у 50–95% пациентов, в среднем через 4 дня. Это транзиторные ишемические атаки, инсульт, проходящая слепота, ишемическая оптическая невралгия. Предложена диагностическая триада: боль + синдром Горнера + церебральная или ретиальная ишемия [20]. Диагноз подтверждается ангиографически при выявлении характерных для расслоения артерии симптома «струны», симптома «языка пламени», фальш-просвета в области диссекции.

Спонтанная внутричерепная гипотензия

Характерным симптомом является ортостатическая головная боль, однако описана и головная боль, не связанная с переходом в вертикальное положение, в том числе громоподобная. В исследовании A. Ferrante et al. [11] громоподобную ГБ в дебюте заболевания отметили 4 из 24 пациентов, а в сообщении W.I. Schievink et al. – 4 пациента из 28 [19]. Другие клинические признаки внутричерепной гипотензии включают рвоту, ригидность мышц тыла шеи, паркинсонизм, деменцию, нарушение сознания до степени комы. На МРТ головного мозга выявляются неспецифические изменения – утолщение твердой мозговой оболочки, полнокровие вен, у 10% пациентов – субдуральные гематомы. На МР-томограммах спинного мозга обнаруживается жидкость вне субарахноидального пространства. Уровень ликвореи определяется КТ-миелографией с введением контраста.

Синдромы обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ)

Термин предложен в 2007 г. Главное клиническое проявление – рецидивирующие сильные громоподобные ГБ на протяжении 1–3 недель, часто сопровождающиеся тошнотой, рвотой, нарушением сознания и расстройством зрения. Повторяющиеся в течение времени от нескольких дней до двух недель эпизоды ГБ с высокой вероятностью свидетельствуют именно о СОЦВ; описаны рецидивы через 36 месяцев и даже через 4 года [27].

Вазоконстрикция может быть спонтанной (синдром Call-Fleming) и спровоцированной. Перечень провоцирующих факторов включает послеродовой период (с пре/эклампсией или без неё), употребление марихуаны, злоупотребление алкоголем, наличие катехоламин-продуцирующих опухолей (феохромо-

цитома, рак бронха), прием серотонинергических препаратов (экстази, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные эрготамина, триптаны) и симпатомиметиков (кокаин, амфетамины, препараты против насморка, никотиновые пластыри), а также другие медикаменты и виды лечения: циклофосфамид, эритропоэтин, в/в иммуноглобулин, интерферон- α [14, 21]. Причиной вторичного синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции могут быть также патология экстра- или интракраниальных сосудов и манипуляции на них [1].

Диагностические критерии синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции [2, 5]:

1. Наличие громоподобной головной боли с дополнительными неврологическими симптомами или без них.
2. Отсутствие признаков аневризматического субарахноидального кровоизлияния.
3. Нормальные показатели цереброспинальной жидкости (возможен небольшой цитоз и/или повышение белка).
4. Ангиографическое (трансфеморальная или КТ/МРТ-ангиография) подтверждение мультифокальной сегментарной церебральной артериальной вазоконстрикции.
5. Обратимость вазоконстрикции в течение 12 недель.

Ангиографические признаки церебральной вазоконстрикции – наличие множественных участков стенозов и дилатаций, обратимых в течение 12 недель.

Трудности дифференциальной диагностики синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции связаны в том числе с наличием его осложнений. На первой неделе (ранние осложнения) возможно развитие субарахноидального кровоизлияния (25–30%), синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (9%), внутримозгового кровоизлияния (12–20%), эпилептических припадков (3%). Позже могут развиваться транзиторные ишемические атаки (16%) и в 6–39% случаев – инфаркты мозга (поздние осложнения) [10, 18, 22]. Лечение включает отмену препаратов с вазоконстрикторным действием и назначение блокаторов кальциевых каналов: нимодипин пер ос или внутривенно (1–2 мг/час, затем 30–60 мг каждые 4 часа; курс – 4–8 недель), нифедипин, верапамил. Возможно проведение коротких курсов глюкокортикоидов. Общая продолжительность терапии остается дискуссионной, поскольку при транскраниальной доплерографии высокие скорости кровотока, характерные для вазоконстрикции, могут сохраняться и после исчезновения кли-

нических симптомов [7]. Возможны рецидивы, но в большинстве случаев прогноз благоприятный. Вместе с тем сообщается, что 53% пациентов, перенесших СОЦВ, в дальнейшем страдают от хронических головных болей [13].

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ)

Синдром первоначально описан при эклампсии, лечении циклоспорином после трансплантации, злокачественной гипертензии и характеризуется выраженным вазогенным отеком мозга преимущественно теменной (93%) и затылочной (86%) локализаций. При этом 53% пациентов с СЗОЭ имеют в дебюте сильную головную боль [16]. СЗОЭ часто сопутствует синдрому обратимой церебральной вазоконстрикции и также в 14% случаев приводит к развитию ишемических и геморрагических осложнений [3, 17].

Первичная громоподобная головная боль

Представлена в Международной Классификации головных болей 3-го пересмотра в разделе 4.4. и описывается как головная боль высокой интенсивности, напоминающая цефалгию при разрыве церебральной аневризмы, в отсутствие какой-либо интракраниальной патологии.

Диагностические критерии первичной громоподобной головной боли:

- А. Сильная головная боль, соответствующая критериям В и С.
- В. Острое начало, максимальная интенсивность достигается в течение <1 минуты.
- С. Продолжается 5 или более минут.
- D. Нет других объяснений имеющейся симптоматики.

Однако вероятность существования первичной ГБ как самостоятельной нозологической единицы признаётся сомнительной. В частности, в сообщении S.P. Chen et al. [8] показано, что из 56 пациентов с диагнозом первичной громоподобной ГБ у 39% выявлен синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. Более того, сообщается, что максимальная средняя скорость кровотока в средней мозговой артерии определяется на 18–25 день после начала ГБ [6], а изменения на МР-ангиограммах наиболее выражены через 16 ± 10 дней после дебюта цефалгии [8], что свидетельствует о вероятности недиагностированной церебральной вазоконстрикции у пациентов с громоподобной головной болью. Кроме того, в лечении первичной ГБ оказались эффективными блокаторы кальциевых каналов.

**THUNDERING HEADACHE:
DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS**

Starikova N.L.

Perm state medical University

Clinical aspects of thunderclap headache are highlighted as well as differential diagnosis and therapy. Diagnostic algorithm for thunderclap headache is shown.

Keywords:

thunderclap headache, reversible cerebral vasoconstriction syndromes, subarachnoid haemorrhage, posterior reversible encephalopathy syndrome.

Contact:

Starikova N.L.; n1sta@mail.ru

Наличие ГБ во всех случаях должно быть поводом для развернутого диагностического поиска. Диагноз первичной ГБ может быть установлен лишь тогда, когда с уверенностью исключены все органические причины. Поэтому недопустимой считается формулировка «возможная первичная громоподобная головная боль». Вместе с тем предложен термин «громоподобная головная боль неясного происхождения» [12].

Алгоритм диагностических мероприятий при громоподобной ГБ представлен в табл. 2.

Следует иметь в виду, что на ранней стадии синдрома церебральной вазоконстрикции возможен ложно-негативный результат ангиографии. Поэтому при отрицательных результатах обследования в острой фазе показана повторная нейровизуализация через 3–4 недели.

Лечение громоподобной головной боли

Медикаменты анальгетического действия оказываются малоэффективными при ГБ. Препаратом выбора является нимодипин, внутривенное либо пероральное назначение которого, как правило, приводит к разрешению цефалгии. При этом нимодипин оказывается эффективным как при наличии, так и в отсутствие церебрального ангиоспазма. Это, возможно, объясняется локализацией вазоконстрикции в артериях мелкого калибра, не визуализирующихся при ангиографии, что приводит к отсутствию характерной для вазоконстрикции ангиографической картины. Внутривенная инфузия проводится со скоростью 0,5–2 мг/час, курс – 3–5 дней. Максимальные пероральные дозы нимодипина достигают 30–60 мг каждые 4 часа, продолжительность курса лечения – 3–4 недели, с постепенной отменой препарата [12].

ТАБЛИЦА 2

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГРОМОПОДОБНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ [8].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	Значимость метода и симптомы
СБОР АНАМНЕЗА	СКОРОСТЬ НАРАСТАНИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ И ЕЁ ИНТЕНСИВНОСТЬ; ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ; БЕРЕМЕННОСТЬ; СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ; ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ; ПРИЕМ МЕДИКАМЕНТОВ И НАРКОТИКОВ; АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ
ПОИСК ОЧАГОВЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ	СИМПТОМЫ ПОВЫШАЮТ ВЕРОЯТНОСТЬ ВТОРИЧНОЙ ГРОМОПОДОБНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА	ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ В ПЕРВЫЕ 24 ЧАСА – 95%, СНИЖАЕТСЯ В ДАЛЬНЕЙШЕМ (ЧЕРЕЗ 2 ДНЯ – 76%)
ПРИ ОТСУТСТВИИ ПРИЗНАКОВ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ – ЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ	НАИБОЛЕЕ НАДЕЖНЫЙ СИМПТОМ – КСАНТОХРОМИЯ ПРИ СПЕКТРОСКОПИИ ИЛИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ: ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ – 98% В СРОКЕ 12 ЧАСОВ – 2 НЕДЕЛИ
МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА	ВКЛЮЧАЯ DWI ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ИНСУЛЬТА И КОНТРАСТНОЕ УСИЛЕНИЕ
МР-АРТЕРИОГРАФИЯ, МР-ФЛЕБОГРАФИЯ	ИСКЛЮЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ И ВЕНОЗНОЙ ПАТОЛОГИЙ
ИНВАЗИВНАЯ АНГИОГРАФИЯ	«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКИ

Применение нифедипина признается менее эффективным. Учитывая вероятность недиагностированного синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции у пациентов с громоподобной головной

болью, рекомендуется избегать назначения трициклических антидепрессантов и пропранолола [24], а также препаратов эрготамина и триптанов, обладающих вазоконстрикторным действием [12].

Список литературы

1. Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Снопкова Е.В. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. *Росс. журн. боли* 2012; 2: 30–36.
2. Alba M.A. et al. Central nervous system vasculitis: still more questions than answers. *Current Neuropharmacology* 2011; 9: 437–448.
3. Bartynski W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR* 2008; 29: 1036–1042.
4. Bourvis N., Franc J., Szatmary Z. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in the context of recent cerebral venous thrombosis: Report of a case. *Cephalalgia* 2016; 36 (1): 92–97.
5. Calabrese L.H., Dodick D.W., Schwedt T.J., Singhal A.B. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007; 146 (1): 34–44.
6. Chen S.P., Fuh J.L., Chang F.C. et al. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol.* 2008; 63 (6): 751–757.
7. Chen S.P., Fuh J.L., Limg J.F. et al. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology.* 2006; 67 (12): 2164–2169.
8. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010; 67: 648–656.
9. Devenney E., Neale H., Forbes R.B. A systematic review of causes of sudden and severe headache (Thunderclap headache): should lists be evidence based? *J Headache Pain* 2014; 15: 49.
10. Ducros A., Boukobza M., Porcher R. et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain.* 2007; 130 (Pt 12): 3091–3101.
11. Ferrante E., Savino A. Thunderclap headache caused by spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Sci.* 2005; 26 (Suppl 2): s155–s157.
12. Ferrante E., Tassorelli C., Rossi P. et al. Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. *J Headache Pain* 2011; 12: 251–258.
13. John S., Singhal A., Calabrese L. et al. Long-term outcome after reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia* 2016; 36 (4): 387–394.
14. Ju Y.-E.S., Schwedt T.J. Abrupt-onset severe headaches. *Semin Neurol.* 2010 April ; 30(2): 192–200.
15. Kim J.-G., Choi J.-Y., Kim S.U. et al. Headache characteristics of uncomplicated intracranial vertebral artery dissection and validation of ICHD-3 beta diagnostic criteria for headache attributed to intracranial artery dissection. *Cephalalgia* 2015; 35 (6): 516–526.
16. Lee V.H., Wijdicks E.F., Manno E.M., Rabinstein A.A. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol.* 2008; 65 (2): 205–210.
17. Legriel S., Schraub O., Azoulay E. et al. *PLOS ONE* 2012; 7 (9): e44534.
18. Noskin O., Jafarimojarrad E., Libman R.B., Nelson J.L. Diffuse cerebral vasoconstriction (Call–Fleming syndrome) and stroke associated with antidepressants. *Neurology.* 2006; 67 (1): 159–160.
19. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Meyer F.B., Sonntag V.K. Spontaneous intracranial hypotension mimicking aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2001; 48 (3): 513–516.
20. Schievink W.I. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 898–906.
21. Singhal A.B., Caviness V.S., Begleiter A.F. et al. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002; 58 (1): 130–133.
22. Singhal A.B., Hajj-Ali R.A., Topcuoglu M.A. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011; 68: 1005–1012.
23. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808.
24. Valenca M.M., Andreade-Valenca L.P., Bordini C.A., Speciali J.G. Thunderclap headache attributed to cerebral vasospasm: view and review. *J Headache Pain* 2008; 9 (5): 277–288.
25. Wardlaw J.M., White P.M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain.* 2000; 123 (Pt 2): 205–221.
26. Wasay M., Kojan S., Dai A.I. et al. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain* 2010; 11: 137–139.
27. Wong S.H., Dougan C., Chatterjee K. et al. Recurrent thunderclap headaches and multilobar intracerebral haemorrhages: two cases of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). *Cephalalgia* 2009; 29: 791–795.
28. Yeh Y.C., Fuh J.L., Chen S.P., Wang S.J. (2010) Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia.* doi:10.1177/0333102410364675.

А.А. Лиев¹,
П.С. Лиев²,
В.К. Татьянченко³

¹ФГБУ Центр медицинской реабилитации «Луч» Минздрава России, г. Кисловодск, Россия;

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Контакты:

Лиев Адельгерий Америкевич;
centrluch@mail.ru

На основании клинико-морфологического исследования доказана роль миофасциальных структур переднего фасциального ложа бедра в формировании симптома Вассермана и установлены наиболее частые места локализации триггерных точек в четырехглавой и портняжной мышцах нижней конечности.

СИМПТОМ ВАССЕРМАНА: КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Ключевые слова:

симптом Вассермана, миофасциальные структуры, триггерный пункт.

На протяжении многих десятилетий в отечественной и зарубежной литературе, посвященной вертеброгенным заболеваниям нервной системы (ВЗНС), существует клиническое определение симптома Вассермана как ограниченного разгибания нижних конечностей при пельвиомембранных синдромах ВЗНС. При этом большинство авторов ссылаются на то, что Вассерман установил, что причина ограничения коэффициента разгибания ноги (КРН) связана с укорочением «воспаленного» бедренного нерва, которая не позволяет разогнуть «больную» нижнюю конечность до физиологической нормы – 30 градусов [1–3]. Феномены гиперабдукции, коэффициенты сгибания ноги (КСН) и разгибания (КРН) были описаны В.П. Веселовским [4] и его учениками без указания заинтересованных анатомических структур мышц и фасций и их патофизиологии.

Между тем в монографических изданиях была показана роль фасциальных футляров и отрогов в формировании люмбоишиалгических синдромов и описаны закономерности локализации триггерных точек (ТТ) в ишиокруральных мягких структурах [5–10]. Мнения немногочисленных исследователей о ведущей роли при многих патологиях мышечного корсета фасций сходятся.

Фасции в зависимости от основных функций подразделяют на две группы: 1) апоневрозы – сильно развитые соединительнотканые образования, прикрывающие мышечные группы, которые или начинаются от них, или переходят в них своими сухожилиями; 2) собственно фасции, которые делятся на листки, ограничивающие группы мышц и органов [5, 6].

Собственная фасция со стороны мышцы, как и со стороны поверхностной фасции, покрыта слоем рыхлой клетчатки. Причем ее скопления приходятся на места локализации внутримышечных нервных стволов. Над участками мышцы, где сконцентрированы основные ветви внутримышечных артерий и вен, фасция приобретает более плотный характер, и от нее в толщу мышечных пучков отходят многочисленные фасциальные отрости, которые содержат много жировых клеток и кровеносных сосудов. Установлено также, что эти соединительнотканые тяжи являются эндомизией мышц, тесно связанной с перимизием. Строение фасциального футляра мышцы находится в тесной зависимости от архитектоники ее сосудов и нервов. Чем больше фасция отделена от мышцы слоем рыхлой клетчатки, тем хуже условия ее васкуляризации.

Симптом Вассермана: клинико-морфологические особенности

В формировании симптома Вассермана, кроме т. Pirsoas, существенная роль принадлежит мышцам и фасциальным образованиям переднего фасциального ложа бедра, состоящего из довольно мощных мышечно-фасциальных структур (МФС). В ограничении разгибания ноги в положении лежа при фиксированной позе (симптоме Вассермана) участвуют рассматриваемые далее МФС.

Прямая мышца бедра

Установлено, что проксимальное сухожилие прямой мышцы бедра представлено двумя тяжами, один из которых (медиальный) начинается у детей от суставной губы тазобедренного сустава, а у взрослых – от верхнего края вертлужной впадины. Второй тяж (латеральный) начинается от передней нижней подвздошной ости. Мышечные пучки, расположенные по двуперистому типу, в дистальном отделе сходятся в одно сухожилие, которое переходит в общее сухожилие четырехглавой мышцы бедра и его непосредственное продолжение – связку надколенника. На поверхности мышцы, обращенной к кости, имеется сухожильная пластинка, которая расположена в сагиттальной плоскости и делит мышцу на два отдела: латеральный и медиальный. На протяжении 3–4 см от проксимального сухожилия этот тяж срастается с передним листком фасциального футляра мышцы.

Фасциальный футляр прямой мышцы бедра представляет собой замкнутое образование апоневротического характера и является производным широкой фасции бедра. От него в глубь мышцы отходят соединительнотканые отростки, содержащие много жировых клеток и кровеносных сосудов. Нижняя треть медиального отдела, а также средняя и нижняя трети латерального отдела прямой мышцы бедра имеют рыхлую связь с фасциальным футляром. Эта зона локализации нервных стволов I–III порядков ветвления. Подфасциальные пространства здесь заполнены тонким слоем клетчатки, в которых прослеживаются отдельные фасциальные отроги. Выявлено, что основная масса (от 3 до 7) сосудистых и нервных стволов вступают в прямую мышцу бедра со стороны внутренней поверхности края. Раздельное вступление этих образований в мышцу наблюдается крайне редко. Снаружи в мышцу внедряются одиночные сосуды и нервы от латеральной широкой мышцы бедра. С ней прямая мышца имеет наиболее выраженные и постоянные сосудистые, нервные и фасциальные связи. К верхней трети мышцы подходят два сосудисто-нервных пучка. Кровоснабжение этого отдела осуществляется восходящей ветвью от латеральной артерии, огибающей бедренную кость, и мышечной ветвью бедренной артерии. Венозный отток осуществляется в одноименные вены. К средней трети

мышцы подходит до 3-х сосудисто-нервных пучков. Источником кровоснабжения этого отдела служат мышечные ветви от бедренной артерии, а иннервация осуществляется за счет мышечных ветвей бедренного и подкожного нервов. Венозный отток осуществляется в бедренную вену. В нижнюю треть прямой мышцы бедра вступают один-два пучка, причем артериальные ветви в виде мышечных ветвей отходят от бедренной артерии. На этом уровне в мышцу вступают мышечные ветви подкожного нерва. Венозный отток осуществляется в бедренную вену.

В толще прямой мышцы бедра нервные стволы имеют смешанный тип ветвления. Все артериальные стволы имеют магистральный тип ветвления.

Согласно полученным данным, фасциальные ТТ локализуются в следующих местах:

- на уровне прикрепления проксимального и дистального отделов сухожилия к кости (сращение сухожилий с фасциальным футляром);
- по ходу внутримышечного сагиттального фасциально-апоневротического тяжа;
- у нижней трети медиального, средней и нижней трети латерального отделов прямой мышцы бедра (подфасциальных клетчаточных пространств);
- по медиальному краю прямой мышцы на уровне ее верхней трети.

Медиальная широкая мышца бедра

Верхнее прикрепление внутренней широкой мышцы бедра начинается от внутренней губы шероховатой линии бедренной кости, почти у места прикрепления к ней сумки тазобедренного сустава. Волокна ее под разными углами идут сверху вниз и кпереди, окружая бедренную кость, и направляются к общему сухожилию четырехглавой мышцы бедра.

Медиальная широкая мышца бедра имеет слабо выраженный фасциальный футляр, который почти на всем протяжении тесно связан с мышечными пучками за счет соединительнотканых отрогов. На протяжении нижней трети мышцы в его толще проходит участок дистального сухожилия.

Сосудистые и нервные ветви (от 4 до 8) вступают в медиальную порцию широкой мышцы бедра со стороны ее медиального края. К верхней трети мышцы подходят 2–3 сосудисто-нервных пучка. Кровоснабжение этого отдела осуществляется мышечными ветвями от бедренной артерии и от нисходящих ветвей латеральных артерии и вены, огибающих бедренную кость. В самый проксимальный участок мышцы внедряется небольшая веточка от бедренного нерва, которая перед

вхождением в мышцу распадается на 2–3 вторичные веточки. Тип ветвления их в мышце – магистральный. К средней трети мускула подходят 1–2 мышечные ветви от глубокой артерии бедра. На этом уровне к мышце подходит вторая, более крупная ветвь от бедренного нерва, которая имеет рассыпной характер внутримышечного ветвления. На уровне нижней трети в медиальную широкую мышцу бедра вступают 1–3 ветви от глубокой артерии бедра и от медиальной верхней коленной артерии. На этом уровне в мышцу внедряется нервный ствол от подкожного нерва. Он также имеет рассыпной тип внутримышечного ветвления.

Кроме вышеописанных сосудистых образований на уровне верхней и средней третей в медиальную широкую мышцу внедряются 2–4 веточки со стороны латеральной широкой мышцы.

Наиболее частая локализация ТТ в медиальной широкой мышце бедра отмечалась:

- у медиального края верхней трети и латерального края нижней трети мышцы (проекция основных сосудисто-нервных «ворот», где имеется фасциальный узел с футляром промежуточной широкой мышцы бедра);
- в нижней трети мышцы (положение внутримышечного сухожильного тяжа).

Латеральная широкая мышца бедра

Латеральная широкая мышца бедра начинается от наружной поверхности основания большого вертела, наружной шероховатой линии бедренной кости и от наружной межмышечной перегородки.

Проксимальное сухожилие короткое и в основном выражено только у основания большого вертела. На остальных уровнях прикрепление мышцы представлено широкими мышечными пучками. Волокна от этих мест прикрепления спускаются вниз: верхние – совсем вертикально, нижние – дугообразно, окружая бедренную кость. В нижней трети мышечные пучки сходятся в короткое дистальное сухожилие, которое переходит в общее сухожилие четырехглавой мышцы бедра.

Футляр наружной поверхности широкой мышцы бедра представлен плотной фасциальной пластинкой. На уровне верхней трети фасция рыхло связана с мышцей. На остальных уровнях от нее внутрь мышцы отходят соединительнотканые отростки, особенно выраженные по ее медиальному краю.

В латеральную широкую мышцу бедра со стороны ее медиального и латерального краев, а также внутренней поверхности вступают от 3 до 5 сосудистых и нервных пучков. Причем совместное их вступление наблюдается только на уровне средней трети мускула.

На уровне верхней трети в мышцу внедряется мышечная ветвь от бедренного нерва, которая по рассыпному типу делится на ветви последующих порядков. На уровне средней трети со стороны медиального края подходят 2–3 сосудисто-нервных образования (нисходящие ветви от латеральных артерии и вены, огибающих бедренную кость, мышечные ветви от бедренной артерии, а также мышечные ветви от бедренного нерва). Внутримышечный нерв разветвляется по магистральному типу. Со стороны латерального края широкой мышцы бедра в ее мышечную массу вступают 1–2 артериальные веточки.

На уровне нижней трети к мускулу со стороны медиального края подходят 1–2 сосудисто-нервных пучка. Артериальные ветви отходят от бедренной артерии. Иннервация осуществляется мышечной ветвью от подкожного нерва, который имеет рассыпной характер ветвления. Основным сосудисто-нервным пучком для латеральной широкой мышцы бедра являются мышечные ветви от бедренных артерий, вены и нерва, которые вступают на уровне средней трети мускула.

Исследования латеральной широкой мышцы бедра показали, что ТТ локализуются:

- в верхней трети мышцы (проекция основных сосудисто-нервных «ворот»);
- в латеральном отделе средней и нижней третей мышцы (подфасциальное клетчаточное пространство).

Портняжная мышца

Портняжная мышца начинается от верхней передней ости подвздошной кости и, пересекая всю переднюю поверхность бедра, направляется внутрь, где на уровне коленного сустава позади внутреннего мыщелка бедренной кости переходит в проксимальное сухожилие. Последнее, огибая мыщелок, переходит в широкое сухожилие, которое прикрепляется к переднему гребешку большеберцовой кости.

Мышца на всем своем протяжении окружена хорошо выраженным плотным фасциальным футляром. На уровне дистального прикрепления мышцы и ее нижней трети он имеет апоневротический характер и тесно сращен с мышечными пучками за счет соединительнотканых отростков. Кроме того, от футляра отходят сухожильные продолжения, как в нижнюю переднюю часть широкой фасции бедра, так и назад – в фасцию голени.

Методами препарирования и рентгенографии установлено, что общее количество сосудисто-нервных, сосудистых и нервных пучков, подходящих к портняжной мышце, варьирует от 7 до 14. Наиболее часто в мышцу вступают 8–10 сосудистых и нервных ство-

SYMPTOM WASSERMAN: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES

Liev A.A.¹, Liev P.S.²,
Tat'yanchenko V.K.³

¹Center of medical rehabilitation «Beam» of the Russian Ministry of Health, 357700, Kislovodsk, Russia;

²Army medical college it. C.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia;

³Rostov state medical university, 344022, Rostov-on-Don, Russia

On the basis of clinico-morphological research the role the myofascial of structures of a forward fascial bed of a hip in formation of a symptom of Wasserman is proved and the most frequent places of localization of trigger points in the four-head and sartorial muscles of the lower extremity are established.

Keywords:

Wasserman's symptom, myofascial structures, trigger point.

Contact:

Liev A.A.; centrluch@mail.ru

лов. К верхней трети мышцы обычно подходят 3–4 пучка. Кровоснабжается этот отдел за счет мышечных ветвей бедренной артерии, поперечных ветвей латеральных артерии и вены, огибающих бедренную кость. Источником всех нервных стволов, вступающих в портняжную мышцу, является передняя ветвь бедренного нерва. На этом уровне в мышцу вступают две его веточки. Одна из них, наиболее крупная, имеет перпендикулярное направление к ее длиннику, а другая – нисходящее. Тип внутримышечного их ветвления – рассыпной. На уровне средней трети в мышцу входят от 2 до 5 пучков. Источниками кровоснабжения этого отдела являются мышечные ветви от бедренной артерии, а иннервации – ветви от бедренного нерва с магистральным типом внутримышечного ветвления. В нижнюю треть мышцы внедряются от 2 до 4 пучков. В состав их входят мышечные ветви от бедренной артерии и вены, иногда от медиальной верхней коленной артерии.

Иннервация осуществляется за счет мышечных ветвей бедренного нерва. Последние имеют смешанный тип внутримышечного ветвления.

Типичная локализация ТП в портняжной мышце:

- область верхней трети мышцы (проекция основных сосудисто-нервных «ворот»).

Нами была выявлена интересная особенность строения фасциального влагалища в области «ворот» мышцы, т.е. на том уровне, где в нее вступают артерия, вена и нерв наибольшего калибра. Здесь фасция образует воронкообразное углубление – своеобразный фасциальный сфинктер.

Убедительным доказательством роли МФС переднего фасциального ложа бедра в формировании симптома Вассермана является повышение внутрифасциального давления, укорочение фасциальных футляров и передней группы мышц бедра. Данные суждения подтверждаются нашим многолетним клиническим опытом применения и ее высокой эффективности постизометрической релаксации мышц (ПИРМ), купирующей так называемое натяжение бедренного нерва в течение 10–15 минут [7, 11–14].

Обобщая имеющийся клинический и анатомический материал, нами были установлены наиболее частые места локализации ТТ в мышечно-фасциальных структурах нижних конечностей:

- 1) на уровне основных сосудисто-нервных «ворот» мышцы;
- 2) на участке мышцы, где она рыхло отделена субфасциальной жировой клетчаткой от фасции, в которой сконцентрированы основные ветви нервных стволов I–III порядков ветвления;
- 3) в местах, где фасция испытывает повышенное напряжение, т.е. в области сухожилий, имеющих ограниченный объем перемещения, а также внутримышечных апоневротических отрогов. Соединительнотканые структуры здесь становятся плотными и срастаются между собой;
- 4) в местах образования фасциальных узлов, представляющих соединения фасциально-клетчаточных образований в мягком остове данной области и связанных с костным скелетом.

Выявленная локализация ТТ позволяет также адресную акупунктуру, физиотерапию в сочетании с мануальной терапией.

Список литературы

1. Огиенко Ф.Ф. Биомеханика позвоночника и люмбаши- альгия. Автореф. докт. дисс. Днепропетровск; 1972. 30.
2. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (Вертеброневрология). Руководство для врачей, 2003. 672.
3. Lewit K. Postisometrica relaxace. Cas. Lex. Ces. 1980; 15–16 (119): 450–455.
4. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига; 1991. 341.
5. Татьяначенко В.К., Лиев А.А. Топографическая анатомия и прикладное значение фасций и клеточных пространств. Метод. реком. Кишинев, 1992. 95.
6. Лиев А.А., Татьяначенко В.К. Клинико-анатомический атлас мануальной медицины. Петропавловск-на-Камчатке; 1996. 201.
7. Лиев А.А. Мануальная терапия миофасциальных болевых синдромов. Днепропетровск; 1992. 92.
8. Лиев А.А. Варианты и формы вертеброгенных люмбашиальгических синдромов. Клинико-анатомич. обоснование. Кишинев; 2011. 305.
9. Лиев А.А. Лечение неврологических синдромов поясничного остеохондроза. Кишинев; 2011. 194.
10. Лиев А.А. Закономерности локализации триггерных пунктов на нижних конечностях (анатомическое исследование). Междунар. неврологич. журн. 2009; 3 (25): 112–113.
11. Лиев А.А. К обоснованию комплексного лечения больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза в период ремиссии в условиях санатория-профилактория. Харьков; 1989. 78–83.
12. Лиев А.А. Профилактика вертеброгенных заболеваний нервной системы. Сб. научных трудов, Львов; 1992. 80–83.
13. Дробинский А.Д., Кайров В.Н., Келлер О.Н. и др. Мануальная терапия при рефлекторных синдромах поясничного остеохондроза. Клиническая медицина. 1986; 1 (64): 112–115.
14. Иваничев Г.А. Мануальная терапия мышечных гипертонусов. Методич. рекоменд. Казань; 1984. 30.

А.А. Хатуева,
И.А. Вышлова,
Д.Ю. Христофорандо,
С.М. Карпов

ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный медицинский
университет Минздрава РФ»,
Ставрополь, Россия

Контакты:

Хатуева Аминат Аубекировна;
khatuaeva@yandex.ru

Одной из наиболее часто встречающихся форм прозопалгий является тригеминальная невралгия (ТН). Цель исследования – оценка роли аутоиммунного процесса при тригеминальной невралгии для улучшения диагностического процесса и повышения качества проводимой терапии. Обследовано 37 больных с клиническими проявлениями невралгии тройничного нерва. Отмечено повышение титра антител IgG к основному белку миелина, что подтверждает важную роль аутоиммунного процесса при данной патологии. После проведенного патогенетического лечения с применением глюкокортикоидов и препаратов α-липоевой кислоты отмечено снижение уровня указанных антител. Полученные данные позволяют проводить патогенетически обоснованную терапию с использованием препаратов, снижающих аутоиммунную агрессию, что способствует уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов.

РОЛЬ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА ПРИ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Ключевые слова:

тригеминальная невралгия, демиелинизация, лечение.

Одной из наиболее часто встречающихся форм прозопалгий является тригеминальная невралгия (ТН), которая характеризуется приступами интенсивной, внезапной, стреляющей боли в зонах иннервации ее ветвей и исключительной резистентностью к различным методам лечения. В патогенезе классической невралгии тройничного нерва основная роль принадлежит нейроваскулярному конфликту [1]. Однако остается не исследованным вопрос о значении аутоиммунного процесса как причины болевого синдрома при невралгии тройничного нерва (НТН) [4, 5]. Известно, что нейроиммунные механизмы играют важную роль в возникновении патологически усиленного возбуждения, которое в последующем приводит к формированию невропатической боли [2–4]. Согласно современным представлениям [3–5], демиелинизация, является следствием аутоиммунного процесса в нервной ткани, которая сопровождается повышенной выработкой АТ-IgG к основному белку миелина (ОБМ). В этих условиях белки воспринимаются иммунной системой как чужеродные и подвергаются аутоиммунной агрессии, в результате чего происходит их разрушение. АТ-IgG к ОБМ при взаимодействии с олигодендроцитами и миелином оказывают миелинотоксическое и миелинолитическое действие, разрушая тем самым миелиновую оболочку нервных волокон.

Цель исследования – оценить значение аутоиммунного процесса при ТН для улучшения качества проводимой терапии.

Пациенты и методы

Было обследовано 37 больных с клиническими проявлениями невралгии тройничного нерва, среди них 15 женщин, 22 мужчин, средний возраст составил $57,2 \pm 2$ лет. У всех больных собирался тщательный анамнез, направленный на выявление разных факторов, способных провоцировать развитие НТН. Интенсивность болевых пароксизмов оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для количественной оценки течения иммунопатологических процессов при тригеминальной невралгии методом иммуноферментного анализа (разработанного в лаборатории аллергодиагностики НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН) [3] определяли в сыворотке крови антитела IgE и IgG к ОБМ. Данное исследование выполнялось в Центре клинической фармакологии и фармакотерапии Ставрополя.

Все больные с невралгией тройничного нерва после госпитализации наряду с базовой терапией карбамазепином в течение 10 дней

ROLE OF AUTOIMMUNE PROCESSES
OF TRIGEMINAL NEURALGIAA.A. Khatuaeva, I.A. Vyshlova,
D.Yu. Hristoforando, S.M. KarpovStavropol State Medical University,
Stavropol, Russia

One of the most common forms of prosopalgia is trigeminal neuralgia. The aim of this study was to evaluate the role of the autoimmune process in trigeminal neuralgia to improve the diagnostic process and improve the quality of the therapy. The study involved 37 patients with trigeminal neuralgia. An increased titer of IgG antibodies to myelin basic protein, which confirms the important role of autoimmunity in this pathology. After a pathogenetic treatment with glucocorticoids and drugs and lipid acid decreased levels of these antibodies. The obtained data allow for a pathogenetically substantiated therapy with drugs that reduce autoimmune aggression that helps to reduce pain and improve quality of life for patients.

Keywords:
trigeminal neuralgia, demyelination,
treatment.

Contact:
Khatuaeva Aminat;
khatuaeva@yandex.ru

получали препараты группы глюкокортикостероидов (ГКС), обладающие иммуносупрессивным действием, препараты α -липоевой кислоты для улучшения нейротрофических процессов и восстановления процессов миелинизации нервных волокон. Для устранения тревожно-депрессивной симптоматики в комплексную терапию также был включен беллатаминал. После проведенного стационарного лечения комплексная терапия рекомендовалась в течение последующих 2-х месяцев. Согласно данной схеме дозировку антиконвульсантов постепенно снижали с последующей их отменой. Проводимая терапия не мешала повседневной жизнедеятельности пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-неврологическое обследование больных с НТН показало, что у 14 больных (37,84%) в патологический процесс была вовлечена 3-я ветвь тройничного нерва, у 16 (43,24%) – 2 ветвь, у 5 (13,51%) – 2 и 3 ветви, у 2 больных (5,41%) выявлено поражение 1–2 ветви тройничного нерва. У 19 больных (51,35%) НТН была справа, у 18 (48,65%) слева.

Подробный анамнез заболевания позволил выявить, что началом запуска патогенетического аутоиммунного механизма при НТН могли быть воспалительные реакции при стоматологических вмешательствах, перенесенные простудные, инфекционные заболевания, стрессовые ситуации.

Основной жалобой у всех больных являлась боль в области лица. Большинство характеризовали боль как выраженную, интенсивную, простреливающую, приступообразную. Продолжительность болевых пароксизмов составляла от нескольких секунд до 1–2 мин. Интенсивность болевого синдрома у больных с НТН, по данным ВАШ, в момент госпитализации в среднем соответствовала 7,6 баллам.

У всех обследованных были выявлены высокие титры антител IgG к основному белку миелина (максимальный показатель – 1626 мкг/мл, минимальное значение – 182 мкг/мл при норме до 50 мкг/мл). Следует также отметить: чем интенсивнее был болевой синдром, тем более высокой была концентрация антител к ОБМ в сыворотке крови.

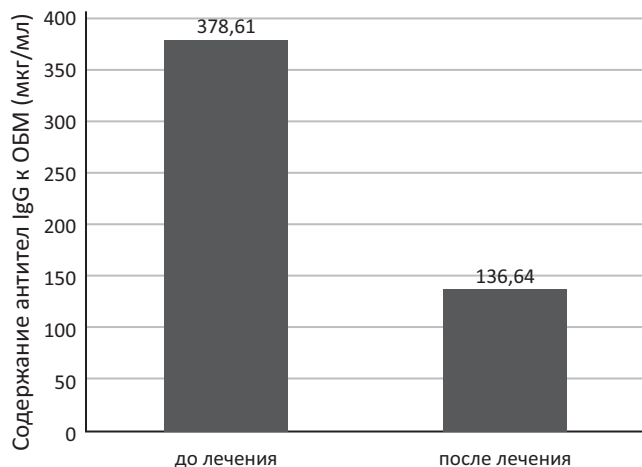


РИСУНОК 1
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ТИТРА АНТИТЕЛ IgG к ОБМ
ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.

После проведенного курса лечения интенсивность болевого синдрома уменьшилась с 7,6 баллов по ВАШ до 3,6 баллов. Повторное определение концентрации антител IgG к основному белку миелина позволило выявить снижение этого показателя, но следует заметить, что ни в одном из случаев титр антител не достигал нормальных величин (рис. 1).

Список литературы

1. Бондарева О.И., Балязина Е.В. Изменения электроэнцефалограммы до и после устранения нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Росс. журн. боли.* 2016; 2: 6–7.
2. Давыдов Б.Н., Герасимова М.М., Гаспарян М.Г. Роль аутоиммунных нарушений в развитии атипичных лицевых болей. *Росс. стоматологич. журн.* 2007; 3: 38–39.
3. Гервазиева В.Б., Воробьева Н.Л. Иммуноферментный метод количественного определения IgG анти-

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии в патогенезе НТН патоиммунологических изменений по типу аутоиммунной агрессии, приводящей к распаду миелиновой оболочки нерва, что позволяет рекомендовать в качестве дополнительной патогенетической терапии использование препаратов, снижающих аутоиммунную агрессию и улучшающих регенерацию периферических нервов.

- тел к основному белку миелина. *Иммунология.* 2006; 2: 52–56.
4. Карпов С.М., Христофорандо Д.Ю., Батурин В.А., Карпов А.С. Новый взгляд на патогенез и лечение невралгии тройничного нерва. *Фундаментальные исследования.* 2012; 8: 326–329.
5. Карпов С.М., Хатуева А.А., Христофорандо Д.Ю. Вопросы лечения тригеминальной невралгии. *Соврем. проблемы науки и образования.* 2014: 1.

Е.С. Ткачева¹,
Л.А. Медведева²,
М.В. Чурюканов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава
России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Россия

Контакты:

Ткачева Екатерина Сергеевна;
the.libra@mail.ru

В исследовании представлен анализ концентрации серотонина и катехоламинов в сыворотке крови у пациентов с хронической головной болью напряжения (ГБН) и тревожно-депрессивным расстройством. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня серотонина при хронической ГБН и тревожно-депрессивном расстройстве по сравнению с аналогичным показателем в группе условно здоровых лиц. Также отмечено повышение концентрации дофамина, адреналина и норадреналина в сыворотке крови у пациентов с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстройством. Выявленные у пациентов с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстройством изменения моноаминов могут свидетельствовать об общности патогенетических форм хронической боли и депрессии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ СЕРОТОНИНА И КАТЕХОЛАМИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ И ТРЕВОЖНО- ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Ключевые слова:

хроническая головная боль, тревожно-депрессивное расстройство, серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, катехоламины.

Боль является сложным феноменом как с клинической, так и с патофизиологической точки зрения и остается предметом тщательного изучения.

Нейрохимическая медицина в попытке объективизировать болевой феномен предполагает рассмотрение патологических процессов с учетом состояния отдельных медиаторных систем или в их совокупной деятельности. Одним из наиболее сложных для изучения болевых синдромов является головная боль. Несмотря на прогрессивное внедрение высокотехнологичных нейровизуализационных методов, основными диагностическими критериями для хронических типов головных болей остаются только клинические. Неоднозначная трактовка патогенеза, трудности клинико-инструментальной диагностики, полиморфизм клинической картины и эмоциональная значимость хронических болевых синдромов в области лица, головы и шеи определяют и недостаточную эффективность лечения [4].

Среди хронических цефалгий ГБН занимает одну из лидирующих позиций, встречаясь с частотой до 70% [1, 2]. Одним из важных компонентов патогенеза ГБН является нарушение обмена нейротрансмиттеров, в частности, серотонина [3]. Снижение его уровня приводит к изменению болевых порогов и усилению боли, при этом

изменяется плотность рецепторов и функциональная активность нейротрансмиттеров антиноцицептивных систем: дофаминергической, опиоидергической и собственно серотонинергической [12]. В экспериментальных исследованиях при воспроизведении различных моделей боли (соматической, висцеральной, невропатической) доказана значимость серотонинергической нейромедиаторной системы в нисходящем кортикальном контроле ноцицепции [5, 6]. На сегодняшний день показано участие коморбидных тревожно-депрессивных расстройств и гиперсенсбилизации вследствие пониженного уровня серотонина в поддержании паттерна хронической боли [8]. Психические нарушения и в первую очередь депрессия усугубляют течение хронической ГБН (в виде увеличения частоты приступов, их длительности и интенсивности, а также снижения эффективности традиционной терапии), а в их генезе ключевую роль играет дисфункция моноаминергических нейротрансмиттерных систем с нарушением синтеза серотонина, норадреналина и дофамина [9]. Исследования дисфункциональных расстройств антиноцицептивной системы, а именно ее адренергического и серотонинергического звеньев в патогенезе хронического болевого синдрома и депрессивных расстройств показывают, что уменьшение количественного содержания серотонина в сыворотке крови больных с хроническими головными болями свидетельствует о возможной роли этого нейромедиатора в процессе хронизации боли [7].

Экспериментальные и клинические работы последних лет указывают на изменения обмена дофамина при хронической боли [11, 13]. Европейские исследователи указывают на повышение уровня концентрации дофамина у пациентов с хроническими лицевыми и головными болями, невропатической болью и фибромиалгией [10, 15]. Помимо модуляции порогов болевых ощущений, дофамин влияет и на эмоциональное переживание боли. Неоспорима и значимость симпатoadреналовой системы в нейрхимической регуляции боли.

Целью исследования явилась оценка изменения уровня серотонина и катехоламинов в сыворотке крови у пациентов с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстройством.

Пациенты и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование уровня серотонина и катехоламинов в сыворотке крови двух групп пациентов (с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстрой-

ством) в сравнении с аналогичными показателями у здоровых людей.

В исследование были включены 58 респондентов, разделенных на три группы. Группа контроля состояла из 20 человек, которые не испытывали болевых ощущений в течение последних 6 месяцев. Группу хронической головной боли составили 24 пациента с хронической ГБН, а 14 больных вошли в группу с тревожно-депрессивным расстройством. Возраст исследуемых был в диапазоне от 20 до 59 лет. Длительность заболевания в группах хронической головной боли и тревожно-депрессивного расстройства составила более 6 месяцев. Все пациенты, вошедшие в исследование, не использовали препаратов из групп антидепрессантов, антиконвульсантов и иных психотропных препаратов в течение последних 6 месяцев.

Клиническое обследование включало тщательный сбор анамнеза и клинико-неврологический осмотр. При опросе пациентов учитывали характер, интенсивность, продолжительность и частоту приступов боли, длительность заболевания, факторы, облегчающие или провоцирующие боль. Для субъективной количественной оценки интенсивности болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), которая представляет собой отрезок прямой линии длиной 10 см, где начало и окончание отражают отсутствие боли и крайний предел ее ощущения. Пациенту предлагали отметить отрезок прямой, величина которого приблизительно соответствовала интенсивности испытываемых им болевых ощущений. Измерив отмеченный участок, определяли интенсивность боли в баллах (соответственно длине в см) [14]. Исследование проводили на момент обращения, однократно. Диагноз хронической ГБН устанавливали в соответствии с Международной классификацией головных болей (МКГБ-3 бета, 2013), а тревожно-депрессивное расстройство определяли с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (когда суммарный балл как для шкалы тревоги, так и для шкалы депрессии был более 7 баллов).

Известно, что высокая тревожность тесно связана с развитием эпизодической ГБН, а депрессия является важнейшим предиктором её хронификации. С целью изучения причинно-следственной связи тревожно-депрессивного расстройства и хронической боли были исследованы показатели серотонина и катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина) у пациентов с изолированным тревожно-депрессивным расстройством без какой-либо психорганической патологии и болевых проявлений в течение последних 6 месяцев, а также у пациентов с болевым синдромом при хронической ГБН.

Количественное содержание вышеуказанных маркеров определяли у пациентов обеих групп и в группе контроля в утренние часы, натощак. Исследование гуморального серотонина в сыворотке периферической крови проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора «IBL Serotonin ELISA». Для определения концентрации катехоламинов использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови измеряли в нг/мл, катехоламинов – в пг/мл.

Полученные результаты сравнивали с показателями условно здоровых людей и в двух независимых группах – пациентов с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстройством. Статистическую обработку проводили с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica 6.0. Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm Sd$, где M – среднее арифметическое значение, Sd – стандартное отклонение. О статистической значимости различий показателей между группами судили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. О статистической значимости различий средних величин – по критерию Стьюдента (t). При величине $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Подавляющее большинство обеих групп составили пациенты трудоспособного возраста. Средний возраст исследуемых в группе хронической ГБН составил $44,08 \pm 14,18$ лет, у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством – $41,8 \pm 9,88$ лет. В группе контроля возраст исследуемых был $39,4 \pm 8,11$ лет. Среди пациентов с хронической ГБН подавляющее большинство составили женщины (80%), тогда как в группе больных с тревожно-депрессивным расстройством мужчин было больше (64%). Соотношение мужчины/женщины в контрольной группе составило 40/60%.

Все пациенты с хронической ГБН предъявляли жалобы на головную боль сжимающего характера по типу «каска», преимущественно в лобно-височно-теменной области, иногда (в 7% случаев) сопровождающейся фото- и/или фонофобией. Интенсивность боли по ВАШ составила $4,92 \pm 1,41$ баллов, а частота возникновения боли была $5 \pm 1,18$ раз в неделю. Длительность отдельных болевых пароксизмов составила $9,17 \pm 6,88$ час. Прием простых или комбинированных анальгетиков приводил к ослаблению или полному купированию болевого синдрома у всех пациентов с хронической ГБН.

В группе пациентов с тревожно-депрессивным расстройством уровень тревоги составил $11,5 \pm 3,92$ балла, а депрессии – $13,1 \pm 5,0$ баллов при оценке в соответствии с госпитальной шкалой тревоги и депрессии HADS.

При анализе показателей содержания серотонина в сыворотке крови в исследуемых группах были получены низкие его концентрации, как у пациентов с хронической ГБН – $0,49 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,05$), так и у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством – $0,47 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. В то же время концентрация серотонина в периферической крови в контрольной группе (здоровые) составила $2,26 \pm 0,17$ нг/мл и была статистически значимо выше ($p < 0,05$) показателей обеих вышеуказанных групп (рис. 1).

Результаты анализа концентрации адреналина в сыворотке крови свидетельствуют о её статистически значимом повышении как у пациентов с хронической ГБН – $91,43 \pm 28,56$ пг/мл, так и в группе больных с тревожно-депрессивным расстройством – $103,4 \pm 34,05$ пг/мл по сравнению с группой условно здоровых лиц – $57,91 \pm 17,52$ пг/мл ($p < 0,05$ для сравнения как с группой хронической ГБН, так и с группой тревожно-депрессивного расстройства). В то же время анализ содержания адреналина в сыворотке крови в группах пациентов с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстройством не выявил статистически значимых различий ($p < 0,05$) (рис. 2).

При сравнении значений показателя сывороточного норадреналина в группах пациентов с ХГБН – $447,54 \pm 135,87$ пг/мл ($p < 0,05$) и с тревожно-депрессивным расстройством – $475,8 \pm 156,15$ пг/мл ($p < 0,05$) были получены данные об отсутствии статистических различий между группами. В то же время этот показатель был достоверно выше в обеих группах ($p < 0,05$), чем у лиц контрольной группы – $139,23 \pm 39,17$ пг/мл (рис. 2).

В результате исследования содержания дофамина в сыворотке крови были получены следующие результаты: показатель в группе контроля составил $27,31 \pm 5,74$ пг/мл и был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у больных с ХГБН – $47,69 \pm 17,44$ пг/мл и у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством – $57,7 \pm 11,71$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, снижение содержания серотонина, повышение норадреналина и, в меньшей степени, адреналина и дофамина, выявленные у пациентов с хронической ГБН и тревожно-депрессивным расстройством, могут свидетельствовать об общности патогенетических механиз-

COMPARATIVE EVALUATION OF
SEROTONIN AND CATECHOLAMINES
IN THE SERUM OF PATIENTS WITH
CHRONIC HEADACHE OF TENSION
AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDER

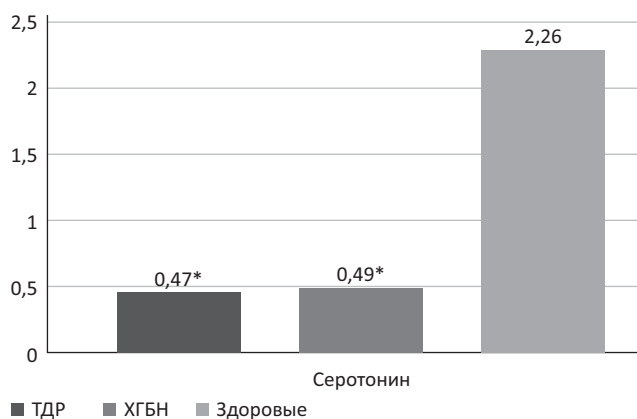
Tkacheva E.S.¹, Medvedeva L.A.²,
Churukanov M.V.^{1,2}

¹First Moscow state medical University
²Russian Scientific Center of Surgery

The study presents the analysis of concentration of serotonin and catecholamines in the serum of patients with chronic headache of tension and anxiety-depressive disorder. The results showed a decrease in serotonin levels and increasing the concentration of dopamine, noradrenaline and adrenaline in chronic tension-type headache and anxiety-depressive disorder in comparison with the same indicator in the group of healthy persons. The obtained data indicate the similarity of the pathogenetic mechanisms of chronic pain and depression.

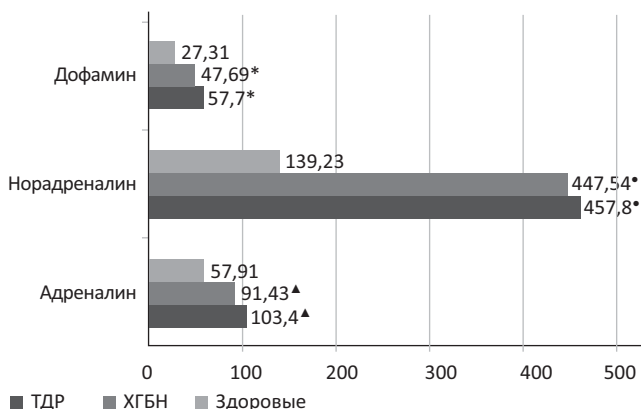
Keywords:
tension-type headache, anxiety-depressive disorder, serotonin, adrenaline, noradrenaline, dopamine, catecholamines.

Contact:
Tkacheva E.S.;
the.libra@mail.ru



* – $p < 0,05$ при сравнении с группой здоровых лиц.

РИСУНОК 1
СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГБН, ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ, А ТАКЖЕ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.



* – $p < 0,05$ при сравнении показателя дофамина в сравнении с группой здоровых лиц;

• – $p < 0,05$ при сравнении показателя норадреналина в сравнении с группой здоровых лиц;

▲ – $p < 0,05$ при сравнении показателя адреналина в сравнении с группой здоровых лиц.

РИСУНОК 2
СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГБН, ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.

мов возникновения и поддержания хронической боли и депрессии. Возможно многостороннее взаимодействие рассматриваемых патологических процессов: хроническая боль порождает депрессию; депрессия порождает хроническую боль; хроническая боль усиливает депрессию; депрессия усиливает хроническую боль. Данная система патологического реагирования может формировать «порочный круг», маскируя и взаимоусугубляя описываемые расстройства. В связи с этим представляется интересным дальнейшее исследование содержания серотонина и показателей биогенных аминов в сыворотке крови в качестве маркеров хронической боли и объективного критерия эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Вознесенская Т.Г., Вейн А.М. Головная боль напряжения. *CONSILIUM medicum*. 1999; 1 (2): 63–66.
2. Куцемелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей (по данным популяционно-го исследования взрослого населения г. Ростова–на–Дону). *Боль* – 2004. 5: 25–31.
3. Каракулова Ю.В., Шутов А.А. Характеристика болевого статуса и количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина крови у больных с головной болью напряжения. *Междунар. неврологич. журн.* 2008; 1(17): 39–42.
4. Медведева Л.А., Авакян Г.Н., Загорулько О.И., Гнездилов А.В. Возможности повышения эффективности лечения различных типов головных болей. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 5: 87–89.
5. Чурюканов В.В., Чурюканов М.В. Перспективы направленного поиска анальгетиков: новые «мишени». *Анестезиология и реаниматология* 2003; 5: 10–13.
6. Чурюканов В.В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях. *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2003; 2: 24–31.
7. Шевцова Г.Е., Медведева Л.А., Загорулько О.И., Гнездилов А.В. Анализ содержания сывороточного серотонина у пациентов с хроническими формами головных болей. *Росс. журн. боли*. 2014; 1 (42): 22–23.
8. Coderre T.J., Melzack R. Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Res*. 1987; 404: 95–96.
9. Fuller R.V. Serotonin uptake inhibitor. *Progress in Drug Research*. 1995; 45: 167–204.
10. Hagelberg N., Jääskeläinen S.K., Martikainen I.K. et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol*. 2004; 1: 187–192.
11. Jarcho J.M., Mayer E.A., Jiang Z.K. et al. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*. 2012; 153 (4): 744–754.
12. Leonard B.E. Clinical implications of mechanisms of action of antidepressants. *Advanc. In Psychiatric. Treatment*. 2000; 6: 178–186.
13. Magnusson J.E., Fisher K. The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Res*. 2000; 855 (2): 260–266.
14. Scott J., Huskisson E.C. Graphic Representation of Pain. *Pain*, 1976; 2: 175–184.
15. Wood P.B., Schweinhardt P., Jaeger E. et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007; 25 (12): 3576–3582.

Ю.В. Каракулова,
С.А. Кириченко,
Е.А. Макарова

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Контакты:
Каракулова Юлия Владимировна;
julia.karakulova@mail.ru

Предпринято обследование 59 больных в остром периоде опоясывающего герпеса с изучением неврологического, болевого, психовегетативного статусов и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови до и после лечения препаратом ПК-Мерц. После лечения в группе пациентов, получавших ПК-Мерц, показатели боли, тревоги и депрессии были статистически значимо меньше, количество серотонина в сыворотке крови не изменилось, а в группе сравнения уменьшилось.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

Ключевые слова:

опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, ПК-Мерц, серотонин.

Опоясывающий герпес (ОГ) — тяжелое заболевание вирусной природы, характеризующееся односторонними герпетическими высыпаниями на коже и выраженным нейропатическим болевым синдромом в зоне высыпаний у большинства пациентов [16]. В англоязычной литературе *herpes zoster* образно называют «belt of roses from hell» («пояс из адских роз») в связи сильными болями в остром периоде заболевания [14]. Причина ОГ — реактивация вируса ветряной оспы *varicella zoster*, который распространяется по ходу нервов, вызывает боль и образование характерной везикулярной сыпи на коже в зоне иннервации соответствующего сенсорного нерва [10]. Болевой синдром в ряде случаев возникает за 1–3 дня до появления высыпаний. Однако наиболее распространенным алгическим осложнением ОГ является постгерпетическая невралгия (ПГН), которая представляет собой продолжение или возвращение боли на участке высыпаний через один месяц или более после начала атаки *herpes zoster* [5, 7, 12]. В дальнейшем боли могут сохраняться длительное время и беспокоить человека в течение нескольких месяцев и даже лет. Для ПГН характерен высокоинтенсивный нейропатический болевой синдром, который значительно снижает качество жизни пациентов и приводит к депрессии. Появление нейропатической боли обусловлено нарушением взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в ЦНС [2, 5, 14]. В деятельности антиноцицептивной системы существенную роль играет серотонин. Снижение его концентрации приводит к ослаблению анальгетического эффекта, снижению болевого порога и усилению боли, при этом изменяется плотность рецепторов [1, 4, 6].

Известно, что в отсутствие адекватной терапии болевой синдром длительностью более 4 недель развивается у 8–14% пациентов с ОГ [1]. Важно, что противовирусное лечение проявляет наивысшую активность, если назначено в течение 72 часов от начала герпети-

ческих высыпаний [13]. Обезболивающее лечение, направленное на коррекцию интенсивных невропатических болей, является неотъемлемой частью как в остром периоде заболевания, так и при ПГН. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований эффективности препарата прегабалин при постгерпетической невралгии, в которых было показано быстрое развитие противоболевого эффекта, хорошая переносимость, простота применения и уменьшение нарушений сна, связанных с болевым синдромом [15]. Кроме того, при сильной боли на ранней стадии ОГ препаратом выбора является амантадина сульфат (ПК-Мерц). С современных позиций целевое назначение амантадина сульфата (ПК-Мерц) наряду с классическими противогерпетическими препаратами предназначено для купирования острых симптомов заболевания, а также для контроля над частотой возникновения постгерпетической невралгии [3]. Исследования показали, что данный препарат является антагонистом NMDA-рецепторов, он подавляет действие возбуждающего нейромедиатора глутамата в области дорсального корешка в спинном мозге. Глутамат участвует в передаче и распространении нейронных сигналов в ряде физиологических систем и влияет на синапсы через NMDA-рецепторы [9, 11].

Цель работы – определить прогностические факторы риска развития постгерпетической невралгии на основании мониторинга показателей болевого, эмоционального статуса и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови больных в остром периоде ОГ.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 59 человек, 19 мужчин и 40 женщин в возрасте 39–83 лет (средний возраст $57,29 \pm 18,80$ лет). Исследование проводилось в остром периоде ОГ до начала лечения противовирусными препаратами и дважды в динамике: сразу после лечения и через 3 месяца. На первом визите обследовано 59 пациентов с острым инфицированием *herpes zoster*, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении. Длительность заболевания на момент осмотра составила $6,07 \pm 2,41$ дней. В качестве группы контроля были обследованы 20 здоровых добровольцев, аналогичных по полу и возрасту, не страдающих болевым синдромом.

Всем пациентам проводилась комплексная терапия, включающая противовирусные препараты: ацикловир по 400 мг 5 раз в сутки, антиконвульсанты для лечения невропатической

боли и местно обработка зоны поражения препаратами с подсушивающим дезинфицирующим действием. Этиотропные средства применялись весь период активной инфекции до прекращения высыпания и появления корочек, в среднем $8,0 \pm 2,0$ дней. Среди обследованных пациентов с ПГН проводилось простое, открытое, сравнительное, рандомизированное исследование эффективности применения препарата ПК-Мерц. Рандомизацией методом конвертов проведено разделение пациентов на 2 группы: основную и группу сравнения. Пациенты не были информированы о принадлежности к группе, но были информированы о дизайне и задачах исследования. В терапию 30 больных основной группы дополнительно был включен препарат ПК-Мерц (амантадина сульфат) 500 мг внутривенно капельно 1–2 раза в сутки в течение трех дней, далее – по 3–6 таблеток в день в течение 10 дней. На втором визите обследованы эти же пациенты после курса лечения. Повторное изучение интенсивности и качественных характеристик боли, серотонина крови в катамнезе проведено через 3 месяца после выписки из стационара.

В ходе исследования всем больным было проведено клиничко-неврологическое обследование, включавшее в том числе использование опросников невропатической боли DN4 и PainDetect. Проводилась оценка интенсивности боли по ВАШ, тревоги и депрессии по шкале HADS. Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах определялась высокоинформативным (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (Serotonin Elisa) в острый период заболевания и дважды в динамике после лечения. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа “Statistica v.6”. Проведенная оценка исходных данных по виду распределения не позволила использовать параметрические методы исследования, так как не все сравниваемые группы имели нормальное распределение данных. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения – критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Высыпания возникали в среднем на $2,79 \pm 1,24$ день после появления болей. Показатели выраженности боли по ВАШ на первом визите

Прогнозирование и возможности профилактики постгерпетической невралгии

у больных обеих групп не отличались и составили $7,82 \pm 1,18$ см в основной группе и $8,0 \pm 1,71$ см в группе сравнения ($p > 0,1$). Средние баллы по PainDetect и DN4 также не различались в группах (PainDetect – $20,42 \pm 7,10$ и $21,83 \pm 4,46$ баллов соответственно, DN4 – $6,64 \pm 0,98$ и $7,25 \pm 1,38$ баллов соответственно, $p > 0,1$). У 56 (94%) больных преобладал жгучий характер боли. В остром периоде ОГ у 56 (94%) больных выявлен невропатический характер боли. В 82% случаев заболеванию предшествовали провоцирующие факторы, такие как переохлаждение – у 53%, перенесенные ОРВИ – у 21%, психоэмоциональная нагрузка – у 8% больных. При опросе у 93% больных первыми клиническими проявлениями герпетической инфекции были: лихорадка с ознобом, слабость, головная боль и жгучие боли по ходу ветвей пораженного нерва в месте будущих высыпаний, чаще всего продолжительностью 3–5 дней. Боль сопровождалась парестезиями у 47 пациентов. У 27 пациентов боль и высыпания локализовались в грудном отделе, у 13 – в области лица, у 10 – в поясничном отделе и у 9 – в области шеи. В остром периоде ОГ в обеих группах лечения выявлены высокие показатели (в баллах) тревоги и депрессии (HADS $8,53 \pm 3,69$; $9,20 \pm 5,35$ в основной группе и $7,98 \pm 2,9$; $8,92 \pm 3,5$ в группе пациентов, не получавших ПК-Мерц) в сравнении со здоровыми лицами ($4,67 \pm 2,25$; $3,25 \pm 1,95$; $p < 0,001$). Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови у больных в сравниваемых группах составила $270,64 \pm 67,93$ и $276,55 \pm 71,66$ нг/мл ($p > 0,1$), а в тромбоцитах – $274,29 \pm 55,81$ нг/мл против $256,57 \pm 104,38$, что не имело достоверных различий между собой, но достоверно отличалось от группы контроля ($540,32 \pm 45,33$ нг/мл).

Терапевтическая эффективность ПК-Мерца (амантадина) оценивалась на основании сроков длительности болевого синдрома в остром периоде и вероятности развития ПГН. По сравнению со стандартной терапией назначение ПК-Мерца показало следующее. Пациенты, не получавшие ПК-Мерц, жаловались на боль почти весь период нахождения в стационаре, а те, которые получали препарат, – до $5,3 \pm 2,1$ дней. На момент второго визита после лечения препаратом ПК-Мерц у пациентов первой группы боль сохранялась в 4 случаях (13%) из 30, во второй группе – у 18 (62%) пациентов из 29. После курса противовирусной терапии показатели интенсивности боли были достоверно выше у больных во второй группе – балл по ВАШ составил $4,38 \pm 3,47$ против $1,09 \pm 2,61$ ($p > 0,005$) в группе больных, пролеченных препаратом ПК-Мерц. Балл по PainDetect и DN4 – $13,66 \pm 9,90$ баллов и $4,33 \pm 2,88$ балла против $3,45 \pm 7,76$ и $1,04 \pm 2,31$ балла у пациен-

тов, не пролеченных и пролеченных препаратом ПК-Мерц соответственно. После лечения ОГ в группе пациентов, получавших ПК-Мерц, выявлено достоверное снижение ($p < 0,001$) показателей (в баллах) тревоги и депрессии по шкале HADS (относительно уровня до начала терапии) – соответственно $6,87 \pm 2,9$ и $3,25 \pm 1,95$ баллов в отличие от $7,20 \pm 4,75$ и $7,94 \pm 1,69$ ($p > 0,05$) в группе без применения амантадина сульфата. Уровень серотонина в сыворотке периферической крови у больных первой группы не изменился и составил $207,53 \pm 121,77$ нг/мл, а в группе сравнения у больных, не получающих ПК-Мерц, значительно снизился до $121,77 \pm 89,15$ нг/мл ($p < 0,05$). Концентрации серотонина в тромбоцитах после лечения не имели статистически значимых различий (в основной группе $305,06 \pm 99,54$ нг/мл и в группе сравнения $385,55 \pm 53,36$ нг/мл, $p = 0,64$).

Основываясь на полученных результатах, было высказано предположение о выраженном потреблении сывороточного серотонина при наличии интенсивного невропатического болевого синдрома у пациентов в остром периоде герпетического ганглионеврита. Проведенное сравнительное исследование показало, что применение препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) в остром периоде ОГ способствует уменьшению интенсивности невропатической боли, снижению уровня тревоги и депрессии, улучшению качества жизни пациентов и предупреждает развитие постгерпетической невралгии. Согласно полученным данным, профилактический эффект амантадина сульфата в отношении риска развития постгерпетической невралгии можно связать с серотонинпротективным действием на пул как тромбоцитарного, так и сывороточного серотонина крови, что позволяет усилить воротной контроль боли на уровне дорсальных рогов пораженного герпесом дерматома и активировать нисходящую антиноцицептивную серотонинергическую систему.

Чтобы определить прогностические критерии развития постгерпетической невралгии и оценить профилактическое действие препарата ПК-Мерц, был изучен катамнез у всех пациентов через 3 месяца. В результате обследования больных в динамике через 3 месяца было выявлено, что у 20 человек из 59 развилась постгерпетическая невралгия, что составило 33,9%. Из них 16 (55%) из 29 пациентов группы сравнения, не получавших ПК-Мерц (амантадина сульфат) и всего 4 (13,3%) пациента из 30 получавших дополнительно к лечению амантадина сульфат в остром периоде ОГ.

PROGNOSIS AND POSSIBILITIES
OF POSTHERPETIC NEURALGIA
PREVENTION IN ACUTE PERIOD
OF HERPES ZOSTERY. Karakulova, S. Kirichenko,
E. Makarova

Perm state Medical University

There were examined 59 patients with acute herpes zoster. Patients underwent neurological examination, pain intensity scoring, psychological testing, autonomic status examination and quantitative content of serotonin in the blood serum and platelets before and after treatment with PK-Merz. After treatment in the group of patients treated with PK-Merz, indicators of pain, anxiety and depression was significantly less, the amount of serotonin in the blood serum has not changed, and in the comparison group decreased.

Keywords:

herpes zoster, postherpetic neuralgia, PK-Merz, serotonin.

Contact:

*Karakulova J.V.;
julia.karakulova@mail.ru*

В результате статистической обработки нами выявлены следующие прогностические критерии развития постгерпетической невралгии. Риск развития ПГН выше у пациентов, у которых в остром периоде ОГ возраст превышал 60 лет ($p < 0,01$). Высокий риск отмечался у пациентов с высокой интенсивностью боли по ВАШ ($p = 0,001$). При наличии высоких баллов по опроснику PainDetect ($p = 0,005$), высокого уровня депрессии и тревоги по шкале HADS, по опроснику Бека и реактивной тревоги по тесту Спилбергера-Ханина, риск развития ПГН также был выше. В случае если количественное содержание тромбоцитарного пула серотонина было значимо ($p = 0,005$) снижено до лечения, а содержание сывороточного серотонина существенно истощалось, несмотря на проводимое лечение, риск возникновения ПГН был наивысшим. В группе пациентов с возникшей в дальнейшем постгерпетической невралгией уровень серотонина сыворотки крови к моменту выписки из стационара не превышал значения 100 нг/мл.

Поиск в патентных источниках и научной медицинской литературе не выявил способов, позволяющих прогнозировать развитие ПГН у пациентов в остром периоде ОГ. Поэтому нами предложен лабораторный метод прогнозирования развития постгерпетической невралгии в остром периоде ОГ, предполагающий, что в сыворотке крови у данных пациентов после проведенного противовирусного лечения определяют концентрацию серотонина и при его значении ниже 100 нг/мл прогнозируют высокий риск развития постгерпетической невралгии.

Таким образом, клинико-лабораторными маркерами риска развития постгерпетической невралгии в остром периоде ОГ являются: возраст старше 60 лет, высокая интенсивность невропатической боли, низкое количество серотонина тромбоцитов, уменьшение сывороточного серотонина в динамике заболевания после противовирусной терапии и не применение амантадина сульфата (ПК Мерц) наряду с противовирусной терапией. Период острой фазы инфекции ОГ сопровождается в большинстве случаев высокоинтенсивным невропатическим болевым синдромом, который ассоциируется с высоким уровнем тревожности и выбросом тромбоцитарных депо серотонина в сыворотку крови. В связи с этим нами получено существенное снижение тромбоцитарного серотонина в первые дни ОГ. Применение ПК-Мерц при лечении постгерпетической невралгии является эффективным методом лечения для уменьшения и исчезновения болей в ранние сроки приёма препарата и важным средством профилактики развития ПГН. Амантадина сульфат (ПК-Мерц), действуя на NMDA-рецепторы, блокирует передачу патологических глутаматергических импульсов на уровне заднего рога спинного мозга. Тем самым обеспечивается усиление воротного контроля боли, профилактика ее хронизации, предотвращается истощение антиноцицептивной серотонинергической системы, уменьшается уровень тревоги и депрессии. В группе пациентов, не получавших лечение ПК-Мерцем, выявлена высокая частота развития ПГН на фоне низких показателей серотонина сыворотки крови. Полученные нами данные предполагают серотонинпротективное действие препарата ПК-Мерц, что позволяет уменьшить риск возникновения ПГН и существенно повышает качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.П., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2002: 20–68.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007; 192.
3. Деконенко Е.П. Полиморфизм герпес-вирусных поражений нервной системы. Росс. журн. кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». 2006; 2: 4–12.
4. Шутов А.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов /А.А Шутов, Ю.В.Каракулова, Е.А.Батуева, Л.И.Борисова, С.А.Кириченко, Н.В.Новикова, Т.В.Завалина, М.С.Казакова, Е.А.Третьякова // Пермский медицинский журнал. 2011; 6: 5–10.
5. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004; 144.
6. Метелица Т.В. Серотонин, его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин. Кардиология. 1989; 29 (9): 120–125.
7. Скоромец А.А., Егорова И.А., Карпеев А.А. и др. Остеопатия. Метод. реком. М., 2003, 26.
8. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. Боль. 2008; 3: 24–32.
9. Aoki F.Y., Sitar D.S. Amantadine kinetics in healthy elderly men: implications for influenza prevention. Clin Pharmacol Ther. 1985; 37: 137–144.
10. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella zoster virus. N. Engl. J. Med. 2005; 352(22): 2266–2267.
11. Bruke B.L., Steele R.W., Beard O.W. Immune response to varicella-zoster in the aged. Arch. Med. 1982; 142: 291–293.
12. Chen S.M., Chen J.T., Kuan T.S. et al. Myofascial trigger points in intercostal muscles secondary to herpes zoster infection of the intercostal nerve. Arch. Phys. Med. Rehabil. (Taiwan) 1998, 79 (3): 336–338.
13. Johnson R.W., Dworkin R.H. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. BMJ. 2003; 326: 748–750.
14. Katz J., Cooper E., Walther R. et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. Clin Infect Dis. 2004; 39: 342–348.
15. Seventer R., Feister H. et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. Curr Med Res Opin. 2006; 22 (2): 375–384.
16. Simpson R.E. The nature of herpes zoster: a long-term study and new hypothesis. Proc. Roy. Soc. Long. B 1965; 58: 5; 58: 9–20.

А.Л. Ураков,
А.П. Решетников,
А.А. Касаткин,
Р.Р. Габдрафиков

Стоматологическая клиника
«РеСто», Ижевск, Россия

Контакты:
Касаткин Антон Александрович;
ant-kasatkin@yandex.ru

Исследованы особенности субъективных ощущений боли у 52 взрослых пациентов стоматологической клиники с состоянием здоровья I-II по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Оценивалась глубина седации на фоне введения мидазолама, пропофола или дексмететомидина. Установлено, что применение фармакологической седации изменяет субъективную оценку боли за счет влияния на аффективный компонент боли. Обнаружено, что седация, достигнутая применением дексмететомидина, сокращает продолжительность вынужденного приема пациентами нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СЕДАЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ СУБЪЕКТИВНОЕ ОЩУЩЕНИЕ БОЛИ ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

Ключевые слова:
боль, анальгезия, фармакологическая седация, дексмететомидин, стоматология.

Чувство страха, испытываемое пациентами от возможного ощущения боли во время стоматологической помощи, во всем мире уменьшает их желание обращаться к врачам-стоматологам. По статистическим данным из-за страха боли примерно 25% взрослого населения не обращаются за лечением к стоматологу [15] и около 30% не заканчивают лечение в стоматологической клинике [6]. Страх от предстоящего ощущения боли во время стоматологического лечения нередко сопровождается появлением у пациентов таких симптомов, как потливость, тремор, аритмии и вазовагальные реакции, которые могут сделать стоматологическое лечение трудным, а в ряде случаев невозможным.

В настоящее время при стоматологических вмешательствах для устранения чувства страха и болевых ощущений у пациентов продолжают изучаться анальгетические свойства новых фармакологических средств [1], механизмы боли и анальгезии, совершенствоваться технологии обезболивания [2, 4]. Все вышеперечисленные действия направлены, прежде всего, на устранение сенсорного и вегетативного компонентов боли. Помимо них существует аффективный компонент боли, вызывающий у пациента неприятные эмоции и переживания в ответ на боль. Причем точное соотношение компонентов боли и их роль сложно оценить в каждом конкретном случае. В то же время уменьшение роли любого из этих компонентов может помочь в борьбе с болевыми ощущениями.

Одним из методов влияния на аффективный компонент боли является фармакологическая седация, которая в последние годы привлекает к себе повышенное внимание клиницистов [3, 10]. Общеизвестно, что фармакологическая седация представляет собой различные методики введения седативных лекарственных средств в комбинации с анальгетиками или без них. При этом ожидается уменьшение неприятных ощущений от лечебных процедур, достигаемое за счет угнетения у больных сознания при сохранении дыхания и кровообращения [11]. В настоящее время в стоматологической практике рекомендовано применять минимальную или умеренную седацию, обеспечивающую достижение анксиолитического и седативного эффектов от введенных лекарственных средств. Однако остается недостаточно изученным влияние применяемых лекарственных средств на субъективное ощущение боли пациентами при стоматологических вмешательствах.

Цель исследования – изучение влияния фармакологической седации на субъективное ощущение боли пациентами при стоматологических вмешательствах.

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 52 взрослых пациента обоего пола с диагнозом «частичная адентия». Всем пациентам по показаниям было предложено хирургическое лечение – имплантация с последующей установкой несъемной зубной конструкции. В исследование были включены пациенты, состояние здоровья которых соответствовало I и II классам по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Им требовалось предварительное лечение зубов с целью дооперационной санации ротовой полости с применением местной анестезии. Первичная оценка интенсивности острой боли была проведена у всех пациентов сразу после инъекции местного анестетика с помощью цифровой рейтинговой шкалы (NRS). Пациенты с исходным показателем $NRS \leq 3$ баллов были включены в контрольную группу ($n=16$, группа 1), а пациенты с показателем более 3 баллов – в группу наблюдения ($n=36$, группа 2). Хирургическое лечение в контрольной группе проходило на фоне регионарной анестезии, а в группе наблюдения регионарная анестезия была дополнена предварительной фармакологической седацией. Оценка глубины седации осуществляли по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Для достижения седации легкой степени (–1 балл по RASS) использовали однократное (10-минутное) внутривенное введение в расчетной дозе одного из следующих лекарственных средств: мидазолама (подгруппа 2а, $n=12$), пропофола (под-

группа 2b, $n=14$) или дексметомидина (подгруппа 2с, $n=10$). Распределение пациентов на подгруппы было осуществлено случайным образом. Опиоидные анальгетики не применялись ни в одной группе. Повторную оценку интенсивности боли проводили в день операции сразу после инъекции местного анестетика. Дополнительно у всех исследуемых была проведена оценка длительности приема анальгетических средств в послеоперационном периоде. Критериями исключения пациентов из исследования являлись беременность, наличие в анамнезе психических заболеваний, наркомании, алкоголизма, а также анамнез длительного приема сильнодействующих и наркотических средств.

Количественные данные представлены в виде среднего значения (M), медианы (Me), минимального–максимального значений (Min-Max).

План исследования был одобрен этическим комитетом стоматологической клиники «РеСто» (Ижевск) на основании принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил $52,5 \pm 8,0$ лет ($n=52$), 44% исследуемых – больные мужского пола. Демографические показатели исследуемых групп представлены в табл. 1.

Установлено, что в 1-й группе среднее значение исходного показателя интенсивности боли по шкале NRS составило $2,4 \pm 0,7$ баллов ($n=16$), что соответствовало боли легкой степени выраженности. Во второй группе аналогичный показатель

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.

ПОКАЗАТЕЛИ	Группа 1 N=16		Группа 2 N=36	
		подгруппа 2а N=12	подгруппа 2в N=14	подгруппа 2с N=10
ВОЗРАСТ, ЛЕТ (M±SD)	51,5±7,0	53,0±7,8	47,8±8,8	57,9±6,6
МЕДИАНА ВОЗРАСТА	52	54	49	58
Пол				
Мужчины, N (%)	8 (50)	5 (42)	6 (43)	4 (40)
Женщины, N (%)	8 (50)	7 (58)	8 (57)	6 (60)

Примечание: SD – стандартное отклонение

составил $6,4 \pm 1,6$ баллов ($n=36$) и соответствовал показателям сильной боли. При этом в группе наблюдения значения показателя NRS в подгруппе 2a составили $6,7 \pm 1,6$ баллов ($n=12$), в подгруппе 2b – $6,3 \pm 1,8$ баллов ($n=14$) и в подгруппе 2c – $6,1 \pm 1,4$ баллов ($n=10$). Результаты изменений субъективной оценки боли исследуемых обеих групп, полученные сразу после инъекции местного анестетика перед началом операции, представлены в табл. 2.

Полученные результаты показали различную направленность изменений субъективной оценки боли у исследуемых из обеих групп перед началом операции. Так, в контрольной группе показатель NRS увеличился с $2,4 \pm 0,7$ до $3,4 \pm 0,8$ баллов ($n=16$, $p < 0,05$), в то время как в группе наблюдения аналогичный показатель снизился с $6,4 \pm 1,6$ до $5,0 \pm 1,1$ баллов ($n=36$, $p < 0,05$), что соответствовало снижению интенсивности боли с сильной до умеренной. Установлено, что проведение предварительной

внутривенной седации мидазоламом и дексмедетомидином вызывало у исследуемых достоверное снижение интенсивности болевых ощущений, а седация пропофолом сохраняла у пациентов субъективную оценку боли от инъекции и инфильтрации местного анестетика как сильную.

Проведенный анализ потребности пациентов в приеме анальгетических лекарственных средств (НПВС) в раннем послеоперационном периоде также выявил различия в сравниваемых группах пациентов. Установлено, что наибольшая продолжительность приема обезболивающих средств ($4,3 \pm 0,9$ сут, $n=16$) была у исследуемых в контрольной группе, а также в подгруппе 2b (седация пропофолом) (табл. 3).

Лечение зубов вызывает у большинства пациентов тревогу и страх (фобию) перед ощущением боли от предстоящего стоматологического вмешательства [14]. В настоящее время научный интерес

ТАБЛИЦА 2

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ (В БАЛЛАХ), ПРОВЕДЕННАЯ С ПОМОЩЬЮ ЦИФРОВОЙ РЕЙТИНГОВОЙ ШКАЛЫ (NRS) ПЕРЕД НАЧАЛОМ ОПЕРАЦИИ.

Баллы	Группа 1 N=16		Группа 2 N=36	
		подгруппа 2a N=12	подгруппа 2b N=14	подгруппа 2c N=10
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ (M±SD)	$3,4 \pm 0,8$	$4,6 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,0$
ME	4	5	6	4
MIN-MAX	3–6	3–7	4–7	2–6

Примечание: SD – стандартное отклонение

ТАБЛИЦА 3

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА (СУТКИ) НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПАЦИЕНТАМИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.

Баллы	Группа 1 N=16		Группа 2 N=36	
		подгруппа 2a N=12	подгруппа 2b N=14	подгруппа 2c N=10
M±SD	$4,3 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,5$
ME	4,3	4,0	4,4	3,5
MIN-MAX	2–5	2–5	3–5	3–4

Примечание: SD – стандартное отклонение

PHARMACOLOGICAL SEDATION
ALTERS THE SUBJECTIVE SENSATION
OF PAIN DURING DENTAL
INTERVENTION

A.L. Urakov, A.P. Reshetnikov,
A.A. Kasatkin, R.R. Gabdrafikov

Dental clinic «ReSto»,
Izhevsk, Russia

Has been studied peculiarities of subjective sensation of pain in 52 adult patients of the dental clinic with health status ASA (American Society of Anesthesiology) I-II. We have evaluated the influence of light sedation that can be achieved by the introduction of midazolam, propofol or dexmedetomidine. It has been shown that the use of pharmacological sedation alters the subjective assessment of pain due to the influence on the affective component of pain. Sedation achieved by the use of dexmedetomidine reduces the duration of non-steroidal anti-inflammatory drugs use by patients in the early postoperative period after surgical intervention.

Keywords:
pain, analgesia, pharmacological sedation, dexmedetomidine, dentistry.

Contact:
*Kasatkin Anton Aleksandrovich;
ant-kasatkin@yandex.ru*

представляет изучение влияния фармакологической седации на изменение аффективного компонента боли. Для его оценки в нашем исследовании была определена с помощью цифровой рейтинговой шкалы (NRS) интенсивность острой боли у всех пациентов, вызванной инъекцией и инфильтрацией местного анестетика, как до, так и в условиях легкой седации. Седацию обеспечивали с помощью внутривенного введения расчетных доз мидазолама, пропофола или дексмететомидина. Для оценки глубины седации в нашем исследовании была применена традиционная оценочная шкала RASS. Достижение легкой седации пациентами соответствовало показателю RASS –1 балл. В этом случае пациенты сохраняли способность не только реагировать на словесные команды и тактильную стимуляцию, но и самостоятельно проводить оценку собственных ощущений.

Анализ значений цифровой рейтинговой шкалы у пациентов, получивших предварительную седацию, показал, что внутривенное введение дексмететомидина и мидазолама вызывало, помимо анксиолитического и седативного действия, изменение субъективной оценки острой боли пациентами. Это проявляется достоверным снижением ее интенсивности с сильной до умеренной степени. При этом средний показатель $NRS < 3$ (легкая боль) не был достигнут ни в одной исследуемой подгруппе. Тем не менее зафиксированы значения $NRS < 3$ в подгруппах у отдельных пациентов, получавших мидазолам или дексмететомидин. В большинстве предшествующих исследований было показано, что седация, полученная с помощью комбинации мидазолама или дексмететомидина и наркотических анальгетиков, вызывает снижение интенсивности боли по NRS у нестоматологических пациентов [5, 9]. Отличие данного исследования от предыдущих состоит в том, что наркотические анальгетики с целью предварительного обезболивания пациентов не применялись. Кроме того, легкая седация позволяла пациентам общаться с медицинским персоналом и своевременно информировать врача о начале появления болевых ощущений, что позволяло повторно ввести местный анестетик для восстановления анестезии. Данная ситуация обеспечивала достижения максимального анальгетического эффекта без увеличения глубины седации пациентов.

В результате исследования установлено, что пациенты, седацию которым проводили с помощью дексмететомидина, показали более значимое снижение значений NRS среди всех исследуемых подгрупп. Вероятно, это связано с тем, что дексмететомидин относится к подгруппе препаратов – агонистов альфа-2 адренорецепторов, известной своей способностью вызывать самостоятельный анальгетический эффект, воздействуя на различные участки нервной системы человека, включая головной мозг, ствол мозга, спинной мозг и периферические нервы. Недавно опубликованный систематический обзор представил клинические доказательства эффективности обезболивающего действия дексмететомидина [7]. В ряде исследований было установлено, что дексмететомидин при внутривенном введении приводит к снижению потребности в обезболивающих средствах [8]. Результаты данного исследования показали, что седация дексмететомидином уменьшает продолжительность периода приема нестероидных противовоспалительных средств пациентами в раннем послеоперационном периоде. Вероятно, это может быть связано со способностью дексмететомидина уменьшать послеоперационную боль, блокируя в том числе и продукцию провоспалительных цитокинов, т.е. за счет прямого противовоспалительного действия [13].

В подгруппе пациентов, получавших в качестве седативного средства пропофол, статистически значимых изменений субъективного ощущения боли зафиксировано не было. Несмотря на седацию, пациенты этой группы продолжали воспринимать боль от инъекции и инфильтрации местного анестетика как сильную. Этот факт может свидетельствовать об отсутствии влияния пропофола на аффективный компонент боли. Для достижения комфортных условий пациенту требовалось увеличить глубину седации до -2 баллов по RASS. Результаты других исследований подтверждают необходимость увеличения дозы пропофола, либо комбинирования пропофола с наркотическими анальгетиками или с другими седативными средствами для достижения комфортных условий для пациента и возможности проведения хирургического лечения [12]. В связи с этим для повышения эффективности седации, достигаемой пропофолом, следует заранее обеспечивать аналгезию пациентов.

Предварительная оценка субъективного восприятия боли пациентами стоматологической клиники в дооперационном периоде с помощью цифровой рейтинговой шкалы может быть полезна в качестве скрининг-метода для отбора пациентов с показателями $NRS > 3$ и предложения им проведения хирургического лечения в условиях седации для уменьшения роли аффективного компонента боли. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с исходным показателем $NRS < 3$ баллов (легкая боль) в день операции субъективная оценка изменялась в сторону повышения значения $NRS > 3$ баллов (умеренная боль). Этот факт свидетельствует о том, что эмоциональные переживания,

испытываемые человеком перед операцией, могут изменять (повышать) значение аффективного компонента боли. В связи с этим проведение седации больным с исходным показателем $NRS > 3$ баллов может снизить интенсивность воспринимаемой пациентами боли и сделать процедуру стоматологического вмешательства более комфортной.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, пациенты были включены в исследуемые группы без учета объема и длительности проводимых стоматологических вмешательств. Во-вторых, оценка боли была проведена только с помощью цифровой рейтинговой шкалы и не дополнялась данными мониторинга физиологических функций, а для оценки седации была использована только шкала RASS. Тем не менее полученные результаты могут стать основой для многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с привлечением большего количества пациентов и использованием более широкого спектра методов оценки состояния больных.

Таким образом, применение фармакологической седации у пациентов перед стоматологическим вмешательством изменяет аффективный компонент боли. Использование в качестве седативных средств мидазолама и дексмететомидина позволяет снизить интенсивность болевых ощущений у пациентов в ответ на инъекцию и инфильтрацию местного анестетика. Периоперационная внутривенная седация, достигнутая применением дексмететомидина, сокращает продолжительность вынужденного приема пациентами нестероидных противовоспалительных средств в раннем послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И. Экспериментальное исследование влияния L-лизина-эсцината на болевую чувствительность. *Росс. журн. боли.* 2015; 1: 33.
2. Никитюк Д.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Технология прицельной инъекции растворов болеутоляющих средств в глубокие слои мягких тканей. *Росс. журн. боли.* 2015; 1: 125.
3. Решетников А.П., Ураков А.Л., Никитюк Д.Б. Способ синус-лифтинга при дентальной имплантации. Патент Российской Федерации 2563090, 2015 Бюл. 26.
4. Ураков А.Л., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Решетников А.П. Хроническая лицевая боль, связанная с гипертонусом жевательных мышц. *Росс. журн. боли.* 2014; 2: 22–24.
5. Auffret Y., Gouillou M., Jacob G.R. et al. Does midazolam enhance pain control in prehospital management of traumatic severe pain? *Am J Emerg Med.* 2014; 32 (6): 655–659.
6. Boyle C.A., Newton T., Heaton L.J. et al. What happens after referral for sedation? *Br Dent J.* 2010; 208 (11): E22; discussion 524–525.
7. Chan A.K., Cheung C.W., Chong Y.K. Alpha-2 agonists in acute pain management. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 11: 2849–2868.
8. Cheung C.W., Ng K.F., Liu J. et al. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011; 107 (3): 430–437.
9. Dere K., Sucullu I., Budak E.T. et al. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (7): 648–652.
10. Goneppanavar U., Magazine R., Periyadka Janardhana B., Krishna Achar S. Intravenous Dexmedetomidine

provides superior patient comfort and tolerance compared to intravenous midazolam in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Pulm Med.* 2015; 2015: 727530.

11. Goodwin S.A., Caro D.A., Wolf S.J. The American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2005; 45: 177–196.

12. Haytural C., Aydinli B., Demir B. et al. Comparison of propofol, propofol-remifentanyl, and propofol-fentanyl administrations with each other used for the sedation of patients to undergo ERCP. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 465465.

13. Kim M.H., Hahn T.H. The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2000; 90: 1441–1444.

14. Levy H. Treating patients with anxiety or special needs: there's always a way. *Tex Dent J.* 2015; 132 (2): 124–129.

15 Nuttall N.M., Bradnock G., White D. et al. Dental attendance in 1998 and implications for the future. *Br Dent J.* 2001; 190 (4): 177–182.

А.П. Спасова¹,
И.В. Курбатова²,
О.Ю. Барышева¹,
Г.П. Тихова¹

¹Медицинский институт
ФГБОУ «Петрозаводский
государственный университет»
Министерства образования
и науки РФ, Петрозаводск,
Россия;

²ФГБУН «Институт биологии
Карельского научного центра
Российской академии наук» РАН,
Петрозаводск, Россия

Контакты:

Спасова Арина Павловна;
arina22@mail.ru

Выделены часто встречающиеся гаплотипы по точковым мутациям в участках гена *COMT*, проанализирована их связь с оценкой послеоперационного болевого синдрома, наличием тревоги и потребностью в наркотических анальгетиках. Показано, что интенсивность послеоперационного болевого синдрома, выраженность тревоги нарастает при наличии мутантного аллеля по полиморфизмам *rs4680* в экзоне и *rs740603* в интроне гена *COMT*, тогда как интраоперационный расход фентанила у этих лиц меньше, чем у лиц с генотипом *GG* по данным маркерам.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О- МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ключевые слова:

диагностика болевого синдрома, лечение болевого синдрома, генотип, *COMT*.

В механизмах формирования болевого ощущения важная роль отводится генетическим факторам, так как именно они оказывают существенное влияние на распространенность, интенсивность симптомов патологического состояния, эффективность и побочное действие анальгетиков. В настоящее время усилия исследователей направлены на поиск отдельных генов, влияющих на формирование болевого ощущения. Логично предположить, что определение таких генов открывало бы возможность выявления пациентов с высоким риском развития выраженного болевого синдрома и нетипичной реакцией на анальгетики, позволяя в конечном итоге оптимизировать лечение. В отечественной литературе опубликовано исследование о влиянии полиморфизма *A118G* гена μ -опиоидного рецептора *OPRM1* на течение тотальной внутривенной анестезии и послеоперационное обезболивание при гинекологических вмешательствах [1], а также работа, посвященная влиянию различных комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов генов μ 1-опиоидного рецептора (*OPRM1*) *118A>G* и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) *I947G>A* на эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками у пациентов урологического профиля [2]. Данных по оценке влияния нескольких полиморфизмов гена *COMT* в отечественной литературе не представлено.

Катехол-О-метилтрансфераза (*КОМТ*) метаболизирует катехоламины, такие как дофамин, норадреналин и адреналин, участвующие в формировании настроения, познания и ответе на стресс-реакцию у человека. Возникновение боли тесно связано с обозначенными функциями. Активность фермента *КОМТ* может различаться у людей из-за генетического полиморфизма кодирующего гена *COMT*. Ген *COMT* содержит полиморфные локусы, однонуклеотидные замены в которых вносят вклад в межиндивидуальные различия болевой чувствительности, хронизацию боли и реакцию на анальгетики.

Цель исследования – изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* на эффективность обезболивания и уровень

тревоги у онкологических больных после обширных хирургических вмешательств.

Пациенты и методы

Исследование было выполнено на базе ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Петрозаводска. Критериями включения в исследование 196 пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии, являлись: получение информированного согласия, подтвержденный диагноз онкопатологии независимо от локализации, возраст старше 18 лет, отсутствие тяжелой печеночной, почечной и сердечной недостаточности, инсулинозависимого сахарного диабета, психических расстройств. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, неподтвержденная онкопатология, наличие тяжелой печеночной, почечной и сердечной недостаточности, инсулинозависимого сахарного диабета, психических расстройств, отказ или неспособность заполнить опросники.

Все пациенты оперированы в условиях тотальной внутривенной анестезии с применением пропофола и фентанила, малых субнаркологических доз севофлюрана, миоплегия мивакуриумом. У каждого пациента учитывался интраоперационный расход фентанила в мкг/мин. Оценка интенсивности боли проводилась по краткому болевому опроснику, для последующего анализа использовали средний балл выраженности боли в первые сутки в баллах по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Для выявления тревоги и депрессии использовали опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), который предназначен для скринингового выявления признаков тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. В послеоперационном периоде оценивали суточный расход морфина (мг/сут), а также длительность приема анальгетиков (мг/курс).

Генотипирование выполнено в лаборатории генетики ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра» РАН на научном оборудовании Центра коллективного пользования «Комплексные фундаментальные и прикладные исследования особенностей функционирования живых систем в условиях Севера». Генотипирование проводилось по следующим полиморфным маркерам гена *COMT*: rs4680 (1222G>A, экзон 4 гена *COMT*; миссенс-мутация в кодирующей области приводит к замене Val158Met в аминокислотной последовательности белка), rs740603 (-4873G>A, интрон 1 гена *COMT*), rs2097603 (-21958A>G, промотор гена *COMT*), rs4633 (186C>T, экзон 3 гена *COMT*; синонимическая мутация в кодирующей области). Все исследуемые варианты генов являются точко-

выми мутациями (однонуклеотидными заменами). В названии полиморфного маркера в скобках отражена позиция (номер нуклеотида) однонуклеотидной замены относительно стартового кодона ATG в нуклеотидной последовательности данного гена и альтернативные варианты аллелей.

ДНК выделяли из 700 мкл венозной крови с помощью набора для выделения тотальной ДНК «innuPREP DNA Micro Kit» («Analytik Jena», Германия). Генотипирование по изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT* проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе «Maxygene II Thermal Cycler» («Axygen», США). Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 2% агарозном геле с использованием прибора для электрофореза «Wide Mini Sub Cell GT» («Bio-Rad», США), и визуализировали с помощью системы «Kodak EDAS 290» («Kodak», США).

После получения данных генотипирования пациентов оценивали распределения частот генотипов и гаплотипов по полиморфизмам rs4680, rs740603, rs2097603=rs2070577, rs4633 гена *COMT*. Связь между различными генотипами, гаплотипами, интенсивностью острой послеоперационной боли и тревогой изучалась в целом по всей выборке и в группах, стратифицированных по полу и по локализации хирургического вмешательства. Подобный анализ также проводился с целью выявления различия в потреблении фентанила (мкг/кг/час) интраоперационно и послеоперационной потребности в опиоидной анальгезии.

Статистический анализ данных, полученных в ходе клинического исследования, включал следующие методы:

- расчеты описательной статистики: расчет средних значений и среднеквадратических отклонений числовых величин с нормальным или близким к нормальному законом распределения, расчет медиан, квартилей и размахов для балльных величин и показателей, закон распределения которых статистически значимо отличался от нормального; расчет абсолютных и относительных частот для качественных и бинарных показателей;
- однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для проверки статистической достоверности различия средних;
- критерий Краскела–Уоллеса и медианный критерий для проверки статистически значимых различий 3 выборок, статистически достоверно отклоняющихся от нормального закона распределения;

- критерий Манна-Уитни для 2 независимых выборок, статистически достоверно отклоняющихся от нормального закона распределения;
- критерий χ^2 для проверки статистически значимого межгруппового различия распределения частот.

Результаты по числовым показателям представлены в виде средних и среднеквадратических отклонений или медианы с 25% и 75% квантилями, частоты счетных и бинарных показателей отражены абсолютными (N) и относительными (%) значениями. Проверка распределения каждого числового показателя на статистическое соответствие нормальному распределению проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

При использовании критериев проверки гипотезы о достоверности различия, а также проверки значимости отличия расчетных статистических параметров от нулевого эффекта, уровень значимости был принят равным 0,05. Мощность всех применяемых критериев была установлена на уровне 0,80. Для проведения статистического анализа данных использовались программные пакеты MS Excel 2010 и Statistica v.10.

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ЗНАЧЕНИЕ
ВОЗРАСТ, ГОДЫ	61 (25–83)
Пол, М/Ж	75/121
ASA	II–IV
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ, МИН	192 (60–360)
МАСТЭКТОМИЯ	54 (28,1%)
ТОРАКАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	32 (16,7%)
ВЕРХНИЙ ЭТАЖ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	27 (14,1%)
НИЖНИЙ ЭТАЖ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	39 (20,3%)
МАЛЫЙ ТАЗ	30 (15,6%)
ДРУГИЕ	14 (7,1%)
ВСЕГО	196 (100,%)

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПО ИЗУЧАЕМЫМ ПОЛИМОРФНЫМ МАРКЕРАМ ГЕНА *COMT*.

ГЕНОТИП	ЧАСТОТА ГЕНОТИПА	АЛЛЕЛЬ	ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ
rs4680 G>A COMT			
GG	0,34	G	0,52
GA	0,36	A	0,48
AA	0,30		
rs740603 G>A COMT			
GG	0,26	G	0,48
GA	0,44	A	0,52
AA	0,30		
rs2097603=rs2070577 A>G COMT			
AA	0,18	A	0,59
AG	0,81	G	0,41
GG	0,01		
rs4633 C>T COMT			
CC	0,20	C	0,58
CT	0,76	T	0,42
TT	0,04		

ТАБЛИЦА 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГАПЛОТИПОВ ГЕНА *COMT* В ВЫБОРКЕ.

	rs4680	rs740603	rs2097603	N (%)
1	GG	GA	AG	30 (15,4)
2	GA	GA	AG	23 (11,8)
3	AA	AA	AG	23 (11,8)
4	GA	AA	AG	18 (9,2)
5	AA	GA	AG	17 (8,7)
6	GA	GG	AG	15 (7,7)
7	GG	GG	AG	14 (7,2)
8	GG	AA	AG	10 (5,1)
9	AA	GG	AG	8 (4,1)
10	GG	GA	AA	7 (3,6)
11	GA	GG	AA	5 (2,6)
12	GA	GA	AA	5 (2,6)
13	GG	GG	AA	4 (2,1)
14	AA	GA	AA	4 (2,1)
ОСТ.				12 (6,0)

Результаты и их обсуждение

В исследовании были проанализированы результаты генотипирования 196 пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии. В зависимости от травматичности и зоны операции все больные были разделены на 6 групп (табл. 1).

Частоты генотипов, аллелей для 4 исследуемых участков гена *COMT* представлены в табл. 2.

Проводился тест на соответствие распределений аллелей и генотипов по полиморфным маркерам гена *COMT* равновесию Харди-Вайнберга. Показано, что распределение аллелей и генотипов по маркеру rs740603 G>A гена *COMT* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=2,76$ (df=2, p>0,05)), тогда как распределения по другим изучаемым полиморфным маркерам не соответствуют равновесию Харди-Вайнберга (по маркеру rs4680 G>A гена *COMT* $\chi^2=15,24$ (df=2, p<0,05), по маркеру rs2097603=rs2070577 A>G гена *COMT* $\chi^2=88,16$ (df=2, p<0,05), по маркеру rs4633 C>T гена *COMT*: $\chi^2=61,45$ (df=2, p<0,05).

Гаплотипы, составленные из 3 исследованных локусов гена *COMT* (rs4680-rs740603-rs2097603) и частота их встречаемости в выборке представлены в табл. 3.

Частоты трех наиболее часто встречающихся в данной выборке гаплотипов (rs4680-rs740603-rs2097603) составили 15,4% (GG-GA-AG) и по 11,8% (GA-GA-AG; AA-AA-AG). Четырнадцать различных гаплотипов с частотой более 2% описывали 94% всей выборки. Эти гаплотипы были пронумерованы от 1 до 14 в порядке убывания частоты, с которой они встречались в исследованной выборке. Статистически достоверного различия между распределением частот генотипов и гаплотипов между подгруппами мужчин и женщин, а также в разных возрастных подгруппах не наблюдалось.

Локализация хирургического вмешательства и гаплотипы

В табл. 4 представлено распределение частот 14 гаплотипов по локализациям хирургического вмешательства, а также распределение частот локализаций в целом по выборке. Были получены статистически достоверные (p<0,05) различия распределений частот для различных гаплотипов. Так, в целом по выборке 28% пациентов, перенесших мастэктомию, имели один из наиболее часто встречающихся 14 гаплотипов. При этом доля пациентов с мастэктомией составляла 40–50% среди носителей некоторых наиболее часто встречающихся гаплотипов гена *COMT*.

Оценка острой послеоперационной боли в зависимости от генотипа

Оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от генотипа по всем изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT* графически представлена на рис. 1. Для rs4680, rs740603 и rs4633 различие медиан статистически достоверно ($p < 0,05$). В отношении rs2097603 различие по генотипам статистически не доказано.

Для rs4680 и rs4633 оценка острой послеоперационной боли различается для всех трех генотипов, тогда как для rs740603 оценка болевого синдрома различается между генотипами GG и AA, GA и AA, различие оценки боли между GG и GA статистически недостоверно.

Был проведен анализ интенсивности острой послеоперационной боли в подгруппах пациентов, объединенных по 14 гаплотипам, описанным выше. Медианы, первый и третий квартили, а также максимальные значения оценки боли по ЧРШ были выше у гомозигот по мутантному аллелю по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю дикого типа, особенно по полиморфизму rs4680 в экзоне гена *COMT* (табл. 5).

В группах по генотипам оценивалась выраженность тревоги по опроснику HADS, где при этом выделяются 3 области значений: 0–7 баллов – норма, 8–10 баллов – субклинические признаки тревоги, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога. Результаты представлены на рис. 2.

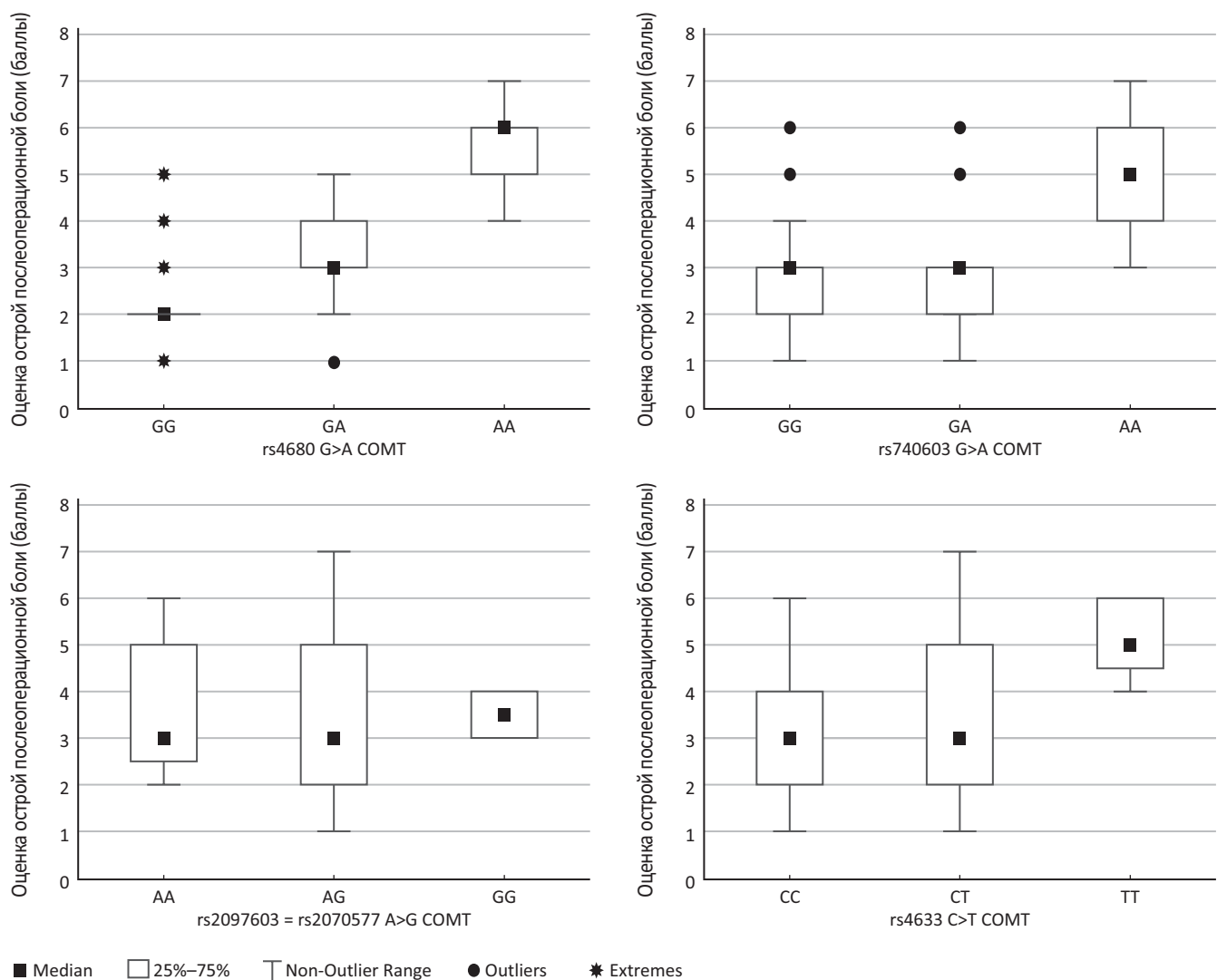


РИСУНОК 1

ВЫРАЖЕННОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПО ЧРШ (ЧИСЛОВОЙ РЕЙТИНГОВОЙ ШКАЛЕ) В ПОДГРУППАХ С УКАЗАННЫМИ ГЕНОТИПАМИ.

ТАБЛИЦА 4

Доля пациентов с определенным типом хирургического вмешательства среди носителей каждого гаплотипа RS4680-RS740603-RS2097603 гена *COMT*.

Гаплотип	Локализация					
	1	2	3	4	5	6
GG-GG-AA	0,50	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00
GG-GG-AG	0,50	0,21	0,00	0,14	0,00	0,14
GG-GA-AA	0,43	0,29	0,00	0,00	0,29	0,00
GG-GA-AG	0,41	0,14	0,10	0,17	0,10	0,07
GG-AA-AG	0,40	0,20	0,20	0,10	0,10	0,00
GA-GG-AA	0,00	0,40	0,00	0,00	0,60	0,00
GA-GG-AG	0,20	0,20	0,13	0,13	0,27	0,07
GA-GA-AA	0,00	0,20	0,40	0,20	0,20	0,00
GA-GA-AG	0,17	0,09	0,22	0,30	0,17	0,04
GA-AA-AG	0,17	0,11	0,28	0,28	0,17	0,00
AA-GG-AG	0,50	0,13	0,13	0,13	0,13	0,00
AA-GA-AA	0,50	0,25	0,00	0,00	0,25	0,00
AA-GA-AG	0,19	0,25	0,13	0,31	0,13	0,00
AA-AA-AG	0,13	0,17	0,09	0,30	0,17	0,13
Всего	0,28	0,17	0,14	0,21	0,16	0,05

ПРИМЕЧАНИЯ: коды локализации: 1 – мастэктомия; 2 – торакальные вмешательства; 3 – верхний этаж брюшной полости; 4 – нижний этаж брюшной полости; 5 – малый таз; 6 – кожа и мягкие ткани.

ТАБЛИЦА 5

Оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома по ЧРШ в зависимости от гаплотипа (RS4680-RS740603-RS2097603 гена *COMT*) пациентов.

Гаплотип	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ	MEDIAN	Q25	Q75	MIN	MAX
GG-GG-AA	4	2,00	2,00	2,50	2,00	3,00
GG-GG-AG	14	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00
GG-GA-AA	7	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00
GG-GA-AG	30	2,00	2,00	2,00	1,00	3,00
GG-AA-AG	10	4,00	4,00	5,00	4,00	5,00
GA-GG-AA	5	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
GA-GG-AG	15	3,00	2,00	3,00	2,00	3,00
GA-GA-AA	5	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
GA-GA-AG	23	3,00	3,00	3,00	1,00	3,00
GA-AA-AG	18	4,00	4,00	5,00	3,00	5,00
AA-GG-AG	8	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
AA-GA-AA	4	5,00	5,00	5,50	5,00	6,00
AA-GA-AG	17	5,00	5,00	6,00	5,00	6,00
AA-AA-AG	23	6,00	6,00	6,00	6,00	7,00

Интраоперационная доза фентанила и генотипы

Средние значения дозы фентанила не имели статистически значимого различия между группами пациентов с различными генотипами для всех 4 исследованных участков гена *COMT*.

Однако при исследовании средних дозировок фентанила в подгруппах пациентов с различными гаплотипами были получены статистически значимые различия (табл. 6), между некоторыми подгруппами с полным отсутствием и наличием мутации по полиморфизму rs4680 ($p < 0,05$). Гаплотипы AA-AA-AG, AA-GG-AG, GA-AA-AG характеризовались меньшим потреблением фентанила во время оперативного вмешательства.

Суточная послеоперационная доза морфина и гаплотипы

Носители мутантных аллелей показали тенденцию к различию в средних дозах морфина. Носителям гаплотипов AA-AA-AG, AA-GG-AG, AA-AA-AG требовалось большее количество морфина (табл. 7).

Ген *COMT*, кодирующий фермент КОМТ, локализован в 22 хромосоме (22q11.2), имеет 6 экзонов и 2 промотора [4]. Фермент КОМТ – ключевой модулятор эффектов дофамина, норадреналина и адреналина. Неоспорима важнейшая роль этих медиаторов в обеспечении когнитивных и эмоциональных процессов при переживании болевого ощущения. Дофаминовая и норадреналиновая системы значимо влияют на

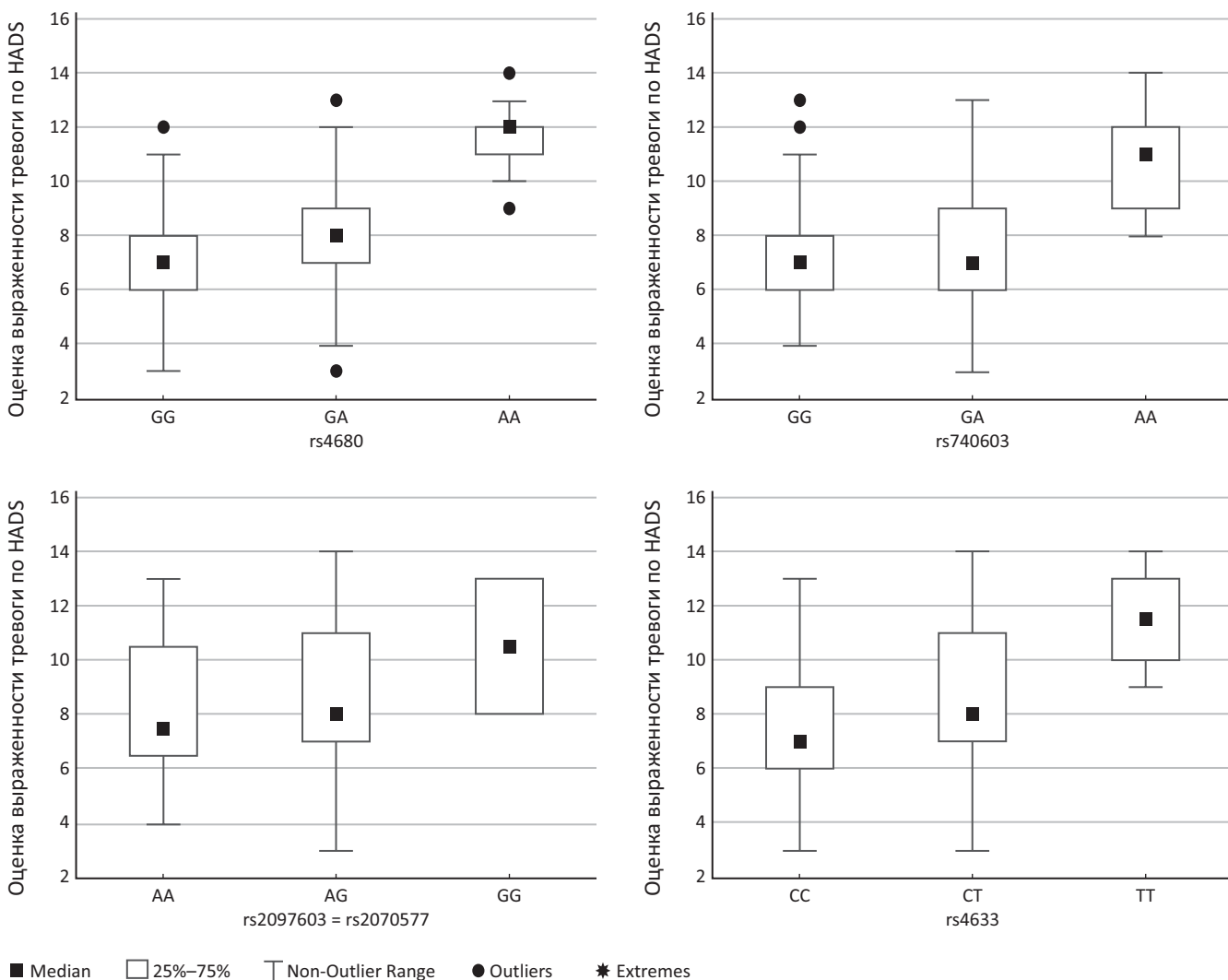


РИСУНОК 2

ВЫРАЖЕННОСТЬ ТРЕВОГИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА.

Оценки по шкале тревоги достоверно выше у гомозигот по аллелю А rs 4680 (10-14б), rs740603 (8-14б) и у гомозигот по аллелю Т rs 4633 (9-14 б).

ТАБЛИЦА 6

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДОЗИРОВКА ФЕНТАНИЛА (МКГ/МИН) В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГАПЛОТИПАМИ, СОСТАВЛЕННЫМИ ИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ УЧАСТКОВ (RS4680-RS740603-RS2097603) ГЕНА *COMT*.

N ГАПЛОТИПА	ГАПЛОТИП	N	MEDIAN (Q1–Q3)	MIN	MAX
1	GG-GA-AG	26	3,26 (2,11–3,70)	1,80	6,67
2	GA-GA-AG	20	2,36 (2,00–3,33)	1,33	3,89
3	AA-AA-AG	20	2,50 (1,67–3,33)	1,22	5,00
4	GA-AA-AG	13	2,31 (1,67–2,78)	1,25	3,33
5	AA-GA-AG	17	3,33 (2,31–3,57)	1,67	4,00
6	GA-GG-AG	12	2,55 (2,25–2,74)	1,33	4,44
7	GG-GG-AG	11	3,08 (2,40–3,33)	1,25	3,89
8	GG-AA-AG	7	2,50 (2,22–3,20)	1,82	3,89
9	AA-GG-AG	5	1,67 (1,67–3,33)	1,56	3,33
10	GG-GA-AA	5	2,22 (1,67–3,33)	1,43	3,33
11	GA-GG-AA	5	1,67 (1,67–3,00)	1,60	3,33
12	GA-GA-AA	5	1,88 (1,67–2,50)	1,43	5,71
13	GG-GG-AA	3	1,54 (1,11–3,33)	1,11	3,33
14	AA-GA-AA	4	2,17 (1,61–2,61)	1,11	3,00

ТАБЛИЦА 7

СУТОЧНАЯ ДОЗА МОРФИНА В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГАПЛОТИПАМИ, СОСТАВЛЕННЫМИ ИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ УЧАСТКОВ (RS4680-RS740603-RS2097603) ГЕНА *COMT*.

N ГАПЛОТИПА	ГАПЛОТИП	N	MEDIAN (Q1–Q3)	MIN	MAX
1	GG-GA-AG	29	45,00 (28,50–45,00)	16,00	45,00
2	GA-GA-AG	23	36,20 (36,20–45,00)	20,33	45,00
3	AA-AA-AG	22	45,00 (30,00–45,00)	15,50	53,89
4	GA-AA-AG	17	30,00 (23,56–45,00)	2,00	45,00
5	AA-GA-AG	16	32,25 (19,50–45,00)	15,00	45,00
6	GA-GG-AG	8	42,56 (29,64–45,00)	29,29	45,00
7	GG-GG-AG	13	30,00 (20,33–33,00)	15,00	45,00
8	GG-AA-AG	10	28,70 (17,00–45,00)	13,50	45,00
9	AA-GG-AG	8	45,00 (45,00–45,00)	30,00	45,00
10	GG-GA-AA	7	30,00 (2,00–30,00)	2,00	45,00
11	GA-GG-AA	5	45,00 (34,25–45,00)	20,33	45,00
12	GA-GA-AA	5	17,00 (16,33–30,00)	15,00	30,00
13	GG-GG-AA	4	25,85 (21,69–37,50)	21,69	45,00
14	AA-GA-AA	4	37,50 (30,00–45,00)	30,00	45,00

THE EFFECT OF POLYMORPHISM
OF CATHECHOL-O-METHYLTRANSFERASE
GENE ON EFFICIENCY
OF ANALGESIA IN CANCER PATIENTS

A.P. Spasova¹, I.V. Kurbatova²,
O.Y. Barysheva¹, G.P. Tikhova¹

¹Medical Institution of Petrozavodsk
State University, Petrozavodsk,
Russian Federation;

²Institute of Biology of the Karelian
Research Centre of the RAS,
Petrozavodsk, Russian Federation

Current research has shown, that one's mutations rs4680 in exon and rs740603 in intron leads to increase of evaluation of postoperative pain syndrome, emotional disorders and sighs of depression, if the mutant allele A is presented, whereas intraoperative doses of fentanyl are decreased comparing with those persons, who has allele G in the same location. Frequent haplotypes for single nucleotide substitutions in the COMT gene regions are described, relations between haplotypes and evaluation of postoperative pain syndrome, emotional disorders and sighs of depression have been shown.

Keywords:
pain diagnostic, pain treatment,
genotype, COMT, genetic analysis.

Contact:
Spasova A.P.; arina22@mail.ru

эффективность действия опиоидов [13]. Опубликованы исследования, в которых описана важная роль однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в модуляции индивидуальной чувствительности к боли [8].

Влияние генотипа

Наиболее изученным полиморфизмом в гене *COMT* является полиморфизм rs4680 в экзоне гена. Это миссенс-мутация в кодирующей области, которая приводит к замене Val158Met в аминокислотной последовательности белка. Met158 форма *COMT* имеет более низкую термостабильность и, следовательно, в 3–4 раза сниженную активность при 37° С по сравнению с формой Val158 [6].

J.K. Zubieta et al. показали, что люди с генетическим вариантом Val158Met *COMT* при введении 5% гипертонического раствора натрия хлорида по данным позитронно-эмиссионной томографии имеют более высокие сенсорные, эмоциональные оценки при восприятии боли и повышенную плотность μ -опиоидных рецепторов в мозге. У людей, гомозиготных по Val158, наблюдались противоположные эффекты. Было сделано заключение о том, что *COMT* влияет на восприятие боли человеком и может определять межиндивидуальные различия при болевом стимуле и других стрессовых факторах [18].

A. Mobascher et al. исследовали влияние Val158Met полиморфизма на уровень кислорода в крови (BOLD) в ответ на болезненный лазерный стимул, используя магнитно-резонансную визуализацию. Met158 аллель была связана с повышенным BOLD ответом на болевой раздражитель в передней части поясной извилины коры [14].

В исследованиях у пациентов после ортопедических, абдоминальных и кардиохирургических вмешательств rs4680A (Met) был связан с более высокими рейтингами послеоперационной боли [3, 10].

Существуют доказательства того, что некодирующие полиморфизмы (т.е. полиморфизмы, расположенные в зоне интронов (нетранслируемые области) влияют на активность фермента, по-видимому, воздействуя на экспрессию мРНК. Н. Kim и J. Ross установили, что однонуклеотидный полиморфизм в интроне 1 (rs740603) оказывает значимое влияние на оценку интенсивности послеоперационной боли [11, 15]. Возможно, что однонуклеотидный полиморфизм в области P2 промотора (rs2075507) также может влиять на активность кодируемого фермента, так как замена в промоторе более вероятно влияет на экспрессию гена, чем замена в интроне. В нашем исследовании однонуклеотидные полиморфизмы rs4680, а также rs740603, rs4633 оказывали влияние на интенсивность послеоперационного болевого синдрома, тогда как rs2097603 влияния не оказывал.

При изучении влияния полиморфизма Val158 Met (rs4680) на потребность в наркотических анальгетиках при острой боли исследователи получили противоречивые результаты [11, 12].

K. Candiotti показал, что генотип Val/Val *COMT* rs4680 связан с большим потреблением морфина в послеоперационном периоде по сравнению с Met/Met гомозиготами, перенесшими нефрэктомия [5]. J. Deng et al. обнаружили, что носители GA и AA генотипов по rs4680 требуют меньше фентанила через 48 часов после хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника, чем пациенты, имеющие GG генотип [7]. В нашем исследовании на выборке пациентов после обширных хирургических вмешательств по поводу онкологической патологии мы

не получили достоверных различий в потреблении морфина в послеоперационном периоде в зависимости от генотипа.

Гаплотипы

Влияние гаплотипов гена *COMT* более выражено, чем генотипа по отдельным однонуклеотидным полиморфизмам. L. Diatchenko и A. Nackey показали, что взаимное влияние полиморфизмов в гене *COMT* в большей степени модулируют активность фермента, чем отдельная точечная мутация [8]. F. Zhang в исследовании потребления фентанила после гастрэктомии не нашел существенных различий у пациентов с генотипами по однонуклеотидным полиморфизмам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 [17]. Тем не менее гаплотипы гена *COMT* по локусам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 оказывали значимое влияние на потребление фентанила с обезболивающей целью. Среди всех пациентов больные с гаплотипом А-С-С-Г по rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 потребляли больше всего фентанила в первые 48 часов после операции.

Наши данные продемонстрировали, что у пациентов – носителей гаплотипа АА-АА-АГ гена *COMT*, построенного из rs4680, rs740603, rs2075507, увеличена потребность в суточной дозировке морфина. Возможно, это объясняется более высокими уровнями тревоги у пациентов, что согласуется с исследованиями S. Georgea, который наблюдал более высокие оценки интенсивности боли при сочетании с высоким уровнем тревоги и катастрофизации боли [9].

В работе было оценено влияние гаплотипов на интраоперационное потребление фентанила. Средние значения не имели статистически значимого различия между группами пациентов с различны-

ми генотипами для всех 4 исследованных локусов гена *COMT*. Однако при исследовании средних дозировок фентанила в подгруппах пациентов с различными гаплотипами были получены статистически значимые различия, особенно при сочетании миссенс-мутации rs4680 и синонимичной мутации rs740603. Это можно объяснить тем, что снижение активности фермента КОМТ вызывает увеличение катехоламинов, которые содержатся в нисходящих адренергических антиноцицептивных структурах, снижая ноцицептивную стимуляцию [18].

Данные литературы и результаты нашего исследования несколько отличаются. Это может быть связано, во-первых, с разными популяциями больных (в частности, с разными критериями отбора пациентов для исследования, с разной этнической принадлежностью). Наличие связи между обсуждаемыми однонуклеотидными заменами и показателями интенсивности боли и особенностями применения наркотических анальгетиков имеет значение не столько для популяции в целом, сколько для конкретной категории пациентов. Во-вторых, имеется существенная разница между механизмами индукции экспериментальной боли и возникновения острой послеоперационной боли у онкологического пациента из-за глубокой перестройки в работе нейронов ЦНС, нарушения баланса между ноцицептивной и антиноцицептивной системами под влиянием опухоли [16].

Болевой синдром сопровождает онкологическое больного на всех этапах диагностики, лечения и особенно при прогрессировании заболевания, значимо влияя на качество жизни. Поэтому генетическое тестирование на потенциальные полиморфные маркеры «болевого генов» имеет значение для персонализированного лечения болевого синдрома.

Список литературы

1. Махарин О.А., Макляков Ю.С., Женило Ю.С. Фармакодинамический анализ влияния полиморфизма гена μ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии. Медич. вестник Юга России. 2014; 1: 65–70.
2. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов μ 1-опиоидного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. Анестезиология и реаниматология. 2015; 60 (3): 48–51.
3. Ahlers S., Elens L., Gulik L., Schaik R. The Val158Met polymorphism of the COMT gene is associated with increased pain sensitivity in morphine-treated patients under-

going a painful procedure after cardiac surgery. Br J Clin Pharmacol. 2012; 1506–1515.

4. Belfer I., Segall S. COMT Genetic Variants and Pain. Drugs of Today. 2011; 47 (6): 457–467.

5. Candiotti K., Yang Zh., Buric D., Arheart K. Catechol-O-Methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. Anesth. Analg. 2014; 119: 5: 1194–1200.

6. Chen J., Lipska B., Halim N. et al Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. Am J Hum Genet. 2004 Nov; 75 (5): 807–821.

7. Deng J., Wu X.Z., Li M. et al. Effects of COMT G472A genetic polymorphism on postoperative analgesia with fentanyl. *Chinese J Anesthesiol* 2011; 31(9): 1039–1041.
8. Diatchenko L., Slade D., Nackley A. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 1: 135–143.
9. Georgea S., Wallaceb M.R., Wrightc T.W. et al. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings *Pain.* 2008 May; 136 (1–2): 53–61.
10. Henker R.A., Lewis A., Dai F. et al. The associations between OPRM 1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid- induced sedation. *Biol Res Nurs* 2013; 15: 309–317.
11. Kim H., Lee H., Rowan J. et al. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Molecular Pain.* 2006, 2: 24: 1–9.
12. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A. et al. Combined Catechol-O-Methyltransferase and μ -Opioid Receptor Gene Polymorphisms Affect Morphine Postoperative Analgesia and Central Side Effects. *Anesth. Analg.* 2011; 112: 2: 448–453.
13. Mannisto P.T., Kaakkola S. Catechol- O- methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 593–628.
14. Mobascher A., Brinkmeyer J., Thiele H. et al. The val-158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. *Molecular Pain* 2010, 6: 32.
15. Ross J.R., Riley J., Taegtmeyer A.B. et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol- Omethyltransferase and multidrug resistance- 1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer* 2008; 112: 1390–403.
16. Schmidt B., Darryl T. Hamamoto D. et al. Mechanism of Cancer Pain. *Mol Interv.* 2010 Jun; 10 (3): 164–178.
17. Zhang F., Tong J., Hu J. et al. COMT gene haplotypes are closely associated with postoperative fentanyl dose in patients. *Anesth Analg* 2015; 120: 933–940.
18. Zubieta J.K., Heitzeg M.M., Smith Y.R. et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240–1243.

О.С. Давыдов

ГБУЗ города Москвы
«Научно-практический
психоневрологический центр
имени З.П. Соловьева
Департамента здравоохранения
г. Москвы», Москва, Россия

Контакты:
Давыдов Олег Сергеевич;
oleg35_69@mail.ru

Невропатическая боль (НБ) – боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, встречается часто как в популяции, так и на приеме у врача невролога в России. Новейшие метаанализы с более требовательным подходом подтверждают эффективность ряда препаратов для фармакотерапии НБ, таких как габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и amitриптилин, выделяя их в качестве первой линии терапии. Тем не менее, в реальной практике эффективность даже вышеперечисленных препаратов первой линии оставляет желать лучшего. В статье представлен обзор последних международных исследований по оценке эффективности и безопасности фармакотерапии НБ в реальной практике, сделан акцент на причинах неэффективности и даны рекомендации по повышению эффективности лекарственного лечения.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ. КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова:
невропатическая боль, фармакотерапия, габапентин.

Невропатическая боль (НБ) – боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы [74], несмотря на достижения последнего десятилетия в её изучении, остается сложной проблемой для практического здравоохранения. Связано это со множеством различных причин. Прежде всего, частота встречаемости этого вида боли как в популяции, так и на амбулаторном приеме у врачей самых разных специальностей достаточно высока. Согласно новейшим эпидемиологическим исследованиям, НБ в популяции разных стран мира встречается в среднем в 6–7% и варьирует от 3,3% до 17,9% [76]. В России, как было показано в пилотном скрининговом проекте, проходившем в Москве, распространенность этого вида боли в популяции составила 3,9% на момент опроса [4]. Известно, что больные с НБ достаточно часто обращаются за медицинской помощью. В нашей стране на амбулаторном приеме у невролога эти пациенты составляют в среднем около 18% от общего количества обратившихся [10]. Помимо неврологов, пациенты с НБ наблюдаются и у врачей других специальностей. По данным исследования «Меридиан», проведенного Российским обществом по изучению боли, пациенты с частным случаем НБ – радикулопатией – встречаются не только у неврологов, но и у ревматологов, терапевтов, хирургов и составляют от 3 до 8% амбулаторного приема врачей этих специальностей [11]. Другую сложность для практического врача представляет гетерогенность причин, приводящих к возникновению НБ, а также то, что зачастую боль не является ведущим синдромом в клинической картине заболевания. Так, если при сирингомиелии боль сопровождает заболевание в 75–90% случаях, то при сахарном диабете или рассеянном склерозе частота её возникновения гораздо реже – 25–45% и 13,6%–23% соответственно [68]. При этом на первый план могут выходить жалобы на двигательные или координаторные нарушения, а не на болевой синдром, что приводит к «гиподиагностике» НБ у таких больных [3].

На сегодняшний день общепризнано, что залогом успешной терапии является степень профессионализма в диагностике НБ. Ключевое звено в диагностике НБ – индивидуализация оценки качественных характеристик боли, понимание причин и механизмов их развития. Неврологическое обследование пациентов с подозрением на НБ должно включать в себя количественную и качественную оценки двигательных, сенсорных и вегетативных феноменов с целью идентификации всех признаков неврологической дисфункции. Четкое выделение возможных типов негативных (например, выпадение чувствительности) и позитивных (например, парестезии) симптомов и признаков

составляет основу диагностики НБ. К сожалению, следует отметить, что в рамках первичного звена медицинской помощи при ограниченном времени на осмотр больного проведение детального обследования пациента с болью неспециалистом зачастую затруднительно [1, 3, 7, 16, 27].

Дополнительную сложность представляет часто встречающаяся многокомпонентность болевого синдрома, патофизиология которого обусловлена не только невропатическим компонентом. В развитии и поддержании хронической боли могут принимать участие различные по клинической значимости ноцицептивный, психогенный, дисфункциональный и социогенный компоненты. Исход консервативного или хирургического лечения НБ во многом зависит от отношения больного к боли, характера её переживания, воздействия на профессиональные возможности, социальный и семейный статус [12]. Фармакотерапия является важным, но не единственным методом лечения НБ, необходим комплексный, мультимодальный подход [12, 16, 27].

Фармакотерапия НБ сегодня предполагает, на первый взгляд, широкий выбор лекарственных средств. За последние годы было опубликовано несколько метаанализов и систематических обзоров, направленных на оценку эффективности и безопасности препаратов, применяемых для лечения НБ. На их основе было создано внушительное количество авторитетных международных и национальных рекомендаций, в том числе российских, по лечению этого типа боли [7, 16, 27].

В то же время выбор российских врачей не всегда основан на рекомендациях, базирующихся на доказательной медицине. Например, в 2012 г. Российское общество по изучению боли провело опрос врачей, посещавших образовательные мероприятия общества. Оказалось, что только 25% врачей при назначении терапии опираются на международные или российские рекомендации по лечению НБ. Более того, больше трети опрошенных (38%) продолжает использовать для лечения НБ витамины группы В, сосудистые и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие в лучшем случае ограниченными доказательствами эффективности. К сожалению, использование таких препаратов не способствует формированию адекватного эффективного паттерна фармакотерапии НБ в практике российского здравоохранения [12].

С точки зрения доказательной медицины наибольший интерес представляет последний систематический обзор и метаанализ клинических исследований препаратов для лечения НБ у взрослых, опубликованный группой ведущих международных

экспертов [30]. Было проанализировано 229 исследований различных препаратов для лечения НБ за 50 лет. Все исследования были сгруппированы по уровням доказательности, а препараты отнесены к той или иной линии терапии в зависимости от доказанной эффективности и степени безопасности. Оценка качества исследований и доказательности проводилась с использованием системы оценки качества и уровня доказательности рекомендаций – GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) и Оксфордской шкалы оценки качества исследований (табл. 1).

В представленном систематическом обзоре к препаратам первой линии терапии НБ относятся: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и трициклические антидепрессанты. Пластыри с 8% капсаицином и лидокаином, сильные опиоиды и трамадол, а также ботулинический токсин типа А отнесены ко второй и третьей линии терапии [30]. Теоретически представленная линейка лекарственных средств способна обеспечить рациональный выбор эффективной фармакотерапии врачом в любой, даже самой сложной клинической ситуации. Однако на практике данное положение не всегда верно, что подтверждается большим количеством работ, изучавших реальную клиническую практику назначений препаратов для лечения НБ в разных странах мира [42, 58, 69, 77]. Как оказалось, фармакотерапия НБ за рамками правильно спланированных клинических исследований не всегда является успешной. В ряде исследований, проходивших в США и Канаде, проводился ретроспективный анализ практики лекарственных назначений у пациентов с НБ различной этиологии. Основную долю назначений врачей составили препараты, указанные в Международных рекомендациях как препараты первой и второй линии терапии НБ: антиконвульсанты, антидепрессанты, опиодные анальгетики, пластыри с капсаицином и лидокаином. Однако длительная (от 6 месяцев до 1 года) моно- и комбинированная терапия этими средствами позволяла добиться успеха (30% снижение интенсивности боли) по разным данным только у 18–30% больных. Анализ приверженности к терапии показал, что в течение первых 3 месяцев лечения у половины пациентов с НБ первоначально назначенный препарат отменяется, заменяется другим или к лечению добавляется дополнительно ещё одно лекарственное средство. Через год от начала терапии, согласно различным данным, только 18,9–27,7% больных продолжают получать изначально рекомендованное лечение, а 52–66% пациентов не получают никакой фармакотерапии [42, 58, 69, 77].

В ряде исследований, проанализировавших паттерны назначений у нескольких тысяч боль-

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

Таблица 1

Препараты и классы препаратов для лечения НБ в зависимости от уровня доказательности по классификации GRADE ([30], с изменениями).

Препарат	Режим дозирования	Рекомендации	Возможные нежелательные явления (НЯ)	Примечания
Высокий уровень доказательности				
ГАБАПЕНТИН	1200–3600 мг, поделенные на 3 приема в сутки	Первая линия терапии	Головокружение, сонливость, отеки, астения	Более медленное титрование дозы обеспечивает лучшую переносимость
ГАБАПЕНТИН замедленного высвобождения или ГАБАПЕНТИН ЭНАКАБРИЛ	1200–3600 мг, поделенные на 2 приема в сутки	Первая линия терапии	Сходны с габапентином	Препарат не зарегистрирован в России
ПРЕГАБАЛИН	300–600 мг, поделенные на 2–3 приема в сутки	Первая линия терапии	Головокружение, сонливость, отеки, повышение веса	Риск злоупотребления и зависимости, особые требования к выписке
ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА (ИОЗСН) – дулоксетин, венлафаксин	60–120 мг 1 раз в сутки 150–225 мг 1 раз в сутки (для формы с замедленным высвобождением)	Первая линия терапии	Тошнота, головная боль, сухость во рту, сонливость, запор, инсомния	Венлафаксин не зарегистрирован для лечения НБ в России
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ антидепрессанты (ТЦА)	25–150 мг, поделенные на 1–2 приема в сутки	Первая линия терапии	Антихолинергические побочные эффекты, седативное действие, риск возникновения синдрома падений	С осторожностью у пожилых старше 65 лет по причине НЯ. Риск внезапной сердечно-сосудистой смерти у пожилых при приеме 100 мг в сутки и более.
Умеренный уровень доказательности				
КАПСАИЦИН 8%, пластырь	1–4 пластыря на болезненную область на 30–60 мин каждые 3 месяца	Вторая линия терапии (периферическая НБ)	Отсутствие системных побочных эффектов со стороны ЦНС	Длительное многократное применение и его эффекты не до конца изучены
Лидокаин, пластырь	1–3 пластыря на болезненную область 1 раз в день до 12 часов	Вторая линия терапии (периферическая НБ)	Эритема и сыпь. Отсутствие системных побочных эффектов со стороны ЦНС	При постгерпетической невралгии (ПГН) можно применять в качестве первой линии
Трамадол	200–400 мг, поделенные на 2–3 раза в сутки	Вторая линия терапии	Головокружение, сонливость, сухость во рту, тошнота, запор	Риск злоупотребления и зависимости, особые требования к выписке
Ботулинический токсин типа А (подкожно)	50–200 единиц на болезненную область каждые 3 месяца	Третья линия терапии, только специалист (периферическая НБ)	Хорошая переносимость	Препарат не зарегистрирован для лечения НБ в России
Сильные опиоиды	Индивидуальная титрация дозы	Третья линия терапии	Когнитивные нарушения, изменения со стороны эндокринной и иммунной систем	Риск зависимости, юридические аспекты выписки

ных с НБ в Германии, Нидерландах, США, особое внимание уделялось режиму дозирования препаратов, наиболее часто назначаемых в реальной практике, таких как дулоксетин, прегабалин, габапентин [36, 37, 77]. Дулоксетин в рекомендованной терапевтической дозе от 60 мг/сут, эффективность которой доказана клиническими исследованиями, получали только 60–63% больных. У габапентина и прегабалина разрыв между рекомендованными и назначаемыми дозами был ещё больше. Прегабалин в среднетерапевтической дозе 300 мг/сут и выше получали, по разным данным, 22–27% пациентов. Только у 6,5–14% пациентов, получавших габапентин, препарат назначался в дозе выше 1200 мг/сут. В то же время терапевтический диапазон доз габапентина, указанный как в инструкции, так и в рекомендациях, базирующихся на клинических исследованиях, составляет 1200–3600 мг/сут. В Германии проанализировали амбулаторные назначения и режимы дозирования препаратов (дулоксетин, габапентин, прегабалин) у 2 575 больных с НБ. Оказалось, что дулоксетин, традиционно рекомендуемый врачами в дозах близких к терапевтическим (60 мг/сут), показал в среднем большую анальгетическую эффективность, чем габапентин и прегабалин, которые применяются в практике лечения указанной популяции больных в низких, субтерапевтических дозировках [36].

Авторы всех без исключения исследований отмечают, что более выраженный болевой синдром, связанный как с неоптимальным дозированием, так и с отменой фармакотерапии, достоверно чаще приводил к ухудшению состояния здоровья в целом, сопровождался нарушениям сна и выраженными тревожно-депрессивными расстройствами [36, 69, 77].

Большинство авторов описанных исследований и публикаций связывают полученную на практике низкую эффективность фармакотерапии у пациентов, страдающих НБ, с недостаточными дозами препаратов, что в свою очередь приводит к неэффективности и последующей отмене лечения. Вероятно, также не последнюю роль играет и высокая частота побочных эффектов, обусловленная слишком быстрой титрацией дозы указанных препаратов на старте терапии и приводящая врача к опасению повышать дозу. Приверженность пациентов к терапии может быть обусловлена как неоптимальным дозированием (на старте и в процессе терапии), так и выраженными побочными эффектами, как присущими препарату, так и вследствие неоптимального дозирования [36, 37, 42, 77].

На практике, помимо описанных выше причин, существует ряд других факторов, делающих в некоторых случаях применение этих средств невозможным.

Из препаратов с умеренным уровнем доказательности (вторая и третья линии терапии), упомянутых в систематическом обзоре (табл. 1), не представляется возможным выделить ни одно лекарственное средство, которое могло бы быть рекомендовано в России к широкому, без ограничений применению в реальной практике для лечения НБ любой этиологии. Сильные опиоиды и трамадол ограничены юридическими аспектами выписки, а также риском злоупотребления и возникновения зависимости [2]. Ботулинический токсин типа А пока не имеет весомых доказательств эффективности при НБ, а его применение требует специальной подготовки врача [30]. Пластырь с лидокаином зарегистрирован только для лечения «НБ, ассоциированной с ранее перенесенной герпетической инфекцией, постгерпетической невралгии (ПГН)», где в основном имеется доказательная база [2, 30]. Аналогичная ситуация с пластырем, содержащим высококонцентрированный капсаицин. Его наклеивание требует специальных условий и навыков, а доказательства эффективности ограничены в основном ПГН и ВИЧ-ассоциированной невропатией [30]. Карбамазепин в силу недостаточных доказательств эффективности при других видах НБ рассматривается только как препарат первой линии терапии при тригеминальной невралгии (ТГН) [30].

Габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и трициклические антидепрессанты (ТЦА) относятся к первой линии терапии НБ. Они имеют свои особенности назначения, что нередко затрудняет их широкое использование.

Применение amitриптилина должно учитывать спектр характерных антихолинергических и кардиальных побочных эффектов и противопоказаний и должно быть ограничено у больных старше 65 лет по этой же причине [38]. Кроме того, последний пересмотр доказательств эффективности в рамках обобщенного метаанализа клинических исследований препарата привел к неутешительным выводам о том, что, «несмотря на широкое использование amitриптилина, не существует ни одного клинического исследования высокого качества, подтверждающего его эффективность, что в реальной практике обернется действенностью лекарственного средства только у очень ограниченного числа больных» [56]. Недостаточно надежных доказательств эффективности при НБ и для другого ТЦА – нортриптилина [25].

Препарат из группы ИОЗСН – венлафаксин – зарегистрирован в России только для лечения депрессии [2]. Наличие официального показания очень важно с точки зрения юридической защищенности врача. Дулоксетин, антидепрессант из этой же группы, имеет довольно обширный спектр

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

показаний при хронической скелетно-мышечной боли (хронический болевой синдром, обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава), однако при НБ зарегистрирован только для лечения болевой диабетической полиневропатии (ДПН). Кроме того, его применение также ограничено в группе больных с неконтролируемой артериальной гипертензией, глаукомой и т.д. [2].

Прегабалин, согласно приказу МЗ РФ от 10.09.2015 г. № 634н, подлежит предметно-количественному учету, что зачастую ограничивает возможности специалистов использовать препарат. Кроме того, как указано в официально одобренной инструкции, его назначение требует мониторинга на предмет злоупотребления и зависимости [2, 9].

Таким образом, на сегодняшний день единственной реальной альтернативой для широкого применения при НБ является габапентин. Во-первых, препарат зарегистрирован для лечения всех типов невропатической боли у взрослых. Во-вторых, за счет отсутствия индукции микросомальных ферментов печени у препарата отмечается низкий риск лекарственных взаимодействий и его можно применять в комбинации с другими лекарствами. В-третьих, в число противопоказаний к применению препарата входит только гиперчувствительность и возрастные ограничения. И, наконец, препарат, имеющий в России достаточное количество аналогов, отпускается по обычному рецепту формы 107-1/у, и оба эти факта обеспечивают большую доступность габапентина для нуждающихся в нем больных [2].

За время, прошедшее с момента появления габапентина на российском фармацевтическом рынке, получены новые данные как о механизмах его действия при НБ, так и эффективности при различных заболеваниях/состояниях, сопровождающихся НБ. Сегодня доказано, что препарат действует не только на периферические механизмы – нейроны ганглия заднего корешка, но и на центральную нервную систему (на спинальном и супраспинальном уровнях). Основой анальгетического действия габапентина является блокада кальциевых каналов через изоформу 1 альфа-2-дельта субъединицы этих каналов (существуют и другие изоформы этих каналов, на которые габапентин не действует). Данная точка приложения препарата сегодня не вызывает сомнений, так как в генетическом эксперименте было показано, что замещение альфа-2-дельта-1 белка на мутантный белок приводит к полной потере анальгетического эффекта габапентина [15, 48].

Действие габапентина связывают с рядом механизмов. Прежде всего, он ингибирует антероградный аксональный транспорт альфа-2-дельта-1 белка из спинномозгового ганглия к окончанию первичного афферента заднего рога и нормализует уровень этого белка. Нормализация альфа-2-дельта-1 белка приводит к снижению плотности кальциевых каналов на мембране клеток (мембранный транспорт), что, в свою очередь, ограничивает выброс глутамата, кокальцигенина и субстанции Р – основных возбуждающих медиаторов, задействованных в патогенезе НБ. ГБП не только подавляет выброс субстанции Р, но и снижает вызванную этим медиатором активацию ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) – важного медиатора синтеза цитокинов. То есть габапентин регулирует передачу болевых импульсов, вызванных воспалением, как в нейрональных, так и глиальных клетках, что позволяет предположить его эффективность не только при НБ, но и при боли, обусловленной воспалением. Данный факт, вероятно, имеет клиническую значимость в случае применения габапентина при радикулопатии, боль при которой нередко сочетает в себе невропатический и ноцицептивный компоненты. Последний, как полагают, связан воздействием воспалительных (ноцицептивных) факторов на *nervi nervorum* пораженного корешка [15, 48, 62].

Другим механизмом, через который реализуется обезболивающее действие габапентина, является ингибирование NMDA-рецепторов. NMDA-рецепторы – ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат. Эти рецепторы играют одну из ключевых ролей в развитии и поддержании хронической боли. Ингибирование NMDA-рецепторов габапентином было продемонстрировано как в прямом эксперименте на животных, так и в клиническом исследовании, когда назначение низких доз антагониста NMDA-рецепторов кетамина одновременно с габапентином вызывало усиление анальгезии [15, 48, 62].

Габапентин взаимодействует также с кальмодулин-киназой II (CaMKII), ферментом, отвечающим за ноцицептивную нейропластичность и появление центральной сенситизации – двух основных механизмов поддержания хронической боли. Было показано на животной модели НБ (длительное наложение лигатуры на нерв), что габапентин вызывает снижение экспрессии и нарушение фосфорилирования кальмодулин-киназы II в спинном мозге [62].

Совсем недавно открыто супраспинальное действие габапентина, обусловленное его действием на процессы ГАМК-опосредованной нейропластичности. Было продемонстрировано, что габапентин селективно снижает пресинаптический выброс ГАМК

в голубом пятне (*locus coeruleus*), что в свою очередь способствует выбросу норадреналина. Выброс норадреналина приводит к активации альфа-2 адренорецепторов и усилению нисходящих ингибирующих влияний на нейроны спинного мозга [79].

В свете последних данных стало известно, что анальгетическое действие габапентина реализуется не только путем его влияния на процессы синаптической пластичности в заднем роге спинного мозга, но и посредством активации нисходящих ингибирующих влияний, механизма, через который реализуется анальгетическое действие антидепрессантов, таких как amitриптилин, дулоксетин и венлафаксин [1, 48].

С точки зрения клинической эффективности габапентин достаточно масштабно исследован при различных заболеваниях/состояниях, сопровождающихся НБ. Исследования проводились как при таких «классических» для возникновения НБ заболеваниях – ДПН и ПГН, так и при тригеминальной невралгии (ТГН), НБ вызванной онкологическим заболеванием и его лечением, НБ после спинальной травмы. Особый интерес, в силу большого количества обращающихся за медицинской помощью пациентов, и ограниченное число препаратов с доказанной эффективностью представляют исследования габапентина при радикулопатии/боли в спине с невропатическим компонентом.

Имеется обширный пул клинических исследований габапентина при ДПН. В ряде более ранних рандомизированных контролируемых исследований длительностью 6–12 недель была доказана эффективность препарата в дозах 900–1800–3600 мг/сут с использованием плацебо в качестве сравнения. Помимо снижения интенсивности боли, применение препарата значимо улучшало такой показатель, как качество жизни [17, 24, 39, 57]. В одном исследовании габапентин продемонстрировал положительное влияние на состояние кардиальной вегетативной функции, которая характерна для больных с ДПН [29]. Помимо плацебо-контролируемых, проводился также ряд сравнительных исследований габапентина при этой патологии. В качестве препарата сравнения наиболее часто использовали amitриптилин. В одном исследовании было показано превосходство габапентина (1800–2400 мг/сут) над amitриптилином (30–90 мг/сут), во всех остальных исследованиях препараты были одинаково эффективны, но при этом переносимость габапентина была лучшей [24, 39, 57, 71]. Преимущество габапентина над amitриптилином более отчетливо продемонстрировано у пожилых пациентов [38], а при ДПН показана сравнимая эффективность габапентина и комбинации трамадол/ацетаминофен [47].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании при ПГН была доказана эффективность и безопасность габапентина (1800–3600 мг/сут) в отношении снижения интенсивности боли, улучшения нарушенного из-за боли сна, настроения, качества жизни [64, 67]. Еще в одном исследовании при ПГН показано, что доза габапентина 600 мг/сут также является эффективной [41]. В сравнительных исследованиях была продемонстрирована одинаковая эффективность нортриптилина и габапентина при лучшей переносимости последнего [21]. Другое сравнение габапентина (1800 мг/сут) при ПГН – с ТЦА дезипрамином (100 мг/сут) – показало большую эффективность и меньшую стоимость лечения дезипрамином [59]. При ПГН также было продемонстрировано, что добавление габапентина к терапии опиоидными анальгетиками позволяло либо значительно снизить дозу, либо вообще отменить эти препараты [54].

При ТГН была доказана эффективность и безопасность габапентина у пациентов с идиопатической формой заболевания, рефрактерных к терапии карбамазепином [61,80]. Ретроспективный анализ 194 случаев показал, что лечение габапентином в дозе до 2400 мг приводило к значительному облегчению боли у пациентов, рефрактерных как к фармакотерапии целым рядом препаратов, так и к хирургическому лечению [22].

При онкологической боли габапентин (300–2400 мг/сут) доказал свою эффективность и безопасность как у пациентов с болью, вызванной применением химиотерапии (таксановая невропатия), так и у пациентов с НБ вследствие основного заболевания [20]. Представляет интерес совместное применение габапентина и опиоидных анальгетиков в исследовании у пациентов с онкологической НБ. Данная комбинация обеспечивала более выраженный анальгетический эффект по сравнению с монотерапией опиоидами. При этом меньшее число побочных эффектов отмечалось именно на комбинированной терапии [45]. В прямом сравнительном исследовании габапентина, прегабалина, amitриптилина и плацебо у 120 пациентов с НБ онкологической природы, габапентин в равной степени с другими указанными препаратами эффективно купировал боль, что достоверно отличало группы активной терапии от плацебо [55].

В трех небольших рандомизированных исследованиях длительностью 4–12 недель была показана эффективность габапентина в дозах 1800–3600 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с НБ вследствие спинальной травмы [14, 50, 72]. Метаанализ, выполненный позднее на базе этих ис-

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

следований, подтвердил не только эффективность и безопасность препарата для лечения боли при этой патологии, но и его действенность в отношении связанных с болью депрессии, тревоги и нарушений сна [53].

Опубликовано также несколько исследований, подтверждающих эффективность и безопасность габапентина (1800–2400 мг/сут) при фантомной боли, комплексном регионарном болевом синдроме (КРБС), ВИЧ-ассоциированной НБ, боли при синдроме Гийена-Барре и синдроме запястного канала [13, 19, 31, 40, 60, 75].

Ряд исследований изучал эффективность габапентина при различных заболеваниях/состояниях, сопровождавшихся НБ. Так М. Serpell и соавт. изучали эффективность габапентина при ДПН, ПГН, ТГН, хронической радикулопатии и других состояниях в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 8 недель. Габапентин в дозах 900–1800–2400 мг/сут эффективно купировал боль, начиная с первой недели терапии, а также значительно улучшал качество жизни к концу курса лечения [70].

В российском исследовании габапентина (использовался препарат Тебантин производства компании «Гедеон Рихтер») при НБ различной этиологии принимали участие пациенты с ПГН, ТГН, посттравматической невралгией, болевыми и сенсорными полиневропатиями. Обезболивающий эффект Тебантина (1200–1500 мг/сут) проявлялся к концу первой недели терапии и сохранялся до конца лечения [8].

Международными экспертами, авторами мета-анализов и систематических обзоров, признано, что при радикулярных болях результаты исследований эффективности различных антиконвульсантов противоречивы. Карбамазепин, окскарбазепин и топирамат не оказались более эффективны, чем плацебо при хронической радикулопатии [46, 63, 81]. Прегабалин в одном исследовании при шейной радикулопатии приводил к облегчению боли к 8-й неделе терапии [51]. Этот же препарат в другом рандомизированном контролируемом исследовании при хронической пояснично-крестцовой радикулопатии не отличался по эффективности от плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в конечной точке исследования [18].

Для габапентина опубликовано несколько исследований эффективности при радикулопатии с положительным результатом. В высокодоказательном исследовании, проведенном М. Serpell и соавт., было включено 27% больных с радикулопатией, а терапия габапентином показала свою эф-

фективность в сравнении с плацебо [70]. Ряд исследований препарата в дозах (1200–3600 мг/сут) при хронической пояснично-крестцовой радикулопатии вследствие грыжи диска или спинального стеноза доказал, что габапентин, назначаемый на срок 12–16 недель, эффективно купирует боль. Помимо анальгетического действия, препарат уменьшал выраженность депрессии и нарушений сна, улучшал качество жизни [44, 65, 66, 78].

В российском шестинедельном исследовании у пациентов с хронической пояснично-крестцовой радикулопатией применение габапентина (Тебантина) в дозе 1800 мг приводило к достоверному облегчению боли к началу 3-ей недели терапии, а эффект сохранялся до конца исследования. Помимо обезболивания, лечение препаратом приводило также к улучшению качества жизни, уменьшению выраженности депрессии. Клиническая и практическая значимость данного исследования заключается ещё и в том, что были выявлены предикторы эффективности Тебантина. Препарат был достоверно более эффективен у пациентов со стреляющими жгучими болями, при наличии аллодинии, парестезий и онемения, а также у пациентов с положительным симптомом Ласега [5].

В другом российском исследовании препарат Тебантин, назначаемый в дозе до 3600 мг/сут, через 8 недель терапии значительно, по сравнению с начальным уровнем, уменьшал интенсивность боли при хронической радикулопатии и приводил к увеличению нарушенного вследствие заболевания объема движений [6].

Представляют интерес сравнительные исследования габапентина. Проводилось двойное слепое сравнительное исследование эффективности перорального габапентина и кортикостероидов, применяемых эпидурально при хронической радикулопатии. Больные были рандомизированы в группы, получавшие габапентин и фиктивную эпидуральную инъекцию или плацебо габапентина и эпидуральную инъекцию кортикостероида. Оба метода лечения к концу исследования приводили к одинаковому уровню облегчения боли, отличавшему их от плацебо [23].

Проводилось также сравнение эффективности габапентина и прегабалина у больных после дискэктомии на поясничном уровне. К концу 6 и 12 месяцев наблюдения оба препарата одинаково значительно уменьшали интенсивность боли и улучшали нарушенные функции (шкала Освестри) по сравнению с исходным уровнем [26].

С точки зрения доступности препаратов для пациентов, представляет интерес также рандомизи-

THE NEUROPATHIC PAIN. HOW
TO INCREASE THE EFFECTIVENESS
OF PHARMACOTHERAPY IN REAL
PRACTICE

O.S. Davydov

«The scientific practical
psychoneurological center
of the Department of health
of Moscow»

Neuropathic pain (NeP) – pain caused by disease or damage of the somatosensory nervous system, is common in the population, and is frequent in outpatient neurology practice in Russia. Recent meta-analyzes with more demanding approach confirm the effectiveness of a number of drugs for pharmacotherapy of NeP, such as gabapentin, pregabalin, duloxetine, venlafaxine, and amitriptyline, marking them as the first-line therapy. However, in real-world practice, the efficiency even above the first-line drugs is poor. The article presents an overview of recent international studies to assess the efficacy and safety of NeP pharmacotherapy in real-world practice, it focuses on the causes of inefficiencies and gives recommendations to improve the effectiveness of drug treatment.

Keywords:

Neuropathic pain, pharmacotherapy, gabapentin.

Contact:

*Davydov O.S.;
oleg35_69@mail.ru*

рованное двойное слепое сравнительное клиническое исследование эффективности оригинального габапентина и его дженерика, выполненное у пациентов с невропатическим компонентом при болях в спине. Достоверно значимое снижение интенсивности боли было получено при применении обоих препаратов, профиль побочных эффектов был сходным как у оригинального препарата, так и у его дженерика; при этом стоимость воспроизведенного габапентина в 4,67 раз ниже в валюте той страны, где проводилось исследование [43].

Известно, что габапентин не является индуктором микросомальных ферментов печени, что означает низкий риск лекарственных взаимодействий и возможность его использования в комбинации с другими лекарственными средствами. Проводились доказательные исследования следующих комбинаций различных препаратов с габапентином при НБ: габапентин/морфин при ПГН, габапентин/оксикодон при ДПН, габапентин/нортриптилин при ПГН и ДПН, габапентин/ропивакаин (блокады в триггерные точки) при ТГН и габапентин/амитриптилин при радикулопатии. Указанные комбинации эффективнее облегчали боль, чем монотерапия, при этом дозы препаратов в комбинациях были ниже, а частота и выраженность побочных эффектов такой же, как при монотерапии [28, 33–35, 49]. Не было показано различий в эффективности комбинации габапентин/дулоксетин и дулоксетин в виде монотерапии при ДПН [73]. Выбирая безопасные комбинации с габапентином, следует принимать во внимание возможное усиление побочных эффектов со стороны ЦНС при совместном использовании с морфином и ослабление действия оксикодона [32].

Из аспектов безопасности применения габапентина следует выделить связанные с центральным действием препарата головокружение, сонливость и возникающую реже атаксию, в ряде случаев приводящие даже к отмене терапии [32]. Врачебная практика показывает, что наиболее действенным методом преодоления этих побочных эффектов является более медленное, чем описано в инструкции от производителя, титрование дозы препарата. В любом случае пациентов необходимо предупреждать о возможности развития головокружения, атаксии и сонливости с целью профилактики синдрома падений и для соблюдения мер безопасности при управлении транспортными средствами. При приеме габапентина нередко могут появляться периферические отеки, механизм возникновения которых не до конца ясен. Известно, что пожилые пациенты менее подвержены развитию данного побочного эффекта, тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат больным с сердечной недостаточностью класса III и IV по классификации NYHA. Габапентин выводится в основном почками, вследствие чего требуется более осторожное (в низких дозах) назначение препарата больным с нарушением почечной функции. Препарат следует отменять постепенно, во избежание возникновения синдрома отмены. Следует также тщательно мониторировать пациентов на предмет наличия у них в анамнезе злоупотребления и зависимости, т.к. имеются единичные спонтанные сообщения о злоупотреблении, в основном у лиц, уже злоупотребляющих различными лекарственными веществами. В то же время габапентин, в отличие от прегабалина, не входит в список контролируемых в США субстанций [32, 52].

Эффективное лечение НБ в реальной практике является сложной задачей, которая требует от врача специальных знаний и навыков. Прежде всего индивидуализированная и всесторонняя оценка качественных характеристик болевого синдрома позволяет более точно понять

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

как причину, так и патофизиологические механизмы болевого синдрома, развития и поддержания, являющиеся потенциальной мишенью для фармакотерапии. Перед началом лечения следует совместно с пациентом определить наиболее реалистичные цели, например, уменьшение интенсивности боли наполовину через 1 месяц интенсивной терапии. Известно, что даже при правильно подобранной программе лечения редко удается добиться полного устранения болевого синдрома. Немаловажное значение имеет выбор лекарственного средства, который должен учитывать различные моменты. Это доступность препарата в аптеке, его доказанная (в рамках клинических исследований) эффективность, потенциальная возможность возникновения побочных эффектов, как в начале терапии, так и отдаленных, а также риск лекарственных взаимодействий. Помимо вышеперечисленного, следует обращать внимание на дополнительное положительное действие препарата. Например, улучшение нарушенного сна, выраженности депрессии и тревоги. На старте фармакотерапии принципиально важным является плавное, постепенное титрование выбранного препарата до доказано эффективной дозы при

минимальных побочных эффектах. В случаях плохой переносимости фармакотерапии добиться действенной дозировки препарата без тесного контакта с больным или его родственниками бывает достаточно сложно. Лечение НБ – длительный процесс, требующий регулярного врачебного контроля и выполнения пациентом назначений. Целесообразно регулярно опрашивать больных о соблюдении ими назначенной схемы лечения и его переносимости, оценивать эффективность и необходимость продолжения фармакотерапии.

Как уже было сказано выше, фармакотерапия является важным, но не единственным методом лечения НБ, необходим комплексный, мультимодальный подход. Имеют значения такие аспекты, как гигиена сна, наличие у пациента достаточной физической активности. Необходимо обучать больных методам аутогенной тренировки, к курсу лечения целесообразно подключать когнитивно-поведенческую терапию, физиотерапию. Таким образом, для того чтобы повысить эффективность фармакотерапии в реальной практике, требуется индивидуализированный и комплексный подход к больному

Список литературы

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011: 30–39; 90–92.
2. Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, информация от 20.07.2016.
3. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль. М.: Боргес, 2007: 32–56.
4. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология невропатической боли. Боль. 2007; 4(17): 12–16.
5. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Хроническая радикулопатия: новые возможности терапии. Русск. мед. журн. – Спец. выпуск «Болевой синдром». М., 2010; 18: 15–19.
6. Левин О.С., Мосейкин И.А. Эффективность габапентина при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Журн. неврол. и психиатр. 2009; 12: 60–65.
7. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008.
8. Павленко С.С., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Сорогина Л.Д. Исследование эффективности габапентина (тебантина) при лечении различных видов невропатической боли. Боль. 2007; 1 (14): 37–40.
9. Приказ от 10 сентября 2015 г. № 634н «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации», вступивший в силу 1.10.2015 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9081-prikaz-ot-10-sentyabrya->
10. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. Боль. 2008; 3 (20): 24–32.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыроегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Росс. журн. боли. 2012; 3 (36–37): 10–14.
12. Яхно Н.Н., Давыдов О.С. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. В кн: «Болезни мозга – Медицинские и социальные аспекты». Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2016; 605–627.
13. Abbass K. Efficacy of gabapentin for treatment of adults with phantom limb pain. Ann Pharmacother. 2012 Dec; 46(12): 1707–1711.
14. Ahn S.H., Park H.W., Lee B.S., et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal

- cord injury and different durations of symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Feb 15; 28 (4): 341–346.
15. Alles S.R., Smith P.A. The Anti-Allodynic Gabapentins: Myths, Paradoxes, and Acute Effects. *Neuroscientist*. 2016 Apr 26. pii: 1073858416628793. [Epub ahead of print].
 16. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
 17. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998. 280: 1831–1836.
 18. Baron R., Freynhagen R., Tölle T.R., et al. A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010 Sep; 150 (3): 420–427.
 19. Bone M., Critchley P., Buggy D.J. Gabapentin in post-amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Sep-Oct; 27 (5): 481–486.
 20. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C., et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15; 22 (14): 2909–2917.
 21. Chandra K., Shafiq N., Pandhi P., et al. 2006. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: A randomized, double-blind clinical trial – the GONIP Trial. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44: 358–363.
 22. Cheshire WP Jr. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain*. 2002 Apr; 3 (2): 137–142.
 23. Cohen S.P., Hanling S., Bicket M.C., et al. Epidural steroid injections compared with gabapentin for lumbosacral radicular pain: multicenter randomized double blind comparative efficacy study. *BMJ*. 2015 Apr 16; 350: h1748.
 24. Dallochio C., Buffa C., Mazzarello P., Chirolì S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: An open-label pilot study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000. 20: 280–285.
 25. Derry S., Wiffen P.J., Aldington D., Moore R.A. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 8; 1:CD011209.
 26. Dolgun H., Turkoglu E., Kertmen H., et al. Gabapentin versus pregabalin in relieving early post-surgical neuropathic pain in patients after lumbar disc herniation surgery: a prospective clinical trial. *Neurol Res* 2014; 36: 1080–1085.
 27. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (suppl 3): 3–14.
 28. Eardley W., Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *J Pain Res*. 2010 Apr 1; 3: 33–49.
 29. Ermis N., Gullu H., Caliskan M., et al. Gabapentin therapy improves heart rate variability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2010. 24: 229–233.
 30. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb; 14 (2): 162–173.
 31. Gabapentin for HIV-associated Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Jan 22. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343848/>
 32. Gabapentin labeling information, assessed 20.07.2016, available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug-Safety/UCM229208.pdf>
 33. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1324–1334.
 34. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet*. 2009; 374: 1252–1261.
 35. Hanna M., O'Brien C., Wilson M.C. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008; 12: 804–813.
 36. Happich M., Schneider E., Boess F.G., et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain*. 2014 Oct; 30 (10): 875–885.
 37. Harmark L., van Puijenbroek E., Straus S., et al. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. *Drug Saf*. 2011; 34: 221–231.
 38. Haslam C., Nurmikko T. Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. *Clinical Interventions in Aging*. 2008; 3: 111–120.
 39. Hemstreet B., Lapointe M. Evidence for the use of gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Therapeutics*. 2001; 23: 520–531.

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

40. Hui A.C., Wong S.M., Leung H.W., et al. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2011 May; 18 (5): 726–730.
41. Jean W.H., Wu C.C., Mok M.S., Sun W.Z. Starting dose of gabapentin for patients with post-herpetic neuralgia – a dose response study. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2005; 43: 73–77.
42. Johnson P., Becker L., Halpern R., Sweeney M. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. *Clin Drug Investig*. 2013 Jan; 33 (1): 35–44.
43. Kantito S., Kantito S., Tantisiriwat N., Piravej K. Comparison of the effectiveness between generic and original form of gabapentin for pain relief in suspected neuropathic component of low back pain. *J Med Assoc Thai*. 2014 Jul; 97 (7): 767–775.
44. Kasimcan O., Kaptan H. Efficacy of gabapentin for radiculopathy caused by lumbar spinal stenosis and lumbar disk hernia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50 (12): 1070–1073.
45. Keskinbora K., Pekel A.F., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Aug; 34 (2): 183–189.
46. Khoromi S., Patsalides A., Parada S., et al. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6: 829–836.
47. Ko S.H., Kwon H.S., Yu J.M., et al. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2010 Sep; 27 (9): 1033–1040.
48. Kukkar A., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res*. 2013 Mar; 36 (3): 237–251.
49. Lemos L., Flores S., Oliveira P., Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clin J Pain*. 2008 Jan; 24 (1): 64–75.
50. Levendoglu F., Ogün C.O., Ozerbil O., et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Apr 1; 29 (7): 743–751.
51. Lo Y.L., Cheong P.W., George J.M., et al. Pregabalin and Radicular Pain Study (PARPS) for Cervical Spondylosis in a Multiracial Asian Population. *J Clin Med Res*. 2014 Feb; 6 (1): 66–71.
52. List of Controlled substances Schedule V, assessed 20.07.2016, available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1308.15>
53. Mehta S., McIntyre A., Dijkers M., et al. Gabapentins are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Nov; 95 (11): 2180–2186.
54. Meng F.Y., Zhang L.C., Liu Y., et al. Efficacy and safety of gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol*. 2014 May; 80 (5): 556–567.
55. Mishra S., Bhatnagar S., Goyal G.N., et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: A prospective randomized double blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177–182.
56. Moore R.A., Derry S., Aldington D., et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 6 (7): CD008242.
57. Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P., et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159: 1931–1937.
58. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., et al. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *J Pain*. 2015 Sep; 16 (9): 852–861.
59. O'Connor A.B., Noyes K., Holloway R.G. A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic neuralgia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007; 55: 1176–1184.
60. Pandey C.K., Bose N., Garg G., et al. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg*. 2002 Dec; 95 (6): 1719–1723.
61. Pandey C.K., Singh N., Singh P.K. Gabapentin for refractory idiopathic trigeminal neuralgia. *Journal of the Indian Medical Association*. 2008; 106: 124–125.
62. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Feb 27; 4 (2): e00205.
63. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L., et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e497.
64. Rice A.S., Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001. 94: 215–224.
65. Robertson K., Marshman L.A., Plummer D. Pregabalin and gabapentin for the treatment of sciatica. *J Clin Neurosci*. 2016 Apr; 26: 1–7.
66. Robertson K.L., Marshman L.A. Gabapentin Superadded to a Pre-Existent Regime Containing Amytriptyline for Chronic Sciatica. *Pain Med*. 2016 Apr 3. [Epub ahead of print]

67. Rowbotham M., Harden N., Stacey B., et al. 1998. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1837–1842.
68. Sadosky A., McDermott A.M., Brandenburg N.A., Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pract.* 2008 Jan-Feb; 8 (1): 45–56.
69. Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation. *Pain Med.* 2014 Dec; 15 (12): 2105–2119.
70. Serpell M.G. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002 Oct; 99 (3): 557–566.
71. Simpson D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001 Dec; 3 (2): 53–62.
72. Tai Q., Kirshblum S., Chen B., et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med.* 2002 Summer; 25 (2): 100–105.
73. Tanenberg R.J., Irving G.A., Risser R.C., et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, non-inferiority comparison. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 615–626.
74. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008; 70: 1630–1635.
75. van de Vusse A.C., Stomp-van den Berg S.G., Kessels A.H., Weber W.E. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol.* 2004 Sep 29; 4: 13.
76. van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014 Apr; 155 (4): 654–662.
77. Yang M., Qian C., Liu Y. Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. *Pain Med.* 2015 Nov; 16 (11): 2075–2083.
78. Yildirim K., Deniz O., Gureser G. et al. Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: The efficacy and impact on life quality. *J Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2009; 22: 17–20.
79. Yoshizumi M., Parker R.A., Eisenach J.C., K. Hayashida Gabapentin inhibits c-amino butyric acid release in the locus coeruleus but not in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury in rats. *Anesthesiology* 2012. 116: 1347–1353.
80. Yuan M., Zhou H.Y., Xiao Z.L., et al. Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016 Feb 19.
81. Zhou M., Chen N., He L., et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28; (3): CD007963.

М.Л. Кукушкин

ФГБНУ НИИ общей патологии
и патофизиологии, Москва,
Россия;
ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Россия

Контакты:
Кукушкин Михаил Львович;
mkuk57@gmail.com

Пациенты с жалобами на боль в спине являются наиболее часто встречаемым контингентом лиц на амбулаторном приеме невролога, терапевта, ревматолога. Боль в спине является симптомом многих заболеваний, и определение причины ее возникновения во многом определяет эффективность терапии. В статье рассматриваются современные клинические подходы к диагностике и лечению больных с болями в спине. Разделение больных с болями в спине на две категории: больные с «неспецифической» скелетно-мышечной болью и «специфической» болью, обусловленной потенциально опасными заболеваниями, в условиях первичного амбулаторного приема обеспечивает проведение рациональной диагностики и успешной терапии.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА БЕЗОПАСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Ключевые слова:
боль в спине, диагностика, лечение.

20 июня 2015 г. в Москве состоялось совещание российских экспертов, представляющих различные медицинские специальности, посвященное обсуждению вопросов оптимизации тактики лечения больных со скелетно-мышечной болью (СМБ). Эксперты, принимавшие участие в совещании, под термином СМБ понимают боль, обусловленную физической нагрузкой и последующим повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата. По итогам совещания были выделены основные положения, касающиеся теоретических и практических аспектов СМБ, а также предложен алгоритм лечения этой патологии [7]. Совещание было проведено по инициативе Российского общества по изучению боли, Ассоциации ревматологов России, Ассоциации травматологов-ортопедов России.

Скелетно-мышечные боли представляют собой одну из главных медицинских и социальных проблем и входят в список ведущих медицинских причин, ухудшающих качество жизни населения земного шара. Согласно данным исследования «Глобальное бремя болезней 2013» [3, 14], в котором был проанализирован материал, полученный из 188 стран мира по 301 заболеванию, СМБ по некоторым показателям оказались лидерами по тяжести нарушенного здоровья. Например, боль в нижней части спины заняла 3-е место среди всех неинфекционных причин, приводящих к преждевременной смертности и стойкому нарушению здоровья, уступив пальму первенства лишь ишемической болезни сердца и инсульту. В исследовании также было отмечено, что по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, СМБ занимают ведущее положение. Боль в нижней части спины находится на первом месте во всех странах мира, в том числе и в России, боль в шейном отделе позвоночника – на 4-м месте, другие СМБ (боль в плече, остеоартриты/остеоартрозы) замыкают десятку «лидеров».

Наиболее частой жалобой при обращении больных в поликлинику является боль в спине [8–11], которая 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.

Ведущей 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 они возникают при выполнении «не-

подготовленного движения», могут быть связаны с избыточной нагрузкой на дугоотростчатые суставы позвонков при дегенеративно-дистрофических изменениях в межпозвонковых дисках. Такие боли, связанные со скелетно-мышечными расстройствами без признаков поражения спинномозговых корешков и серьезной патологии позвоночника, считают «неспецифическими» болями в спине (НБС). Выделение «неспецифической» боли в спине в отдельную группу оправдано в большинстве случаев при первичном обращении пациента к врачу общей практики.

В развитии НБС имеет значение повторяющаяся однообразная физическая активность, связанная с работой, спортом или особенностями проведения досуга. К факторам риска возникновения боли в спине относятся: подъем тяжестей, длительные статические нагрузки, воздействие вибрации на рабочем месте. Боль в шее связана с длительным пребыванием в положении с наклоном головы или туловища вперед, неудобной позой рук при работе, длительным сидением в неудобной позе. Боль в спине чаще встречается у операторов станков, работников сферы обслуживания, фермеров. Занятия определенными видами спорта (гребля и лыжный спорт) также могут провоцировать возникновение острой боли в спине. Наряду с физическими (механическими) причинами, приводящими к возникновению острой НБС вследствие перегрузки мышечно-связочного аппарата, показана значимая связь между психологическими факторами (стрессом, тревожностью, депрессией), пассивными стратегиями преодоления боли и возникновением хронической НБС. Психологические факторы вносят больший вклад в развитие инвалидизации, связанной с болью в спине, чем биомеханические нарушения позвоночника и суставов конечностей.

Серьезные заболевания позвоночника (первичные и метастатические опухоли позвоночника, переломы позвоночника при травме и остеопорозе, спондилоартриты и инфекционные его поражения (туберкулез, дисцит), а также заболеваниями органов грудной и брюшной полости, таза и забрюшинного пространства, сопровождающиеся жалобами больных на боли в спине, относят к «специфическим» болям в спине.

Потенциально опасные причины возникновения специфических болей в спине представлены в табл. 1.

При болях 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 болями в спине

ТАБЛИЦА 1
ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЕ ПРИЧИНЫ БОЛИ В СПИНЕ.

I. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ
ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ
РЕАКТИВНАЯ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯ
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ
II. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ
МЕТАСТАЗЫ В ПОЗВОНОЧНИК
III. ИНФЕКЦИИ
ОСТЕОМИЕЛИТ
ДИСЦИТ
ЭПИДУРАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС
ТУБЕРКУЛЕЗ
САРКОИДОЗ
ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС (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

врач должен помнить о «симптомах угрозы», наличие которых может указывать на возможность серьезного, порой опасного для жизни заболевания у больного.

Алгоритм выбора безопасной терапии при острой боли в спине

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 (боли не уменьшаются в покое, в положении лежа, в определенных позах);
- связь боли с травмой;
- постепенное усиление болей;
- наличие онкологии 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 НБС и ему назначают противоболевую 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, включающее рентгенографию позвоночника или КТ и МРТ исследования [1, 8, 13, 21]. Важно помнить, что методы визуализации с высокой частотой выявляют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у больных без боли в спине. Так, по данным МРТ поясничного отдела позвоночника, асимптоматические грыжи межпозвонковых дисков выявляются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у лиц старше 60 лет – в 100% [9, 21]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, которые часто врачами диагностируются в виде «остеохондроза», могут считаться лишь предпосылкой для возникновения боли в спине, но не ее непосредственной причиной. Наличие у пациентов с НБС 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 причине 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 является компонентом первичного обследования [1, 13, 18].

Методы визуализации и консультации соответствующих специалистов рекомендуется назначать пациентам с болями 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.

Наличие лихорадки, локальной болезненности 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, опоясывающий герпес, 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, наличие онкологического заболевания 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, может также 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, у лиц, принимающих глю-

кортикостероиды. 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 может 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 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 сильных болях 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 соответствующих специалистов для подтверждения или опровержения предполагаемого диагноза. При подтверждении диагноза осуществляют лечение основного заболевания. При отсутствии данных за наличие какой-либо специфической патологии имеющуюся у больного боль в спине классифицируют как неспецифическую и проводят эффективную противоболевую терапию. Как правило, НБС носят доброкачественный характер и связаны с «механической» причиной вследствие перегрузочного воздействия на связки, мышцы, межпозвонковые диски и суставы позвоночника.

После тщательного сбора анамнеза у пациентов с болью в спине необходимо провести неврологический и ортопедический осмотры. 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 сильных болях является признаком серьезной сопутствующей патологии.

С точки зрения патофизиологии боли её появление возможно только при активации ноцицепторов – свободных нервных окончаний, реагирующих на повреждающие стимулы [2]. На мембране ноцицепторов идентифицированы особые белковые структуры, реагирующие на повреждающие механические, термические и химические раздражители. Среди химических раздражителей большое значение при активации ноцицепторов отводится альгогенам (брадикинин, гистамин, серотонин, АТФ, лейкотриены, простагландины, H^+ , оксид азота, субстанция P, нейрокинин A и др.). Эти вещества, выделяясь при повреждении тканей в минимальных концентрациях, избирательно связываются с ноцицепторами, вследствие чего повышается проницаемость ионов Ca^{2+} и Na^+ через ионные каналы, возникает возбуждение ноцицепторов и их сенситизация. Сенситизация ноцицепторов является патофизиологической основой для первичной гипералгезии.

Вся ноцицептивная импульсация, вне зависимости от своего источника, поступает через задние корешки в нейроны задних рогов спинного мозга, где она по ноцицептивным путям достигает центральной нервной системы. Одновременно болевые импульсы активируют α - и γ -мотонейроны передних рогов спинного мозга. Активация передних мотонейронов приводит к спазму мышц, иннервируемых данным сегментом спинного мозга. При мышечном спазме происходит стимуляция ноцицепторов самой мышцы, которые становятся источником дополнительной ноцицептивной импульсации. Основная задача вторичного напряжения мышц, которое следует за любой болью, – иммобилизация, ограничение подвижности в суставах, направленное на снижение ноцицептивной импульсации из зоны поражения. В связи с этим боль в спине практически любого происхождения, исходящая из пораженного корешка, сустава, связки, висцерального органа, практически всегда сопровождается мышечным спазмом.

Клинически НБС – это скелетно-мышечная боль, в которой традиционно выделяют мышечно-тонический (рефлекторный) болевой синдром, миофасциальный и артропатический болевые синдромы [1, 9, 21].

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

Алгоритм выбора безопасной терапии при острой боли в спине

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 имеет 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 передне-заднем или боковом направлениях болевые ощущения могут усиливаться. Облегчение боли отмечается в положении лежа на боку с согнутыми ногами в коленных и тазобедренных суставах.

Формирование миофасциального болевого синдрома (МФБС) происходит в условиях действия избыточной нагрузки на мышцы. 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]. Неврологические нарушения не характерны при данной патологии.

Лечение пациентов с НБС должно быть направлено в первую очередь на регресс болевой симптоматики, способствующей восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли [1, 9, 18]. 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 сидячем или лежачем положении. При НБС нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не только не опасна, 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 НБС являются [1, 9, 12, 13, 17, 18]:

- сохранение физической активности (хороший уровень доказательности); польза от сохранения постельного режима не доказана;

- использование парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (хороший уровень доказательности);
- использование центральных миорелаксантов (хороший уровень доказательности).

Острую болевую симптоматику у пациентов с НБС рекомендуется купировать парацетамолом и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Сочетание анальгетического и противовоспалительного действия, доказанная эффективность, наличие различных лекарственных форм и дозировок, ценовая доступность определяют первоочередной выбор НПВП при назначении больным с НБС. 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 показали хороший обезболивающий эффект [5, 6]. Нет данных, свидетельствующих об анальгетических преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при купировании НБС. Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Оценка эффективности НПВП должна проводиться через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата. Выбор НПВП должен основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска [5].

К класс-специфическим осложнениям, напрямую связанным с основным механизмом действия НПВП и возникающим наиболее часто, относят поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск развития сердечно-сосудистых нарушений и функции почек [5, 6]. Проблема развития осложнений при назначении НПВП актуализируется у больных среднего и пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца – ИБС, сердечной недостаточности), ЖКТ (наличие в анамнезе язвы и желудочно-кишечного кровотечения), а также хронической болезни почек. По данным исследования КОРОНА-2, проведенного в России и других странах СНГ, количество пациентов с жалобами на СМБ и имеющих коморбидные сердечно-сосудистые или гастроэнтеральные заболевания, на приеме у ревматологов составляло более 90%, у неврологов – 54,2%, у травматологов – 60,0%, у терапевтов – 34,3% [4].

Поэтому тактика лечения НПВП должна быть связана с безопасностью пациента и зависеть от его возраста, индивидуальной переносимости препарата и спектра сопутствующих заболеваний. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского кардиологического общества, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины, Российской ассоциации паллиативной медицины, клинически выраженный ИБС, хроническая сердечная недостаточность \geq второго функционального класса (NYHA), острый и ранее перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сахарный диабет II типа с поражением органов-мишеней и систем должны рассматриваться как противопоказания для применения НПВП [5].

Ограничения применения НПВП у пациентов с указанной сопутствующей патологией определяют необходимость поиска анальгетиков с лучшим профилем безопасности и другим механизмом анальгезии. Флупиртин – анальгетик с механизмом действия, отличным от НПВП, что обеспечивает возможность его применения у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Флупиртин (Катадолон®) применяется в клинической практике более 25 лет и обладает болеутоляющим и миорелаксирующим действием. Препарат представляет собой неопиоидный анальгетик, механизм действия которого связан с селективной активацией нейрональных калиевых каналов («Selective Neuronal Potassium Channel Opener» – SNEPCO), открытие которых обеспечивает снижение активности центральных ноцицептивных нейронов как за счет прямой K^+ -зависимой гиперполяризации мембраны, так и опосредованного торможения NMDA-рецептора. Такой механизм действия флупиртина обеспечивает стабилизацию мембранного потенциала ноцицептивных нейронов, что способствует не только снижению центральной сенситизации, но и оказывает нейропротективное действие [14]. Обезболивающее действие флупиртина сопровождается также устранением рефлекторной активности мотонейронов, вследствие чего происходит подавление сочетающегося с болью мышечного спазма. Снижение выраженности центральной сенситизации ноцицептивных нейронов флупиртином может не только эффективно купировать острую боль, но и высоковероятно предупреждать переход острой боли в хроническую. Показано также, что флупиртин не влияет на K^+ каналы в сердечной мышце в силу неспособности активировать

подтип 7.1 потенциал-зависимых калиевых каналов (отсутствие кардиальных побочных эффектов). Отсутствие аффинитета к опиоидным, бензодиазепиновым и NMDA-рецепторам делает флупиртин безопасным с точки зрения психотропного и аддиктивного действия. Флупиртин не оказывает влияния на изоформы фермента ЦОГ.

Флупиртин хорошо зарекомендовал себя в качестве анальгетика при онкологических заболеваниях, в послеоперационном периоде и при головной боли напряжения [14]. Однако наибольший опыт применения этого препарата связан с лечением заболеваний опорно-двигательного аппарата [16, 19, 20].

В настоящее время имеется большое число исследований, свидетельствующих о том, что флупиртин не уступает по своей эффективности «традиционным» НПВП, таким как диклофенак. В 2013 г. был опубликован анализ 4-х наблюдательных исследований, в которых проводилось сравнение двухнедельных курсов этих препаратов при острой и подострой НБС (n=349). Флупиртин демонстрировал преимущество в отношении снижения выраженности боли, восстановления функции и, главное, значительно лучшей переносимости [19].

Однако наибольший интерес представляет сравнение флупиртина и трамадола. В опубликованных результатах РКИ, выполненным С. Li и соавт., 2008, было включено 209 больных с подострой НБС, которые получали флупиртин 300 мг/сут или трамадол 150 мг/сут на протяжении 5–7 дней [16]. Согласно полученным результатам, обезболивающее действие обоих препаратов не различалось: после короткого курса терапии было достигнуто снижение боли соответственно на 57,0% и 56,0%. В то же время в группе флупиртина отмена препарата из-за развития нежелательных явлений отмечена у одного больного (1%), а в группе с трамадолом – у 15% (p<0,001) [14]. Нежелательные явления, возникающие при применении флупиртина, не тяжелые и исчезают самостоятельно [14]. У ряда пациентов может наблюдаться преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз [14]. Для снижения вероятности развития данных осложнений до минимума флупиртин не следует использовать у пациентов с тяжелой патологией гепатобилиарной системы, а также в комбинации с потенциально гепатотоксичными препаратами. При применении флупиртина не выявлено нарушений таких функций сердечно-сосудистой системы, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ, а также функций почек, желудка, кишечника, гематологических и метаболических параметров [14]. Фармакологические свойства флупиртина обеспечивают терапевтическую эффективность без

ALGORITHM FOR CHOOSING SAFE
THERAPY FOR ACUTE BACK PAIN

M.L. Kukushkin

First Moscow state medical University

Patients with back pain are the most frequent people on reception at the neurologist, internist, rheumatologist. Back pain is a symptom of many diseases and determination of its causes, largely determines the effectiveness of therapy. The article discusses the current clinical approaches for the diagnosis and treatment of patients with back pain. The separation of patients with low back pain into two categories: patients with «nonspecific» musculoskeletal pain and specific pain, due to potentially dangerous diseases, ensures the implementation of rational diagnosis and successful treatment.

Keywords:
back pain, diagnosis, treatment.

Contact:
Kukushkin M.L.; mkuk57@gmail.com

развития таких тяжелых нежелательных явлений, как угнетение дыхания, зависимость и привыкание, являющихся типичными для опиоидных анальгетиков, или осложнений со стороны ССС, ЖКТ и почек, характерных для НПВП. У взрослых при острой боли в спине, в том числе сопровождающейся болезненным мышечным спазмом, флупиртин рекомендуется использовать в течение 2-х недель в суточной дозе 200–600 мг.

Поскольку флупиртин (Катадолон®) не влияет на систему ЦОГ, он может использоваться (не имеет официальных противопоказаний) у больных с заболеваниями ССС и ЖКТ, в т.ч. с ИБС, инсультом, инфарктом миокарда, язвенным анамнезом и перенесенным ЖКТ-кровотечением как альтернатива НПВП при лечении СМБ.

Использование центральных миорелаксантов устраняет мышечное напряжение, способствуют регрессу боли и восстановлению двигательной активности пациента с НБС [1, 9, 12, 17, 18]. В клинической практике при лечении таких больных используются в первую очередь толперизон, тизанидин и баклофен. Существуют также доказательства того, что комбинация НПВП и миорелаксантов у пациентов с НБС более эффективна, чем монотерапия этими препаратами. Эта комбинация позволяет сократить сроки лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов НПВП за счет снижения 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 НБС.

Поражение спинномозговых корешков при острой протрузии межпозвонкового диска характеризуются наличием острых простреливающих, реже – жгучих болей, парестезий и других сенсорных нарушений, иррадиирующих в дистальную зону дерматома и сочетающихся со снижением чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка, реже – с 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 [9]. Роль воспаления в патогенезе радикулопатии доказана в экспериментальных работах, согласно которым нанесение содержимого пульпозного ядра на корешки приводило к развитию в них выраженной воспалительной реакции. В веществе межпозвоночных дисков обнаружено содержание фосфолипазы А2, лейкотриена В4, тромбоксана В2, цитокинов, включая фактор некроза опухолей-альфа, способствующих развитию выраженной воспалительной реакции. В этих условиях могут существенно изменяться морфофункциональные свойства нервных волокон, повышаться возбудимость ноцицепторов, расширяться диапазон стимулов, способных их активировать, возникать перекрестное возбуждение в нейронах спинномозговых узлов. Болевой синдром при компрессионной радикулопатии имеет смешанный характер и включает в себя симптомы ноцицептивной и невропатической боли [2].

Консервативное лечение больных с компрессионной радикулопатией наряду с использованием НПВП, направленное на устранение ноцицептивной боли, включает применение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин) и антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин), являющихся препаратами выбора при лечении невропатической боли. Эффективным методом лечения пояснично-крестцовой радикулопатии в стационарных условиях считают лечебные эпидуральные блокады с кортикостероидами для быстрого купирования болевого синдрома. При этом использование блокад на 75% повышает эффективность общепринятой терапии [9]. В комплексную терапию компрессионной радикулопатии нередко включают витамины группы В (В1, В6, В12).

Список литературы

1. Алексеев А.В., Аринина Е.Е., Арсеньев А.О. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для терапевтов и врачей общей практики. М.: ООО «КомплексСервис, 2008, 70.
2. Боль. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011, 565.
3. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. Росс. журн. боли. 2015; (3–4): 11–18.
4. Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013; (9): 95–100.
5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015; (1): 4–23.
6. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинич. рекоменд. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168.
7. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 247–265.
8. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007. 172.
9. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. ГЕОТАР-Медиа, 2009. 356.
10. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевт. архив. 2008; (5): 59–66.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыроегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Росс. журн. боли. 2012; (3–4): 10–14.
12. 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): 120–131.
13. 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): 505–514.
14. Devulder J. Flupirtine in Pain Management. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867–881.
15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386 (9995): 743–800.
16. Li C., Ni J., Wang Z., et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (12): 3523–3530.
17. 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, 172–208.

Алгоритм выбора безопасной терапии при острой боли в спине

18. 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., S.169–191.
19. Uberall M.A., Essner U., Müller-Schwefe G.H. 2-week efficacy and tolerability of flupirtine MR and diclofenac in patients with acute low back pain-results of a post-hoc subgroup analysis of patient-level data from four non-interventional studies. MMW Fortschr Med. 2013 Dec 16; 155 Suppl 4: 115–123.
20. Uberall M.A., Müller-Schwefe G.H., Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. Curr Med Res Opin. 2012 Oct; 28 (10): 1617–1634.
21. Waddell G. The Back Pain Revolution. 2nd ed. 2004. Elsevier Edinburgh. 221–239.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»

115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru

KTDL-RU-00089-DOC-25102017

Е.Л. Соков,
Л.Е. Корнилова,
А.И. Нестеров,
А.А. Корнилова

ФГАОУ ВО Российский
университет дружбы народов,
Москва, Россия

Контакты:
Соков Евгений Леонидович;
rain-clinic@mail.ru

Modic changes 1 типа (MCh1) – патологические изменения в костном мозге и концевых пластинах смежных позвонков, имеющие признаки асептического воспаления при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), клинически характеризующиеся стойким, резистентным к лечению болевым синдромом в спине. В статье представлен клинический случай эффективного лечения пациентки с тяжелым течением MCh1 с применением новой медицинской технологии — внутрикостных блокад. Применение внутрикостных блокад привело к выраженному снижению болевого синдрома, значимому регрессу отека костного мозга по МРТ, исчезновению периферических отеков, полному восстановлению двигательной активности и трудоспособности на длительное время.

СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ MODIC CHANGES 1 ТИПА – АСЕПТИЧЕСКОГО СПОНДИЛОДИСЦИТА МЕТОДОМ ВНУТРИКОСТНЫХ БЛОКАД

Ключевые слова:

Modic changes, асептический спондилит/спондилодисцит, боль в спине, внутрикостные блокады.

Modic changes (MCh) – патологические изменения в костном мозге и концевых пластинах смежных позвонков, обнаруживаемые при проведении высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Клинически характеризуются стойким, резистентным к лечению болевым синдромом в спине.

Об изменениях сигнала на МРТ от смежных позвонков впервые сообщил de Roos и др. в 1987 г. В 1988 г. M. Modic и др. [20] классифицировали эти изменения на три типа: 1 тип (MCh1) характеризуется на МРТ гипоинтенсивным сигналом в T1 режиме и гиперинтенсивным сигналом в T2 и STIR режимах (в российской литературе изменения классифицируются как асептический спондилит или спондилодисцит); 2 тип (MCh2) – гиперинтенсивным сигналом в T1 и T2 режимах МРТ (в российской литературе изменения классифицируются как жировая дегенерация костного мозга); 3 тип (MCh3) – гипоинтенсивным сигналом в T1 и T2 режимах МРТ (в российской литературе изменения классифицируются как остеосклероз) [1]. Классификация по Modic рассматривает все три типа изменений костного мозга, как стадии одного процесса, что подтверждается в ряде научных исследований [12, 15, 16, 19].

В настоящее время среди всех патологических изменений позвоночника, выявляемых при МРТ, включая грыжи межпозвонковых дисков и патологию фасеточных суставов, достоверная взаимосвязь с болью в спине (БС) обнаружена только при MCh [12, 14, 18, 20]. Среди пациентов с БС встречаемость MCh варьирует от 18 до 62% с различным соотношением для каждого типа [16, 19, 20]. Авторы отмечают достоверно более частое возникновение БС при MCh1 по сравнению с другими типами MCh [15, 16].

Случай эффективного лечения Modic changes 1 типа

Основным клиническим проявлением MCh1 является стойкий болевой синдром в спине и конечностях, который сопровождается ограничением объема активных движений в позвоночнике, повышением тонуса паравертебральных мышц, анталгическим сколиозом [13, 17].

Лечение MCh1 и его клинических проявлений представляет большую проблему для врачей. Стандартная противоболевая терапия не приносит желаемого результата, назначение различных комбинаций нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, антидепрессантов, антиконвульсантов, а также ненаркотических или наркотических анальгетиков зачастую неэффективно и может вызвать побочные эффекты. Применение физиотерапии часто приводит к усилению отека костного мозга и нарастанию клинической симптоматики. При этом в литературе описаны случаи спонтанного перехода отека костного мозга позвонков (MCh1) в жировую дегенерацию (MCh2) и остеосклероз (MCh3) в течение 2–3 лет с постепенным регрессом болевого синдрома и других клинических симптомов в спине [12, 14–16].

Предлагаемые методы лечения, такие как стабилизирующие операции на позвоночнике, интрадискальные инъекции метилпреднизолона, курсы антибиотикотерапии и применение бифосфонатов, не позволяют достичь полного, стойкого купирования БС и значимого улучшения нейровизуализационной картины [12, 14–16].

В Клинике лечения боли ГКБ № 64 для терапии болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника, послеоперационном болевом синдроме после удаления грыжи межпозвонкового диска, тригеминальной невралгии, мигрени, а также при эритромелалгии, фантомных болях, постгерпетической невралгии и др. [2, 3, 5–7, 9, 10], применяется приоритетно отечественная новая медицинская технология – внутрикостные блокады. Механизм действия внутрикостных блокад, согласно остеогенной теории нейроортопедических заболеваний [5], объясняется воздействием на патогенетические механизмы этих заболеваний, а именно, нормализацией повышенного внутрикостного давления в губчатой ткани кости, уменьшению раздражения внутрикостных рецепторов и уменьшению болевого синдрома и других клинических проявлений [2, 4, 5].

Авторами статьи было высказано предположение, что отек костного мозга в позвонках, определяемый на МРТ, может быть одним из проявлений выраженного повышенного внутрикостного давления и что внутрикостные блокады могут быть

эффективны при лечении MCh1 и его клинических проявлений [3, 11].

Приводим клинический случай, подтверждающий высокую терапевтическую эффективность внутрикостных блокад в лечении MCh1.

Пациентка З., 41 год, в октябре 2013 г. поступила в Клинику лечения боли с жалобами на выраженные боли в поясничной области, резко усиливающиеся в положении лежа, сидя, при кашле, выраженную скованность любых активных движений в поясничной области, нарушение ходьбы и сна из-за болей.

Из анамнеза известно, что пациентка несколько лет страдает хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени с портальной гипертензией и периодическими кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода. Около 1,5 месяцев назад возникли выраженные боли в поясничной области и резкое ограничение движений в позвоночнике. В связи с этим она обратилась в поликлинику по месту жительства, где было назначено следующее лечение: нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В в комбинации, физиотерапевтические тепловые процедуры, массаж. Лечение оказалось неэффективно, а физиотерапевтические процедуры привели к обострению болевого синдрома и появлению выраженных отеков на пояснице и ногах. Пациентка была проконсультирована в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, где сочли, что нейрохирургическое лечение ей не показано, и она была направлена в Клинику лечения боли ГКБ № 64. При осмотре обратили внимание, что пациентка передвигалась мелкими шаркающими шажками с гримасой боли и страдальческим выражением лица, движения в поясничной области и нижних конечностях были резко ограничены,



РИСУНОК 1
Отек поясничной области до лечения.

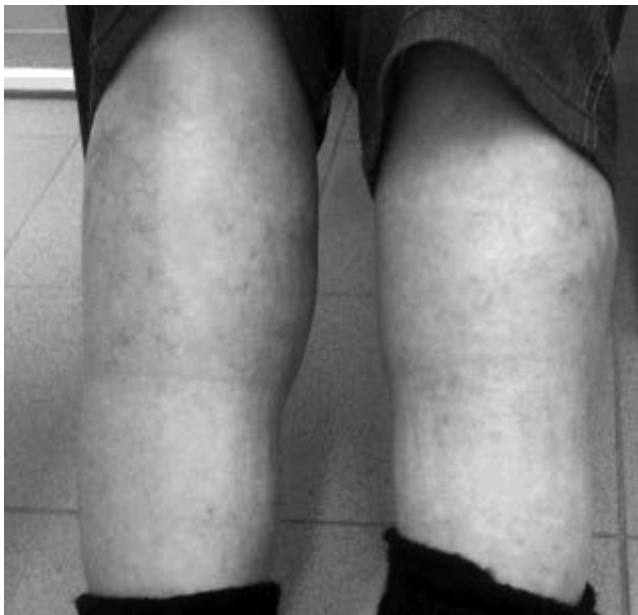


РИСУНОК 2
ОТЕКИ ГОЛЕНЕЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ.

любое движение вызывало мучительную боль. Отмечалась выраженная отечность поясницы, ягодиц, бедер, голеней и стоп (рис. 1, 2).

Неврологический статус: в сознании, ориентирована, контактна, критична к своему состоянию. Память сохранна, интеллект соответствует образованию. Менингеальных симптомов нет. Черепно-мозговые нервы без особенностей. Мышечная сила в конечностях – 5 баллов. Мышечный тонус конечностей не изменен. Сухожильные рефлексы симметричны. Патологических рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Отмечается резкое ограничение объема активных и пассивных движений в поясничном отделе позвоночника, анталгическая поза, напряжение паравертебральных мышц поясничной области, выраженная болезненность остистых отростков и паравертебральных точек пояснично-крестцового отдела позвоночника, выраженная болезненность остей подвздошных костей с двух сторон.

Болевой синдром усиливается до невыносимого при нахождении в положении сидя или лежа, при ходьбе и любом изменении положения тела более 10 минут. Из-за боли пациентка вынуждена все время находится в вертикальном положении, практически отсутствует сон, с трудом обслуживает себя и передвигается. Симптом Ласега проверить не представляется возможным из-за выраженного болевого синдрома в положении лежа. Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) оценивает в 10 баллов.



РИСУНОК 3
ЗОНА ОТЕКА В ТЕЛАХ L5 И S1 ПОЗВОНКОВ
НА T1-ВЗВЕШЕННЫХ МРТ ИЗОБРАЖЕНИЯХ ДО ЛЕЧЕНИЯ.

Дополнительные методы обследования:

Общий анализ крови: лейкоциты – $7,6 \cdot 10^9$, эритроциты – $3,94 \cdot 10^{12}$, Hb – 101 г/л, нейтрофилы – 68%, лимфоциты – 23%. СОЭ – 10 мм/ч.

МРТ до лечения: МР-признаки спондилодисцита на уровне L5-S1 3 степени по Weishaupt. МР-картина протрузии диска L2-L3; медианной грыжи диска L5-S1; дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника; спондилоартроз; спондилез на уровне L2-L3, L5-S1 (рис. 3).

Лечение. В связи с тем, что проведенное ранее консервативное лечение оказалось неэффективным, нейрохирургическое лечение не показано, принято решение о проведении монотерапии внутрикостными блокадами по методу профессора Е.Л. Сокова. В состав лечебной смеси входили: 4 мл 2% раствора лидокаина, 2 мг дексаметазона, 5 мл воды для инъекций. Блокады выполнялись в ости подвздошных костей с двух сторон, в остистые отростки позвонков L1, L2, L3, L4, L5, S1, вначале с интервалом в 1–2 дня, затем с интервалом в 3–4 дня. Первые блокады в ости подвздошных костей справа и слева проводились в положении стоя из-за невозможности пациентки принять горизонтальное положение.

После первой же блокады в правую подвздошную ость пациентка в течение суток выделила около 8 литров мочи, боль в спине регрессировала до 7–8 баллов по ВАШ. После второй блокады в левую подвздошную ость пациентка выделила

THE CASE OF THE EFFECTIVE
TREATMENT OF MODIC CHANGES 1 –
ASEPTIC SPONDYLODISCITIS
BY THE METHOD OF INTRAOSSEOUS
BLOCKADES

Sokov E.L., Kornilova L.E.,
Nesterov A.I., Kornilova A.A.

Peoples' Friendship University
of Russia, Moscow

Modic changes 1 (Mch1) are pathological changes in the bone marrow and the endplates of adjacent vertebrae, characterized by signs of aseptic inflammation with are visible on magnetic resonance imaging (MRI) and persistent, resistant to the treatment back pain syndrome. The article presents clinical case of efficient treatment of patient with severe type MCh 1 using new medical technology – intraosseous blockades. The usage of intraosseous blockades resulted considerable reduction of pain intensity, regression of bone marrow edema on MRI, disappearance of peripheral edema and the full recovery of motor activity and ability to work for a long time.

Keywords:

Modic changes, aseptic spondylitis/
spondylodiscitis, back pain,
intraosseous blockades.

Contact:

Sokov E.L.; pain-clinic@mail.ru

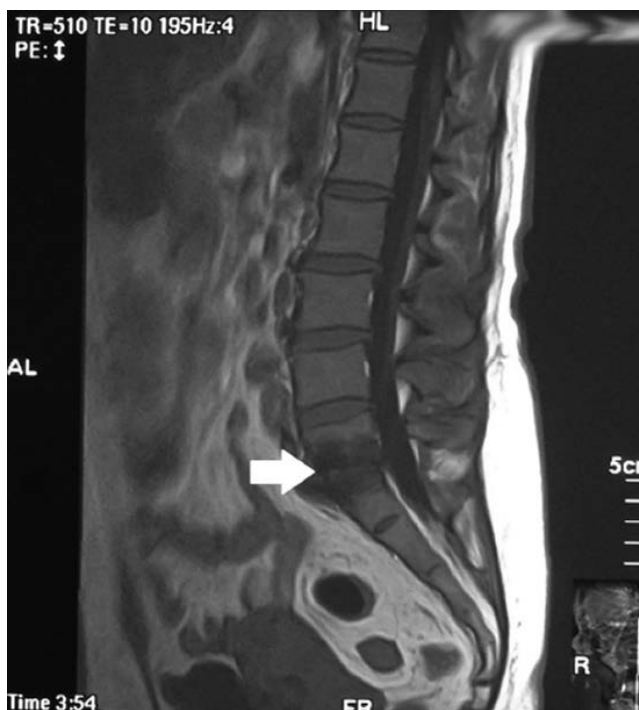


РИСУНОК 4
УМЕНЬШЕНИЕ ЗОНЫ ОТЕКА В ТЕЛАХ L5 И S1 ПОЗВОНКОВ
НА T1-ВЗВЕШЕННЫХ МРТ ИЗОБРАЖЕНИЯХ ПОСЛЕ
ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИКОСТНЫМИ БЛОКАДАМИ.

еще около 4 литров мочи, в результате значительно уменьшились отеки поясницы, ягодиц и ног, болевой синдром уменьшился до 6 баллов. В результате уменьшения отека поясницы стало возможным проведение внутрикостных блокад в остистые отростки поясничных позвонков. После 5–6 процедуры отмечалось значительное увеличение двигательной активности пациентки, практически полное исчезновение отека поясницы, ягодиц и ног, болевой синдром снизился до уровня 5 баллов. Под действием дальнейших блокад в остистые отростки позвонков и ости подвздошных костей был достигнут постепенный регресс болевого синдрома до 1 балла по ВАШ без приема анальгетиков. Всего курс лечения состоял из 12 внутрикостных блокад и продолжался около двух месяцев.

После курса лечения пациентка стала свободно ходить, выполнять наклоны вперед, назад и в стороны, спокойно садиться и спать на спине. Нормализовался ночной сон, полностью исчезли отеки нижних конечностей и поясницы. В нейроортопедическом статусе – восстановился объем активных и пассивных движений в поясничном отделе позвоночника, регрессировала болезненность остистых отростков и паравертебральных точек пояснично-крестцового отдела позвоночника, остей подвздошных костей (рис. 4).

Заключение по МРТ после лечения: МР-картина спондилодисцита сегмента L5-S1 1 степени по Weishaupt. В сравнении с предыдущим МРТ определяется положительная динамика в виде уменьшения отека костного мозга и нарастания склерозирования в телах L5-S1, а также уменьшения степени отека межпозвоночного диска L5-S1. Распространенный остеохондроз и спондилез поясничного отдела

позвоночника. Задние малые протрузии дисков L2-L3, L3-L4, L4-L5.

На момент выписки пациентка полностью восстановила социальную активность и работоспособность, вернулась к труду.

За 2,5 года последующего наблюдения не было случаев обострения болевого синдрома, пациентка сохраняет полную социальную активность и работоспособность.

Обсуждение. MCh1 – одна из значимых проблем в вертеброневрологии. Выдвигается несколько гипотез возникновения MCh: биомеханическая, биохимическая, инфекционная и остеогенная [12, 14–16]. Согласно остеогенной теории нейроортопедических заболеваний [4–6, 8], одной из причин возникновения MCh1 и БС является нарушение венозного оттока и повышение внутрикостного давления в позвонках. Стаз крови в позвонках приводит к отеку и ишемии костного мозга, в результате ишемии развивается асептическое воспаление костного мозга и еще больше повышается внутрикостное давление. Повышенное внутрикостное давление приводит к раздражению внутрикостных не инкапсулированных нервных окончаний, что, в свою очередь, через сегментарные механизмы воротного контроля боли приводит к формированию болевого синдрома.

По нашему мнению, эффективность внутрикостных блокад при MCh1 связана с улучшением венозного оттока от позвонков, нормализацией внутрикостного давления, уменьшением отека

костного мозга и снижением раздражения внутрикостных рецепторов.

Косвенным подтверждением этого факта является и то, что пациентка после первых двух процедур внутрикостных блокад без назначения диуретиков выделила до 12 литров жидкости, которая, по-видимому, депонировалась в венозном русле позвоночника и мягких тканей и была не доступна почечной фильтрации. Кроме того, адресное введение глюкокортикоидов в составе блокадной смеси приводит к уменьшению локального воспаления и отека в зоне MCh1 тел позвонков, в прилежащем межпозвоночном диске и паравертебральных мягких тканях.

Таким образом, применение внутрикостных блокад у пациентов с MCh1 (асептическим спондилитом/спондилодисцитом) способствует существенному снижению болевого синдрома и восстановлению двигательной активности путем снижения внутрикостного давления и интенсивности асептического воспаления. Это также подтверждается положительной динамикой на повторных МРТ исследованиях.

Внутрикостные блокады по методу профессора Е.Л. Сокова – перспективный метод лечения MCh1 (асептического спондилита/спондилодисцита) и его клинических проявлений, дальнейшее изучение и внедрение которого в клиническую практику позволит эффективно оказывать помощь пациентам со стойким, резистентным к лечению болевым синдромом в спине, возвращая их к труду.

Список литературы

1. Завьялова М.Ю., Грушин Ю.В., Жолдыбай Ж.Ж. и др. Изменения в субхондральных отеках тел позвонков по Modic при магнитно-резонансной томографии. Сравнение с данными мультисрезовой спиральной компьютерной томографии. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2009; 4 (17): 1813–3908.
2. Корнилова Л.Е. Метод внутрикостных блокад в лечении клинических проявлений поясничного, шейного и грудного остеохондроза. Дисс. ... д-ра.мед.наук. Москва; 2007.
3. Корнилова Л.Е. Внутрикостные блокады (клинические наблюдения): монография. Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, О.П. Артюков. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2014, 174.
4. Соков Е.Л., Шевелев О.А. Особенности модуляции афферентных реакций при стимуляции внутрикостных рецепторов. Бюлл. эксперим. и клинич. медицины. 1993; 5: 587–589.
5. Соков Е.Л. Остеогенные афферентные реакции в патогенезе клинических проявлений поясничного остеохондроза и механизмы эффективности внутрикостных блокад. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 1996.
6. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Внутрикостные блокады – инновационный метод лечения в неврологии. Боль. 2008; 4: 43–49.
7. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Филимонов В.А., Клюева В.Н. Эффективность внутрикостных блокад в лечении спондилогенных расстройств. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова + Stroke. 2008; 108 (5): 56–60.
8. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Внутрикостные блокады – новая медицинская технология лечения нейроортопедических болевых синдромов. Боль. 2009; 3: 94–95.
9. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Артюков О.П. Периферические механизмы тригеминальной невралгии. Технологии живых систем. 2012; 9 (5): 62–65.
10. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Яковлев М.В. Влияние внутрикостных блокад на течение поясничного остеохондроза. Кубанский научн. мед. вестник. 2012; 133 (4): 98–100.

Случай эффективного лечения Modic changes I типа

11. Соков Е.Л. Остеогенная вертебрoneврология и внутрикостные блокады. Е.Л. Соков, Л.Е. Корнилова. М.: Российский университет дружбы народов, 2013, 205.
12. Albert H., Kjaer P., Jensen T., et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Medical Hypotheses*. 2008; 70 (2): 361–368. doi:10.1016/j.mehy.2007.05.014.
13. Bailly F., Maigne J., Genevay S. et al. Inflammatory pain pattern and pain with lumbar extension associated with Modic 1 changes on MRI: a prospective case–control study of 120 patients. *European Spine Journal*. 2013; 23 (3): 493–497. doi:10.1007/s00586-013-3036-6.
14. Järvinen J., Karppinen J., Niinimäki J. et al. Association between changes in lumbar Modic changes and low back symptoms over a two-year period. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015; 16 (1). doi:10.1186/s12891-015-0540-3.
15. Jensen T., Karppinen J., Sorensen J., et al. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *European Spine Journal*. 2008; 17 (11): 1407–1422. doi:10.1007/s00586-008-0770-2.
16. Karchevsky M., Schweitzer M., Carrino J., et al. Reactive endplate marrow changes: a systematic morphologic and epidemiologic evaluation. *Skeletal Radiol*. 2005; 34 (3): 125–129. doi:10.1007/s00256-004-0886-3.
17. Kjaer P., Korsholm L., Bendix T., et al. Modic changes and their associations with clinical findings. *European Spine Journal*. 2006; 15 (9): 1312–1319. doi:10.1007/s00586-006-0185-x.
18. Leboeuf-Yde C., Kjær P., Bendix T., Manniche C. Self-reported hard physical work combined with heavy smoking or overweight may result in so-called Modic changes. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9 (1): 5. doi:10.1186/1471-2474-9-5.
19. Mitra D., Cassar-Pullicino V., Mccall I. Longitudinal study of vertebral type-1 end-plate changes on MR of the lumbar spine. *Eur Radiol*. 2004; 14 (9). doi:10.1007/s00330-004-2314-4.
20. Modic M., Steinberg P., Ross J., et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988; 166 (1): 193–199. doi:10.1148/radiology.166.1.3336678.

М.В. Глебов

ГБУЗ ГKB им В.М. Буянова ДЗМ

Контакты:

Глебов Максим Владимирович;
glebov82@mail.ru

Орофациальная боль – одна из наиболее сложных диагностических проблем. Тесное взаимодействие анатомических структур, богатая иннервация и васкуляризация делают диагностический поиск весьма затруднительным. Основными источниками боли являются как интракраниальные, так и экстракраниальные структуры (ствол мозга, кости черепа, шейные позвонки, мышцы, клетчаточные пространства и фасции шеи, сосудисто-нервные пучки, носоротоглотка, гортань, трахея, язык и т.д.). В ряде случаев причиной лицевой боли могут стать объемные образования. В статье рассматривается клинический случай пациента, обратившегося за консультацией по поводу интенсивной боли по ходу нижней челюсти справа и невозможности открыть рот. В ходе осмотра сделан вывод о наличии экстракраниального патологического процесса в области правой крылонебной ямки. При дообследовании выявлен рак глотки с распространением на крылонебную мышцу, ветвь нижней челюсти. Подобрана анальгетическая терапия, проводится патогенетическое лечение основного заболевания. Тщательный опрос и осмотр являются важным фактором постановки правильного диагноза и назначения лечения при лицевых болях.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЛОЖНОГО СЛУЧАЯ ВТОРИЧНОЙ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Ключевые слова:

лицевая боль, орофациальная боль, невропатическая боль, невралгия, тригеминальная невралгия, рак.

Введение

Лицевые, в частности, орофациальные боли являются одним из наиболее распространенных видов болей в области головы и шеи. Вместе с тем данная патология представляет определенную диагностическую сложность для врача, поскольку может иметь самые разнообразные причины возникновения [3, 4]. Ввиду тесного взаимоотношения различных анатомических структур (ствол мозга, кости черепа, шейные позвонки, мышцы, клетчаточные пространства и фасции шеи, сосудисто-нервные пучки, носоротоглотка, гортань, трахея, язык и т.д.), определить точный источник и генез боли становится затруднительным, что в ряде случаев может приводить к ошибкам в диагностике и назначению неправильной терапии [3].

Часто источниками орофациальной боли являются челюсти, зубы, глотка. Основными причинами болей в данном случае могут стать инфекции (Herpes simplex, Varicella zoster, абсцессы и т.д.), аутоиммунные процессы (аллергические реакции, эритема и т.д.), травмы и операции, метаболические нарушения (диабетическая невропатия, дефицит витаминов группы В), внутрискелетные опухоли, а также внечерепные новообразования [3]. В 90% случаев опухолей встречается плоскоклеточный рак [5]. При этом в развитии боли играют важную роль как ноцицептивные, так и невропатические механизмы [1, 2, 5]. В данной статье описывается клинический пример диагностического поиска и адекватного обезболивания при орофациальной боли, обусловленной развитием рака глотки.

Пациент А., 42 года. Обратился за консультацией с жалобами на интенсивные боли в правой околоушной области с распространением по ходу нижней челюсти до подбородка, практически полную невозможность открывания рта. Боли носят тянущий («похоже на зубную») или простреливающий характер. Боль резко усиливается в ночное время, умеренно выраженный анальгетический эффект приносит прием НПВС или, эпизодически, трамадола. Из анамнеза известно, что в 2014 г. у пациента был выявлен ВИЧ, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза ремиссии на фоне ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия): атипичный микобактериоз с поражением легких, внутригрудных лимфоузлов, бронхов в анамнезе, кандидозный эзофагит в анамнезе. Ухудшение состояния раз-

Диагностика и лечение сложного случая вторичной орофациальной боли

вилось постепенно, примерно за 1 год до обращения. После проведения плановой бронхоскопии (гидроторакс неясного генеза) у пациента появилось ощущение крепитации в области височно-нижнечелюстных суставов с обеих сторон, затем через несколько месяцев присоединилась боль умеренной интенсивности в правой околоушной области и ограничение подвижности нижней челюсти. В течение последних нескольких недель перед консультацией интенсивность боли выросла до очень сильной (10 из 10 баллов по ВАШ), открывание рта стало невозможным. Обратился к челюстно-лицевым хирургам, проведено КТ и МРТ правого височно-нижнечелюстного сустава, выявлены начальные признаки артроза. Проведена перисуставная инъекция дексаметазона с незначительным уменьшением интенсивности болевого синдрома. Рекомендовано обратиться к неврологу. Объективно при осмотре: состояние пациента среднетяжелое, обращает на себя внимание снижение массы тела. Кожные покровы бледные. Отеков нет. А/Д 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 80 ударов в минуту, ритм правильный, дефицита пульса нет. Дыхание везикулярное, над всей поверхностью легких выслушиваются единичные рассеянные сухие хрипы. Живот в объеме не увеличен, не вздут, пальпаторно – мягкий, безболезненный, перитонеальных симптомов нет. Симптом поколачивания отрицательный, функции тазовых органов не нарушены. Неврологический статус: в сознании, ориентация во времени, месте и собственной личности сохранена. Фон настроения снижен. Менингеальных симптомов нет. Запахи различает. Глазные щели, зрачки D=S. Движения глазных яблок не ограничены, нистагма нет. Гипалгезия правой половины лица, по зонам иннервации ветвей тройничного нерва. Выраженная болезненность при пальпации в правой околоушной области, в проекции правой околоушной слюнной железы и жевательной мышцы справа, в точке выхода III ветви тройничного нерва. Рот закрыт. Активное и пассивное открывание рта невозможно. Двусторонний выраженный тризм. Гипотрофии жевательной мускулатуры не отмечается. При попытке имитации жевания жевательная мускулатура сокращается. Роговичный рефлекс сохранен. Лицо симметрично. Мимические пробы выполняет удовлетворительно. Слух не снижен. Глоточные рефлексы, рефлексы с мягкого неба, корня языка, положение языка, наличие атрофий языка, симметрию и объем движений мягкого неба оценить невозможно из-за нарушения открывания ротовой полости. Со слов сопровождающих, питается жидкой пищей через соломинку, при этом не поперхивается, тембр голоса не изменен. Гипотрофий плечевого пояса нет. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологических рефлексов нет. Чувствительных нарушений на туловище, в руках и ногах нет. Координаторные пробы выполняет в полном объеме. В пробе

Ромберга устойчив, походка не изменена. Нарушения корковых функций не выявлено. Пальпация паравerteбральных точек на шейном, грудном и поясничном уровнях безболезненная, симптомов натяжения нет. Объем движений в крупных суставах (активных и пассивных) не ограничен.

Жалобы, предъявляемые пациентом при осмотре (интенсивная боль в околоушной области, с распространением по ходу нижней челюсти дистально до подбородка, нарушение открывания рта), а также выявленные неврологические симптомы (болезненность при пальпации точки выхода III ветви тройничного нерва, болезненность при пальпации околоушной области и жевательной мышцы справа, выраженный тризм), вполне соответствовали одному из наиболее частых видов лицевой боли – тригеминальной невралгии. Однако с учетом анамнеза (наличие ВИЧ, постепенное развитие симптоматики, снижение массы тела, невозможность пассивного открытия ротовой полости), было заподозрено развитие внечерепного неопластического процесса с поражением крылонебной области справа. Решено провести дообследование в объеме МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с оценкой состояния мягких тканей шеи.

При проведении МРТ головного мозга с контрастированием выявлены единичные очаги, вероятнее всего, сосудистого генеза, в глубоких отделах белого вещества обоих полушарий головного мозга, без накопления контраста. Патологии интракраниальных сосудов не выявлено. При проведении МРТ шейного отдела позвоночника, спинного мозга и мягких тканей шеи с контрастным усилением выявлено интенсивно накапливающее контраст объемное образование в области правой подвисочной ямки размерами 43x35x38 мм с инфильтрацией нижней головки правой латеральной крыловидной мышцы, краевой деструкцией правой ветви нижней челюсти, с возможным распространением на мягкое небо и задние отделы правой половины корня языка (рис. 1–3). Пациент был направлен к онкологу для дальнейшего дообследования и определения тактики лечения.

С целью лечения болевого синдрома рекомендован прием карбамазепина с постепенным титрованием дозы от 200 мг 2 раза в сутки до 200 мг 4 раза в сутки, эторикоксиба (60 мг/сут), опиоидов. От приема опиоидов пациент воздерживается, так как передвигается за рулем. В связи с этим, а также с недостаточной эффективностью комбинации карбамазепина и НПВС, дополнительно назначен амитриптилин в дозе 25 мг/сут на ночь. На фоне приема карбамазепина, амитриптилина и эторикоксиба интенсивность боли снизилась до 6 баллов из 10. При проведении ПЭТ КТ получены данные о наличии специфической метаболически активной ткани в правой подвисочной ямке (первичная

CLINICAL OBSERVATION

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COMPLEX CASES OF SECONDARY OROFACIAL PAIN (CLINICAL OBSERVATION)

Glebov M.V.

City clinical hospital
after V.M. Buyanova
of the Department of health
of Moscow

Orofacial pain is one of the most difficult problems in pain medicine. Rich innervated and closely localized anatomic structures can make diagnostic process extremely complicated. The main sources of orofacial pain can be intra- and extra-cranial structures, such as brainstem, skull bones, vertebrae, muscles, neurovascular groups, pharynx, larynx etc. In some cases the reason of orofacial pain can be extracranial malignancies (eg cancer). In this manuscript we describe clinical case with patient with intensive pain in the right side of mandibula, along the mandibular nerve and full impossibility of mouth opening. There was a suspicion of possible extra-cranial neoplasm after examination. The pharyngeal cancer spreading on *m.pterygopalatinum* and mandibula was identified during instrumental diagnostics. Analgesic therapy was prescribed and chemotherapy is ongoing. Thus, careful examination and history taking are crucial factor of correct diagnostic and treatment of orofacial pain.

Keywords:

facial pain, orofacial pain, neuropathic pain, trigeminal neuralgia, cancer.

Contact:

Glebov Maxim Vladimirovich;
glebov82@mail.ru



РИСУНОК 1
ПАЦИЕНТ А. МРТ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ШЕИ, КОРОНАРНЫЙ СРЕЗ. ОБЪЕМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ РОТОНОСОГЛОТКИ ОБОЗНАЧЕНО СТРЕЛКОЙ.

опухоль). Онкологами проведена гистологическая верификация: плоскоклеточный ороговевающий рак. 22-26.09.2016 и 17-20.10.2016 пациенту проведены 2 курса химиотерапии, после которых и на фоне подобранной анальгетической терапии (карбамазепин 800 мг/сут, amitriptилин 25 мг/сут) интенсивность боли – 1 балл из 10. Эторикоксиб пациент принимает только при необходимости при усилении боли. Пациент продолжает наблюдение и лечение у онколога, невролога.

Окончательный диагноз: рак ротоглотки с распространением на носоглотку, корень языка, нижнюю челюсть T4N0M0. Синдром вторичной орофациальной боли, вторичная невралгия 3 ветви тройничного нерва справа. Тризм. ВИЧ-инфекция с 2014 г., стадия вторичных заболеваний 4 В, фаза ремиссии на фоне ВААРТ: атипичный микобактериоз с поражением легких, внутригрудных лимфоузлов, бронхов в анамнезе, манифестная ЦМВ-инфекция в анамнезе, кандидозный эзофагит в анамнезе.

Обсуждение

Основной клинический синдром у пациента на момент первичной консультации был представлен интенсивной болью по ходу III ветви тройничного нерва справа, тризмом, ограничением как активных, так и пассивных движений в височно-нижнечелюстных суставах, гипалгезией правой половины лица. С учетом выявленной очаговой неврологической симптоматики, а также наличия дополнительных «красных флажков» (снижение массы тела, ВИЧ-инфекция в анамнезе) принято решение об инструментальном дообследовании, что позволило выявить объемное образование и своевременно направить пациента к онкологу. С учетом характера боли («похожа на зубную», «простреливающая», ночное усиление интенсивности, распространение в зоне иннервации нижнечелюстного нерва, снижение болевой чувствительности в зонах иннервации всех 3 ветвей тройничного нерва), пальпа. торной болезненности в области подбородочного отверстия, так и в проекции крылонебного узла, жевательных мышц, околоушной об-

Диагностика и лечение сложного случая вторичной ороральной боли

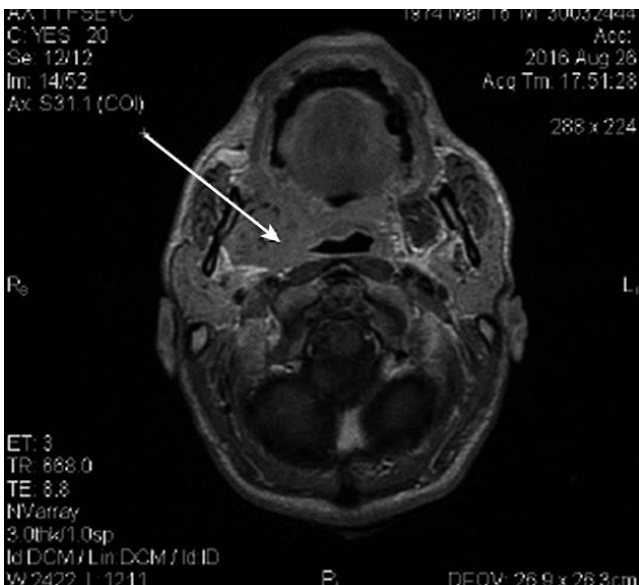


РИСУНОК 2
ПАЦИЕНТ А. МРТ мягких тканей шеи, аксиальный срез. Объемное образование ротоносоглотки обозначено стрелкой.



РИСУНОК 3
ПАЦИЕНТ А. МРТ мягких тканей шеи, аксиальный срез + контраст. Объемное образование ротоносоглотки обозначено стрелкой.

ласти, сделан вывод о наличии как ноцицептивного, так и невропатического компонентов лицевой боли. В связи с этим рекомендован прием карбамазепина, амитриптилина и эторикоксиба, что в комбинации с химиотерапией позволило снизить интенсивность болевого синдрома до 1 из 10 баллов по ВАШ.

Таким образом, проводя дифференциальную диагностику у пациентов с лицевой болью, необходимо помнить о возможной вторичной природе болевого синдрома, проводить подробный сбор анамнеза для выявления хорошо известных «красных флажков» (повышение температуры, ВИЧ, онкология в анамнезе, травмы и т.д.), полную и тщательную оценку

неврологического статуса с целью выявления очаговой неврологической симптоматики, что в конечном итоге определяет план дальнейшего обследования и правильную тактику лечения. Подбор анальгетической терапии у пациентов с хронической болью, согласно современным рекомендациям, должен базироваться на персонализированном подходе с выявлением вклада не только ноцицептивного, но и невропатического компонентов, а в ряде случаев и психосоциальных факторов, приводящих к хронизации. Наличие невропатического компонента боли требует назначения специфической терапии (антиконвульсанты, антидепрессанты) [5–8].

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2012; 9: 54–58.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. (ред.) Боль (практическое руководство для врачей). М.: Издательство РАМН, 2011. 512.
3. Pope J.E., Narouze S. Orofacial Pain. In: Benzon H.T., Raja S.N., Fishmann S.M. Et al (eds). Essentials of Pain Medicine, 3rd edition. Elsevier Saunders, 2011: 283–293.
4. Waldman S.D. Pain of the Ear, Nose, Sinuses, and Throat. In: Waldman S.D. Pain Management, 2nd edition. Elsevier, 2011: 913–918.
5. Romero-Reyes M., Salvemini D. Cancer and orofacial pain. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; [Epub ahead of print].
6. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015; 14 (2): 162–173.
7. Cruccu G., Finnerup N.B., Jensen T.S. et al. Trigeminal neuralgia. New classification and diagnostic grading for practice and research. Neurology 2016; 87: 220–228.
8. Al-Quitli K.W. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. Neurosciences (Riyadh). 2015 Apr; 20(2): 107–114.

С.А. Макаров,
М.В. Чурюканов,
В.В. Чурюканов

ФГБОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России, Москва, Россия

Контакты:
Чурюканов Максим Валерьевич;
mchurukanov@gmail.com

В обзоре отражены результаты исследований, посвященных механизму анальгетического действия антидепрессантов. Подробно представлен механизм действия препаратов данной группы, обсуждаются особенности безопасного применения этих лекарственных средств у пациентов с болевыми синдромами. Представлены клинические рекомендации по основным нозологическим формам, сопровождающимся болевыми синдромами.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ

Ключевые слова:
антидепрессанты, хроническая боль, лечение боли.

Введение

Хроническая боль – одна из важнейших проблем здравоохранения. Боль приносит страдания пациентам и приводит к значительным экономическим потерям. Распространенность хронических болевых синдромов в популяции составляет около 20% [8]. С патофизиологической точки зрения выделяют ноцицептивную (возникает при поражении тканей и связана с первичным раздражением периферических ноцицепторов), невропатическую (возникает при повреждении периферического или центрального отделов соматосенсорной системы) и психогенную боль. При этом у одного пациента в возникновении и поддержании болевого синдрома могут играть роль различные механизмы. Важно правильно оценить «вклад» каждого механизма, поскольку они требуют дифференцированной терапии [5, 60].

Антидепрессанты появились в психиатрической практике во второй половине XX в. В 1962 г. были опубликованы сведения о том, что трициклический антидепрессант имипрамин уменьшает боли при поражении суставов в 60–70% случаев [50]. В двойном слепом исследовании у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом и анкилозирующим спондилитом имипрамин продемонстрировал анальгетический эффект, превосходящий плацебо [78]. В обеих публикациях уменьшение боли обозначали как вторичный эффект по отношению к влиянию на депрессивное настроение. В настоящее время считают, что уменьшение болевого синдрома при использовании антидепрессантов не находится в прямой зависимости от их влияния на депрессивное настроение [52]. В то же время отмечено, что при лечении доксепином уменьшение боли связано с ослаблением симптомов депрессии [96]. Боль редко существует изолированно, поэтому такие эффекты антидепрессантов, как изменение настроения, мышечная релаксация, улучшение качества сна, часто опосредованно влияют на болевой синдром.

Лекарственные средства из группы антидепрессантов неоднородны. Согласно одной из классификаций, выделяют шесть основных групп антидепрессантов: трициклические антидепрессанты (ТЦА); тетрациклические антидепрессанты (ТеЦА); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН); селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН); ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО) [7].

Механизмы анальгетического действия антидепрессантов

Сведения о механизмах анальгетического действия антидепрессантов носят противоречивый характер. Это обусловлено тем, что в настоящее время нет адекватных моделей хронических болевых синдромов; при исследовании на животных эффект регистрируется после коротко-

ТАБЛИЦА 1.

УЧАСТИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ФОРМИРОВАНИИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ [87].

КОМПОНЕНТ	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ	ИНГИБИРУЮТ ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ СЕРОТОНИНА. НАРУШАЮТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА С РЕЦЕПТОРАМИ
АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ	ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С $\alpha 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМИ
ОПИОИДЕРГИЧЕСКИЙ	ИЗМЕНЯЮТ ПЛОТНОСТЬ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ. УВЕЛИЧИВАЮТ СОДЕРЖАНИЕ ОПИОИДОВ В НЕКОТОРЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА
СИСТЕМА ВОЗБУЖДАЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ	ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С NMDA-РЕЦЕПТОРОМ
АДЕНОЗИНОВАЯ СИСТЕМА	ИНГИБИРУЮТ ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ АДЕНОЗИНА
НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ	БЛОКИРУЮТ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ
КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛЫ	УВЕЛИЧИВАЮТ ПЛОТНОСТЬ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ L-ТИПА
ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ	БЛОКИРУЮТ ГИСТАМИНОВЫЕ, ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ НИКОТИНОВЫЕ И МУСКАРИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

го промежутка времени, в то время как у человека анальгетическое действие развивается в течение нескольких дней.

Трициклические антидепрессанты

В 1987 г. М.В. Мах и соавт. показали, что анальгетический эффект ТЦА не зависит от их действия на депрессивное настроение [52]. Позднее было установлено, что болеутоляющий эффект ТЦА развивается быстрее, чем антидепрессивный, в течение недели или менее от начала терапии ТЦА и при использовании относительно небольших доз. Существует мнение, что анальгетический эффект ТЦА обусловлен рядом механизмов, как центральных, так и периферических (табл. 1).

Серотонинергический компонент

В эксперименте показано, что ТЦА оказывают бульбоспинальное нисходящее ингибирующее влияние на нейрональную активность в спинном мозге [12]. При применении антагонистов серотонина антиноцицептивный эффект ТЦА снижается: р-хлорофенилаланин уменьшает содержание серотонина в ЦНС, что приводит к уменьшению антиноцицептивного эффекта ТЦА [81, 92]. Некоторые ТЦА нарушают обратный нейрональный захват серотонина [79]. Ряд ТЦА изменяют взаимодействие серотонина с рецепторами в нервной ткани [34].

Адренергический компонент

Адренергический компонент анальгетического действия ТЦА сходен с серотонинергическим

за счет усиления нисходящего бульбоспинального ингибирующего влияния. При использовании антагонистов норадреналина антиноцицептивный эффект ТЦА уменьшается [77, 92]. При применении фентоламина (антагонист $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторов) совместно с ТЦА уменьшается антиноцицептивный эффект антидепрессантов [9]. Однако использование антагониста $\alpha 1$ -адренорецепторов празозина совместно с ТЦА у мышей вызывало антиноцицептивный эффект. При применении amitриптилина совместно с антагонистом $\alpha 2$ -адренорецептора RX821002 антиноцицептивный эффект также наблюдался [42]. Таким образом, предполагается, что ТЦА часть антиноцицептивного эффекта проявляют через взаимодействие с системой $\alpha 2$ -, а другую – $\alpha 1$ -адренорецепторов.

Опиоидергический компонент

Опиоидергические эффекты ТЦА могут являться первичным звеном в формировании их антиноцицептивного действия. При этом другие, возможно, последующие составляющие также существенны. В опытах на животных показано, что антагонист опиоидных рецепторов налоксон блокирует антиноцицептивный эффект ТЦА [9]. Подобным образом совместное введение дельта-(δ)-опиоидного антагониста налтриндола с антидепрессантами сдвигает кривую «доза-ответ» для антидепрессантов вправо. Таким образом, наблюдается снижение антиноцицептивного эффекта ТЦА, тогда как введение ингибитора катаболизма энкефалинов ацеторфана с антидепрессантами дотиепином или

амитриптилином увеличивало их антиноцицептивный эффект [42]. Длительное применение антидепрессантов может изменять плотность опиоидных рецепторов [44] и увеличивать содержание опиоидов в некоторых структурах мозга [25].

N-метил-D-аспартатные рецепторы

Имипрамин и дезметилимипрамин предотвращают поступление ионов Ca^{2+} внутрь культуры корковых нейронов крысы, воздействуя на NMDA-рецепторы. Другие ТЦА оказывают подобный, но менее выраженный эффект [70]. Антидепрессанты связываются с комплексом NMDA-рецептора. Длительный прием антидепрессантов повреждает NMDA-рецепторы [86].

Аденозиновые рецепторы

Известно, что аденозин в эксперименте вызывает анальгезию [74], а в периферической и центральной нервной системе антидепрессанты ингибируют обратный захват аденозина в культурах клеток нейронов [66]. Антиноцицептивный эффект антидепрессантов ингибируют антагонисты аденозиновых рецепторов [32].

Натриевые каналы

Блокада Na-каналов участвует в формировании анальгетического эффекта антидепрессантов [28]. Амитриптилин оказался наиболее эффективным среди ТЦА в отношении блокады этих каналов. За ним следуют доксепин и имипрамин (оба эффективнее бупивакаина), затем – дезипрамин (менее эффективен, чем бупивакаин). Нортриптилин – один из менее эффективных блокаторов натриевых каналов [91]. Установлено, что N-метилдоксепин блокирует натриевые каналы и проявляет свойства длительно действующего местного анестетика [90]. Амитриптилин более эффективен, чем бупивакаин, на модели подкожной инфильтрационной анестезии [48], а также при интратекальном введении крысам и овцам [39]. При блокаде локтевого нерва у здоровых волонтеров обнаружено, что амитриптилин уступает бупивакаину, что не совпадает с результатами многочисленных исследований на животных [37]. Это может быть обусловлено тем, что оболочки нервов у человека толще, чем у крыс, и могут служить барьером для проникновения амитриптилина к нервным волокнам. При проведении проводниковой блокады местным анестетиком совместно с ТЦА происходит более стойкая блокада натриевых каналов [22]. Однако, если сравнивать местный анестезирующий эффект антидепрессантов с лидокаином, то активность N-фенилэтиламитриптилина в 50 раз выше, чем у лидокаина, активность амитриптилина – в 8 раз, бупивакаина – в 4 раза. В то же

время N-фенилэтиламитриптилин обладает узкой терапевтической шириной [40].

Кальциевые каналы

При кратковременном курсе антидепрессанты не оказывают заметного влияния на функцию кальциевых каналов, однако длительное применение циталопрама увеличивает плотность кальциевых каналов L-типа. Антиноцицептивный эффект антидепрессантов блокируется нифедипином [10].

Другие «мишени»

ТЦА блокируют гистаминовые H_1 -рецепторы, м- и н-холинорецепторы [74], что является причиной возникновения побочных эффектов антидепрессантов (например, сухость во рту, седация, затруднение мочеиспускания и др.).

На экспериментальных моделях показано, что некоторые ТЦА обладают противовоспалительным свойством. Так, при длительном введении имипрамина крысам, на кожу которых наносили каррагинан, вызывающий интенсивное воспаление, местный ответ значительно уменьшался [59]. Кломипрамин уменьшает признаки каррагинан-индуцированного воспаления дозозависимым образом, снижает содержание простагландина E2 и концентрацию субстанции P в воспалительном экссудате [18]. При длительном введении амитриптилина или имипрамина крысам с адьювант-индуцированным артритом отмечен антиноцицептивный эффект [21].

Показано, что при одновременном введении амитриптилина или имипрамина с формалином оба антидепрессанта уменьшали ответ первой и второй фазы формалинового теста. При длительном применении амитриптилина местно с формалином FOS-иммунная реактивность в заднем роге спинного мозга уменьшалась по сравнению с животными, которым вводили только формалин [46].

Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина

ТЦА вызывают эффект, действуя на различные механизмы ноцицепции. В то же время это обуславливает их многочисленные побочные эффекты. Предполагалось, что с внедрением в клиническую практику антидепрессантов с избирательным действием ТЦА будут вытеснены этими средствами, которые вызывают меньше побочных эффектов.

В тесте «горячей пластины» флувоксамин вызывал дозозависимый анальгетический эффект, в то время как флуоксетин и циталопрам проявляли слабые анальгетические свойства [76]. Аналь-

гетический эффект этих СИОЗС не изменялся при введении антагониста опиоидных рецепторов налоксона. Напротив, при исследовании анальгетического эффекта пароксетина налоксон уменьшал анальгетический эффект. Таким образом, пароксетин может взаимодействовать с опиоидергической системой [30]. В том же исследовании пароксетин-индуцированная анальгезия ингибировалась 5-HT₃ антагонистом одансетроном, но не 5-HT₂ антагонистом кетансероном.

Ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина

Эти препараты составляют сравнительно новую группу антидепрессантов, которые используют для лечения хронической боли. Благодаря способности селективно воздействовать на различные звенья системы моноаминовых нейротрансмиттеров, они вызывают меньше побочных эффектов, чем ТЦА, ТеЦА и СИОЗС [60]. Милнаципран блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в равной степени, в то время как дулоксетин имеет аффинность к серотонинергическим синапсам в 10 раз, а венлафаксин – в 30 раз большую [89].

Двойное действие на серотонин- и адреналинергические механизмы обуславливает более выраженный эффект при лечении хронической боли, чем воздействие только на серотониновое звено. Антидепрессанты с двойным механизмом оказывают более длительное обезболивающее действие, чем те, что воздействуют только на одну из моноаминергических систем. Как серотонин, так и норадреналин вовлекаются в контроль боли через нисходящие пути болевой чувствительности. Предполагается, что анальгетический эффект этих антидепрессантов связан со способностью повышать активность норадреналина и серотонина в ЦНС, и он не зависит от антидепрессивного эффекта. Эти вещества уменьшают восприятие боли за счет активации нисходящей системы серотонинергической и норадренергической ингибиции [4].

Антидепрессанты других групп

Ребоксетин относят к *селективным ингибиторам обратного захвата норадреналина*. Ребоксетин обладает небольшим (или не обладает вовсе) аффинитетом к серотонинергическим и дофаминергическим синапсам или к мускариновым и гистаминовым рецепторам, но тем не менее обладает достаточной эффективностью при депрессии [65]. Ограниченные исследования не показали анальгетической активности этого препарата [11].

Сведений об анальгетических эффектах *тетрациклических антидепрессантов* немного. При сравнении amitriptилина с ТеЦА мапротилином у пациентов с постгерпетической невропатической болью мапротилин проявил анальгетическую активность, но она была значительно ниже эффекта amitriptилина [83]. При исследованиях на животных мirtазапин продемонстрировал анальгетическое действие путем активации антиноцицептивной системы в тесте «горячей пластины» и во вторую фазу формалинового ответа [19].

Известны многочисленные побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, а также необходимость соблюдения диеты при использовании препаратов из группы *ингибиторов моноаминоксидазы*. Поэтому их применение для лечения болевых синдромов не рассматривается.

Несмотря на то, что бупропион классифицирован как *ингибитор обратного захвата дофамина*, он также обладает адренергической активностью. Доказательства анальгетической активности бупропиона весьма ограничены: в плацебо-контролируемом исследовании показано, что 73% пациентов с невропатической болью отмечают ее уменьшение [80].

Лечение боли в клинической практике. Рекомендации

В результате обработки данных различных исследований был рассчитан коэффициент NNT (Number Needed to Treat) для различных антидепрессантов. В отношении анальгетиков данный коэффициент показывает количество пациентов, которых следует пролечить, чтобы уменьшить болевой синдром на 50% или более у одного пациента. Например, NNT равный двум показывает, что болевой синдром уменьшается на 50% и более у каждого второго пациента. ТЦА проявили анальгетическую эффективность при лечении различных заболеваний (табл. 2). NNT для пароксетина составил 5, для флуоксетина – 15,3 [56]. Это позволяет сделать вывод, что доказательства эффективности СИОЗС при лечении боли ограничены и требуются дополнительные исследования в этой области [72]. Несмотря на хорошие результаты, полученные на моделях боли, не все группы антидепрессантов оказались эффективными в клинической практике при лечении пациентов с болевыми синдромами [6].

Постгерпетическая невралгия (ПГН)

В исследованиях [49, 55, 97–100] показано, что amitriptилин, нортриптилин и дезипрамин эффективны при лечении боли, связанной с ПГН. Amitriptилин уменьшал боль более чем у 65%

ТАБЛИЦА 2
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЦА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ [57].

ЗАБОЛЕВАНИЕ	NNT
БОЛЕВАЯ ФОРМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	3,0
ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ	2,3
АТИПИЧНАЯ ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ	2,8
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ	1,7

пациентов с ПГН [99], однако в другом исследовании процент таких пациентов равен 47 [55]. При сравнении амитриптилина с ТеЦА мапротилином отмечено, что при применении амитриптилина анальгетический эффект был выше. При увеличении дозы амитриптилина наблюдается прямая корреляция между её увеличением, частотой приема и выраженными побочными эффектами [98]. При сравнении нортриптилина с амитриптилином показано, что анальгетический эффект данных препаратов одинаковый, однако при приеме нортриптилина чаще наблюдались побочные эффекты [100]. В исследовании [49] установлена эффективность дезипрамина при ПГН.

Рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) по фармакологическому лечению невропатической боли

Лечение постгерпетической невралгии: препараты первой линии – ТЦА, прегабалин/габапентин, лидокаин (у пожилых), уровень А; препараты второй линии – опиоиды, капсаицин (крем), уровень А.

Болевая форма диабетической полиневропатии (БДП)

Установлена эффективность ТЦА – амитриптилина, имипрамина, кломипрамина, дезипрамина, нортриптилина – при БДП [41, 53, 54, 82, 83].

При сравнении дезипрамина и амитриптилина показано, что оба препарата оказывают сходное по эффективности действие [54]. Кломипрамин превосходит дезипрамин по эффективности [82]. В отличие от дезипрамина при увеличении дозы имипрамина или кломипрамина анальгетический эффект возрастает [83].

В исследовании [61] показано, что эффективность амитриптилина и габапентина при БДП одинакова.

При сравнении ТЦА и СИОЗС установлена меньшая эффективность последних при БДП [85]. Так, пароксетин уступал в этом отношении имипрамину, вызывая при этом меньше побочных эффектов [54]. При сравнении ряда антидепрессантов оказалось, что около 70% пациентов отмечали значительное уменьшение боли при приеме амитриптилина, 61% – дезипрамина, 48% – флуоксетина, 41% – плацебо. Циталопрам проявил умеренный эффект при незначительном побочном действии [84].

Дулоксетин оказался высокоэффективным средством при БДП с хорошим профилем безопасности [3, 68, 69, 88]. При этом процент выбывания пациентов из исследования составил 12 [68]. В процессе лечения дулоксетином у некоторых больных диабетом отмечались колебания уровня глюкозы в крови, что не коррелировало с анальгетическим эффектом [45].

Анальгетический эффект дулоксетина превышал таковой у плацебо при использовании препарата в диапазоне доз 60–120 мг/сутки. При этом увеличение дозы не сопровождалось повышением анальгезии, но количество и выраженность побочных эффектов возрастали.

В систематическом обзоре [38], содержащем результаты 6 исследований (460 пациентов с невропатической болью), показано, что в 4-х из них венлафаксин статистически значимо уменьшал болевой синдром.

Рекомендации EFNS по фармакологическому лечению невропатической боли

Лечение болевой полиневропатии: препараты первой линии – габапентин, прегабалин, ТЦА, СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин), уровень А.

Центральная невропатическая боль

В исследовании [23] изучали пациентов с болью в результате повреждения спинного мозга. Пациенты были случайно распределены в две группы, одна из которых получала амитриптилин, а другая – активное плацебо (плацебо, которое порождает побочные эффекты исследуемого лекарственного средства, но не то специфическое терапевтическое действие, которым предположительно это средство обладает). При оценке боли до и после лечения выявлена эффективность амитриптилина по сравнению с плацебо. В то же время в литературе встречаются противоположные сведения об эффективности ТЦА при болевых синдромах вследствие повреждения спинного мозга, однако эти сведения основаны на описаниях случаев, а не на слепых плацебо-контролируемых исследовани-

ях [29, 35]. Показано, что amitриптилин оказывает выраженный анальгетический эффект у пациентов с центральной постинсультной болью [51].

Рекомендации EFNS по фармакологическому лечению невропатической боли

Лечение центральной невропатической боли: препараты первой линии – габапентин, прегабалин, уровень А; amitриптилин, уровень В/А.

Фибромиалгия (ФМ)

ФМ является комплексным заболеванием с большим спектром симптомов, поэтому рассмотреть эффективность лекарственных средств с позиции доказательной медицины достаточно сложно. В связи с этим в литературных источниках можно встретить исследования, в которых эффективность антидепрессантов у пациентов с ФМ не доказана [71], и, напротив, исследования, результаты которых говорят об эффективности антидепрессантов [64].

В исследовании [15] показано, что ТЦА улучшают качество сна, уменьшают тревогу, но не влияют на напряженность и болезненность триггерных точек. В исследовании [24] после 1-го месяца лечения ФМ улучшение отмечали 21% пациентов (0% получавших плацебо). После 6 месяцев лечения количество пациентов, отмечающих улучшение, увеличилось до 36% и 19% соответственно.

В многочисленных исследованиях показано, что СИОЗС вызывают незначительный анальгетический эффект при ФМ. Так, в одном из таких исследований обследовали 22 пациента и сравнили эффект циталопрама и плацебо [63]. После 8 недель лечения (4 недели лечения плацебо, 4 недели – циталопрамом) не обнаружено различий при измерении боли различными шкалами, а также при использовании шкал депрессии.

Применение СИОЗС при ФМ может вызвать парадоксальную реакцию в виде усиления симптомов ФМ. В исследовании [13] при опросе с помощью шкалы тяжести ФМ (FIQ) показано, что у пациентов с ФМ, которые получали флуоксетин (45 мг/день или более), нарастали такие симптомы, как боль, тревога и депрессия. С другой стороны, существует гипотеза, что СИОЗС в больших дозах могут ингибировать обратный нейрональный захват норадреналина. В свою очередь это может косвенно усиливать анальгетический эффект [62].

В систематическом обзоре [27] показано, что пациенты с ФМ, получавшие милнаципран, отмечали больший обезболивающий эффект, чем в контрольной группе.

Традиционно для лечения ФМ используют ТЦА, однако их побочные эффекты снижают у пациентов приверженность лечению. Напротив, СИОЗС имеют меньше побочных эффектов, но обладают малой эффективностью при данном заболевании. СИОЗСН сочетают низкий риск развития побочных эффектов и обладают достаточной эффективностью. При применении венлафаксина в дозе менее 150 мг/сутки он проявляет свойства СИОЗС, а в дозах более 150 мг/сутки – свойства СИОЗСН. Таким образом, при лечении болевых синдромов данный препарат следует назначать в дозе более 150 мг/сутки.

Дулоксетин проявил эффективность не только в отношении боли, но и других симптомов, сопровождающих ФМ. В исследовании [14] показано, что дулоксетин значительно уменьшает боль, количество триггерных точек и увеличивает болевой порог этих точек по сравнению с плацебо. При приеме антидепрессантов, в частности, дулоксетина, значительно улучшается качество жизни пациентов с ФМ, а анальгетические свойства дулоксетина не зависят от его влияния на депрессивное настроение [16].

Подобные сведения об эффективности лечения ФМ получены при использовании милнаципрана [95] и венлафаксина [75].

Рекомендации Техасского университета (США) по лечению фибромиалгии у взрослых (дано в сокращении – представлена только фармакотерапия) [93]. Антидепрессанты: ТЦА – amitриптилин, уровень А; СИОЗСН – дулоксетин, милнаципран, уровень А; венлафаксин, уровень С; СИОЗС – флуоксетин, пароксетин, уровень В; циталопрам, уровень D.

Другие заболевания

Исторически анальгетический эффект антидепрессантов был впервые описан у пациентов с суставной болью [50]. В отдельных исследованиях показано, что ТЦА уменьшают боль при остеоартрите [21].

Диагноз *боли в нижней части спины* весьма распространен, он включает широкий спектр различных проблем, что делает его важным для врачей различных специальностей. В единственном отчете о рандомизированном контролируемом исследовании применения доксепина у пациентов с болью в нижней части спины показано, что препарат может оказать умеренный анальгетический эффект и уменьшить симптомы депрессии [43]. В систематическом обзоре 10 исследований [94] не установлено различий между плацебо и антидепрессантами при лечении хронической неспецифической боли в

ANTIDEPRESSANTS
IN THE TREATMENT OF PAINS.A. Makarov, M.V. Churukanov,
V. V. ChurukanovFirst MG MU them. I.M. Sechenov
of Ministry of Healthcare

The review provides the results studies on the mechanism of analgesic action of antidepressants. Detailed mechanism of action of drugs from antidepressant class, discusses the featured of safe use these drugs in patients with pain syndromes. Presents clinical guidelines for the main nosological forms, accompanied by pain syndromes.

Keywords:
antidepressants, pain, pain syndromes.

Contact:
Churukanov Maxim Valerievich;
mchurukanov@gmail.com

спине. Однако механизм противоболевого действия антидепрессантов основан не только на редукции депрессии (уменьшение выраженности депрессии уменьшает болевой синдром), но и на усилении действия экзогенных (НПВП) и эндогенных анальгезирующих веществ (эндорфины, энкефалины). Поэтому антидепрессанты могут играть важную роль в комплексной терапии боли в спине [1].

Применение amitriptilina у больных с онкологическими заболеваниями и невропатической болью не дало желаемого результата, при этом исследование включало всего 16 пациентов [58].

Антидепрессанты не проявили эффективности при лечении ВИЧ-ассоциированной сенсорной невропатии [48].

Безопасность и побочные эффекты антидепрессантов

Безопасность антидепрессантов неодинакова при их применении в неврологической и психиатрической практике. Для лечения болевых синдромов обычно используют небольшие дозы антидепрессантов (в 2 и более раз меньше), чем при лечении депрессии.

При применении современных антидепрессантов частота возникновения и выраженность побочных эффектов ниже, чем при приеме ТЦА. В метаанализе [17] исследовали переносимость ТЦА и СИОЗС, используемых для лечения депрессии; был вычислен NNN – Number Needed to Harm (в данном случае этот показатель отражает количество пациентов, из которых один вынужден прекратить прием данного препарата из-за побочных эффектов). Для ТЦА этот показатель составил от 5 до 11 и от 21 до 94 – для СИОЗС.

У пациентов с тяжелой депрессией (с бредовыми идеями самообвинения и самоуничтожения, суицидальными мыслями) повышен *риск суицида*, поэтому необходимо участие психиатра в лечении такого пациента [2].

При приеме антидепрессантов часто отмечается *увеличение массы тела*. При использовании данных препаратов для лечения депрессии улучшение настроения оказывало положительное влияние на аппетит. ТЦА чаще, чем СИОЗС, вызывают увеличение массы тела пациентов, что отрицательно сказывается на приверженности пациентов к лечению [33].

При приеме ТЦА наблюдаются и побочные эффекты, связанные с действием на холинергическую систему: *сухость во рту, седация, затруднение мочеиспускания, запоры*.

В исследовании [36] изучали группу из более 2 200 пациентов с переломом бедра; 70% принимали лекарственную терапию до момента перелома. При сравнении с группой контроля оказалось, что эти пациенты принимали ТЦА или СИОЗС в два раза чаще, что свидетельствует об *увеличении риска падений* при приеме антидепрессантов.

При назначении любых препаратов беременным следует соблюдать особую осторожность. Показано, что *ни ТЦА, ни СИОЗС не могут быть применены во время беременности*, так как это сопряжено с высоким риском развития врожденных пороков развития [31].

С осторожностью следует назначать любые препараты с седативным эффектом пациентам, которые *водят автотранспорт*. В исследовании [67] обследовали пациентов после однократного приема (без титрова-

ния дозы) антидепрессанта с седативным эффектом (амитриптилин, имипрамин, доксепин, миансерин) и тестировали их на способность управлять автомобилем. Полученные данные были сопоставимы, как если бы пациенты приняли алкоголь в дозе, эквивалентной 0,8 мг/мл. При дальнейшем приеме антидепрессантов в течение недели способность управлять автомобилем была такой же, как и в контрольной группе (получавшей плацебо). Исключение составили пациенты, получавшие миансерин, – их способность управлять автомобилем осталась нарушенной. Отмечено, что одновременный прием бензодиазепинов с антидепрессантами значительно нарушает способность управлять автомобилем. При приеме СИОЗС не отмечено влияния на способность управлять автомобилем. Во время приема ТЦА пациенты должны быть предупреждены, что необходимо избегать управления автомобилем во время титрования препарата. Также пациентов следует предупреждать о взаимодействии ТЦА с другими препаратами, обладающими седативными свойствами.

Установлено, что для флуоксетина характерен повышенный риск развития пептических язв, чем для других СИОЗС [20]. В крупном исследовании обследовали более 15 000 пациентов, которые впервые начали систематически принимать НПВП с антидепрессантами или только НПВП. Подсчитывали количество первых случаев описания пептических язв (при приеме НПВП и без них), на второй день при приеме НПВП и на 10-й день при приеме антидепрессантов. 619 пациентов получали ТЦА (без НПВП) – инцидентность пептических язв составила 0,051. В группе получавших только СИОЗС (1181 пациент)

инцидентность – 0,06. При одновременном приеме СИОЗС и НПВП (86 пациентов) инцидентность – 0,634, а в группе, получавшей ТЦА и НПВП, – 0,127. Полученные данные позволяют сделать вывод, что при назначении СИОЗС и НПВП *следует соблюдать осторожность в отношении развития пептических язв* [26].

Заключение

Многочисленные исследования, в том числе выполненные с соблюдением принципов доказательной медицины, свидетельствуют о том, что антидепрессанты являются эффективными средствами в лечении ряда болевых синдромов. Клинические и экспериментальные данные подтверждают предположение о том, что анальгетические свойства этой группы веществ имеют самостоятельный характер и не являются вторичными по отношению к их основному – антидепрессивному – эффекту.

Однако стоит иметь в виду, что антидепрессанты оказывают действие на болевой синдром опосредованно, поэтому их целесообразно использовать в комбинации с другими методами лечения (лекарственными и нелекарственными). В настоящее время не существует универсального алгоритма выбора антидепрессанта для лечения болевого синдрома, так как у каждого пациента существует различный вклад дисфункционального компонента в общую картину заболевания. Поэтому для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами необходим *мультидисциплинарный подход* (с участием врача-психиатра и других специалистов) для определения и реализации *индивидуального* плана лечения.

Список литературы

1. Боль в шее и спине: руководство для врачей. Ф.А. Хабиров, Ю.Ф. Хабилова. Казань: Медицина, 2014, 504.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессии в неврологической практике. М., 2007, 198.
3. Воробьева О.В. Возможности антидепрессантов в лечении хронической боли. Фарматека. 2007; 12 (146): 92–97.
4. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: «АММ ПРЕСС», 2014, 592.
5. Дюкова Г.М. Хронические болевые синдромы в общей практике: проблемы диагностики и лечения. Consilium medicum. Неврология. 2009; 1: 45–49.
6. Мосолов. С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995, 565.
7. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник. О.С.Левин. 10-е изд. М.: МЕД-пресс-информ, 2014, 368.
8. Яхно Н.Н. Неврология боли. Росс. журн. боли. 2013; 2 (39): 3–6.
9. Ansuategui M., Naharro L., Feria M. Noradrenergic and opioidergic influences on the antinociceptive effect of clomipramine in the formalin test in rats. Psychopharmacology 1989; 98: 93–96.
10. Antkiewicz-Michaluk L., Romanska I., Michaluk J. et al: Role of calcium channels in effects of antidepressant drugs on responsiveness to pain. Psychopharmacology (Berl) 1991; 105: 269–274.
11. Aragona M., Bancheri L., Perinelli D. et al: Randomized double-blind comparison of serotonergic (Citalopram) versus noradrenergic (Reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform, DSM-IV-TR pain disorder. Eur J Pain 2005; 9: 33–38.
12. Ardid D., Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and “chronic” injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. Pain 1992; 49: 279–287.

13. Arnold L.M., Hess E.V., Hudson J.I. et al: A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112: 191–197.
14. Arnold L.M., Lu Y., Crofford L.J., et al: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974–2984.
15. Arnold L.M., Keck P.E., Welge J.A. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000; 41: 104–113.
16. Arnold L.M., Rosen A., Pritchett Y.L., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005; 119: 5–15.
17. Arroll B., Macgillivray S., Ogston S., et al: Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3: 449–456.
18. Bianchi M., Rossoni G., Sacerdote P., et al: Effects of clomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 466–469.
19. Bomholt S.F., Mikkelsen J.D., Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005; 48: 252–263.
20. Brambilla P., Cipriana A., Hotopf M., et al: Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 69–77.
21. Butler S.H., Weil-Fugazza J., Godefroy F., et al: Reduction of arthritis and pain behaviour following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant-induced arthritis. *Pain* 1985; 23: 159–175.
22. Butterworth J.F., Strichartz G.R. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72: 711–734.
23. Cardenas D.D., Warms C.A., Turner J.A., et al: Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 365–673.
24. Carette S., Bell M.J., Reynolds W.J., et al: Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 32–40.
25. De Felipe M.C., De Ceballos M.L., Gil C., et al: Chronic antidepressant treatment increases enkephalin levels in n. accumbens and striatum of the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 112: 119–122.
26. De Jong J.C., Van den Berg P.B., Tobi H., et al: Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 591–595.
27. Derry S., Gill F., Phillips T., et al: Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3.
28. Dick I.E., Brochu R.M., Purohit Y., et al: Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007; 8: 315–324.
29. Donovan W.H., Dimitrijevic M.R., Dahm L., et al: Neurophysiological approaches to chronic pain following spinal cord injury. *Paraplegia* 1982; 20: 135–146.
30. Duman E.N., Kesim M., Kadioglu M., et al: Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in anti-nociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 161–165.
31. Eberhard-Gran M., Eskild A., and Opjordsmoen S.: Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2005; 28: 695–706.
32. Esser M.J., Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal anti-hyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2000; 399: 131–139.
33. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2006; 11: S37–S41.
34. Fillion G., Fillion M.P.: Modulation of affinity of post-synaptic receptors by antidepressant drugs. *Nature* 1981; 292: 349–351.
35. Frakash A.E., Portenoy R.K. The pharmacological management of chronic pain in the paraplegic patient. *J Am Paraplegia Soc* 1986; 9: 41–50.
36. French D.D., Campbell R., Spehar A. et al: Outpatient medications and hip fractures in the US: a national veterans study. *Drugs Aging* 2005; 22: 877–885.
37. Fridrich P., Eappen S., Jaeger W., et al: Phase 1a and 1b study of amitriptyline for ulnar nerve block in humans: side effects and efficacy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1511–1518.
38. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M. et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. January 1, 2015; 8; CD011091/
39. Gerner P., Haderer A.E., Mujtaba M., et al: Assessment of differential blockade by amitriptyline and its. *Anesthesiology* 2003; 98: 1484–1490.
40. Gerner P., Mujtaba M., Khan M., et al: N-phenylethyl amitriptyline in rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 2002; 96: 1435–1442.
41. Gomez-Perez F.J., Rull J.A., Dies H., et al: Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23: 395–400.

42. Gray A.M., Pache D.M., Sewell R.D. Do α 2-adrenoreceptors play a role in the antinociceptive mechanism of action of anti-depressant compounds? *Eur J Pharmacol.* 1999; 378: 161–168.
43. Hameroff S.R., Cork R.C., Scherer K., et al: Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 22–27.
44. Hamon M., Gozlan H., Bourgoin S., et al: Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline. *Neuropharmacology* 1987; 26: 531–539.
45. Hardy T., Sachson R., Shen S., et al: Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007; 30: 21–26.
46. Heughan C.E., Allen G.V., Chase T.D., et al: Peripheral amitriptyline suppresses formalin-induced Fos expression in the rat spinal cord. *Anesth Analg* 2002; 94: 427–431.
47. Khan M.A., Gerner P., Wang G.K.: Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. *Anesthesiology* 2002; 96: 109–116.
48. Kieburz K., Simpson D., Yiannoutsos C., et al: A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 1998; 51: 1682–1688.
49. Kishore-Kumar R., Max M.B., Schafer S.C., et al: Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 305–312.
50. Kuipers R.K. Imipramine in the treatment of rheumatic pain. *Acta Rheum Scand* 1962; 8: 45–51.
51. Leijon G., Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27–36.
52. Max M.B., Culnane M., Schafer S.C., et al: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589–596.
53. Max M.B., Kishore-Kumar R., Schafer S.C., et al: Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3–9.
54. Max M.B., Lynch S.A., Muir J., et al: Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250–1256.
55. Max M.B., Schafer S.C., Culnane M., et al: Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427–1432.
56. McQuay H.J., Moore R.A. Antidepressants and chronic pain. *BMJ* 1997; 314: 763–764.
57. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A., et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996; 68: 217–227.
58. Mercadante S., Arcuri E., Tirelli W., et al: Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002; 88: 239–242.
59. Michelson D., Misiewicz-Poltorak B., Raybourne R.B., et al: Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenin. *Agents Actions* 1994; 42: 25–28.
60. Milka J., Zychowska M. et al. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain – clinical and experimental studies. *Pharmacological Reports* 2013, 65: 1611–1621.
61. Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P., et al: Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931–1937.
62. Nakajima K., Obata H., Iriuchijima N., et al: An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain* 2012; 153: 990–997.
63. Norregaard J., Volkmann H., Danneskiold-Samsoe B.: A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445–449.
64. O'Malley P.G., Balden E., Tomkins G., et al: Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 659–666.
65. Papakostas G.I., Nelson J.C., Kasper S., et al: A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 122–127.
66. Phillis J.W., Wu P.H.: The effect of various centrally active drugs on adenosine uptake by the central nervous system. *Comp Biochem Physiol* 1982; 72C: 179–187.
67. Ramaekers J.G.: Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 20–29.
68. Rashkin J., Pritchett Y.L., Wang F., et al: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346–356.
69. Rashkin J., Smith T.R., Wong K., et al: Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9: 29–40.
70. Reynolds I.J., Miller R.J. Tricyclic antidepressants block N-methyl-d-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 95–102.
71. Rossy L.A., Buckelew S.P., Dorr N., et al: A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999; 21: 180–191.

72. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3.
73. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatr Neurosci*. 2001; 26: 21–29.
74. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol* 1998; 347: 1–11.
75. Sayar K., Aksu G., Ak I., et al: Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561–1565.
76. Schreiber S., Pick C.G.: From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 464–468.
77. Schreiber S., Backer M.M., Pick G.G.: The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273: 85–88.
78. Scott W.A.: The relief of pain with an antidepressant in arthritis. *Practitioner* 1969; 202: 802–807.
79. Segawa T., Kuruma I.: Influences of drugs on the uptake of 5-hydroxytryptamine by nerve-ending particles of rabbit brain stem. *J Pharm Pharmacol* 1968; 20: 320–322.
80. Semenchuk M.R., Sherman S., and Davis B.: Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57: 1583–1588.
81. Sierralta F., Pinardi G., Miranda H.F.: Effect of p-chlorophenylalanine and alpha-methyltyrosine on the antinociceptive effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 276–280.
82. Sindrup S., Gram L.F., Skjold T., et al: Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms: a double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 683–691.
83. Sindrup S., Gram L.F., Skjold T., et al: Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 509–515.
84. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A., et al: The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547–552.
85. Sindrup S.H., Gram L.F., Brosen K., et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135–144.
86. Skolnick P., Layer R.T., Popik P., et al: Adoption of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 23–26.
87. Smith H.S., Argoff C.E., McCleane G. Antidepressants as Analgesics. *Practical Management of Pain*, 38, 530–542.e4.
88. Smith T.R. Duloxetine in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 215–223.
89. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., et al: SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10: 732–747.
90. Sudoh Y., Cahoon E.E., De Girolami U., et al: Local anesthetic properties of a novel derivative. *Anesth Analg* 2004; 98: 672–676.
91. Sudoh Y., Cahoon E.E., Gerner P., et al: Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain* 2003; 103: 49–55.
92. Tura B., Tura S.M.: The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res* 1990; 518: 19–22.
93. University of Texas, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program. Management of fibromyalgia syndrome in adults. Austin (TX): University of Texas, School of Nursing; 2009 May. 14.
94. Urquhart D.M., Hoving J.L., Assendelft W.W., et al. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD00170.
95. Vitton O., Gendreau M., Gendreau J., et al: A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: S27–S35.
96. Ward N.G., Bloom V.L., Friedel R.O.: The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. *Pain* 1979; 7: 331–341.
97. Watson C.P., Evans R.J.: A comparative trial of amitriptyline and zimelidine in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1985; 23: 387–394.
98. Watson C.P., Chipman M., Reed K., et al: Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29–36.
99. Watson C.P., Evans R.J., Reed K., et al: Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671–673.
100. Watson C.P., Vernich L., Chipman M., et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166–1171.

М.В. Глебов¹,
Г.Е. Шевцова²

¹ГБУЗ, ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ;

²ФГБОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова,

Москва, Россия

ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛИ, КЛАГЕНФЮРТ, 4-9 СЕНТЯБРЯ 2016 г. (EUROPEAN PAIN FEDERATION KLAGENFURT PAIN SCHOOL)

С 4 по 9 сентября 2016 г. в Австрии, неподалеку от города Клагенфюрт, в местечке Пёрчах-ам-Вёртерзее, расположенном на берегах живописного озера в окружении альпийских гор, состоялась ежегодная школа под эгидой Европейской федерации по изучению боли. Организованная ведущими экспертами по боли, школа традиционно затрагивает самые важные и актуальные вопросы диагностики и лечения болевых синдромов и привлекает молодых ученых и врачей из самых разных стран Европы, в том числе из России. В этом году от России присутствовали два делегата – М.В. Глебов и Г.Е. Шевцова, они поделились своими впечатлениями о школе.

Прежде всего, мы бы хотели поблагодарить президиум Российского общества по изучению боли и лично президента общества, академика РАН Н.Н. Яхно за предоставленную возможность посетить школу по боли европейского уровня. Наше обучение на данном курсе осуществлялось по гранту EFIC (Европейской федерации по изучению боли), по рекомендации и при финансовой поддержке Российского общества по изучению боли (РОИБ). Организаторы школы – профессор Рудольф Ликар (R. Likar), руководитель центра боли и паллиативной помощи госпиталя Клагенфюрт (Австрия), и профессор Рейнхард Ситтль (R. Sittl) из университетской клиники боли Эрланген (Германия). В числе преподавателей школы – ведущие специалисты по проблеме боли из Австрии, Германии, Италии, Румынии, России, Словакии и других стран.

Открыл школу вновь избранный президент EFIC К. Уэллс (Ch. Wells). Он рассказал о структуре федерации, ее целях и задачах. Одним из основных направлений деятельности EFIC является повышение качества образования в области боли. EFIC издает журнал и создает многочисленные интернет-ресурсы, направленные на обучение специалистов, проводит конгрессы и конференции, а также очные обучающие циклы по теме «Болевые синдромы» с последующими экзаменами и получением сертификата, действительного на всей территории Европы. Не менее важная работа проводится федерацией на уровне властных структур европейских государств в рамках начатой в 2011 г. инициативы «Европа против боли». Ещё одно направление работы – взаимодействие с сообществами пациентов с целью защиты интересов больных с хронической болью. Лекция президента Европейской федерации по изучению боли вызвала живой интерес слушателей, многие участники заинтересовались возможностью продолжения обучения в рамках программ Европейской федерации по изучению боли.

Сегодня очевидно, что качественное лечение болевого синдрома начинается с точной диагностики и определения ведущего механизма развития боли. В связи с этим огромное внимание было уделено патофизиологическим механизмам, лежащим в основе возникновения и поддержания различных типов боли, а также диагностическим подходам к пациентам с болью. Семинар, посвященный механизмам возникновения ноцицептивной боли, провели профессора Р. Ликар и Р. Ситтль. В основе семинара – серия клинических случаев, на примере которых подробно разбирались типы и патофизиологические механизмы боли, а выбор анальгетика участникам предлагалось сделать на основании предполагаемого ведущего механизма возникновения боли.

Профессор Н. Крчевски-Скварц (N. Krceviski-Skvarc) подробно разобрала вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения больных при висцеральной боли, в том числе при послеоперационной. Профессор А. Ника из Медицинского Университета Бухареста ознакомила слушателей с современными представлениями о болевых синдромах у пациентов с двигательными расстройствами, туннельными синдромами, артрозами, травмами, уделив важное внимание вопросам биомеханики боли, а также реабилитации таких больных. Ещё одна лекция была посвящена проблемам боли при остеоартрите.

В ходе обучения были рассмотрены подходы к диагностике и терапии невропатической боли. Роберто Казале (R. Casale), научный директор реабилитационного центра в Бергамо (Италия), подробно разобрал вопросы анатомии, физиологии и топической диагностики данного вида боли, еще раз подчеркнув, что на 90% успех лечения зависит от постановки точного диагноза. Профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Ан.Б. Данилов в своей лекции продемонстрировал важность персонализированного подхода к пациенту с невропатической болью. Подробно были разобраны механизмы поддержания невропатической боли, даны патогенетические обоснования для назначения тех или иных средств фармакотерапии.

Особое внимание было уделено дисфункциональной боли на примере такого заболевания как фибромиалгия. На реальных клинических примерах были рассмотрены принципы диагностики и лечения пациентов с ФМ.

Подробную лекцию о причинах, диагностике и лечении головной боли прочитал профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Ал.Б. Данилов. В ходе сообще-

ния подробно были разобраны патогенетические механизмы, клиника, диагностика и методы лечения мигрени и головной боли напряжения. Подчеркнуто, что решающую роль в лечении головной боли играет не только верно назначенный препарат, но и правильная коммуникация врача и пациента. Помимо фармакотерапии, обсуждались также когнитивно-поведенческая терапия и психотерапия и их роль в лечении пациентов с головными болями.

Ещё один семинар был посвящен такой сложной проблеме, как комплексный регионарный болевой синдром. Данное состояние часто возникает после травм и оперативных вмешательств, сопровождается интенсивной болью и вегетативными изменениями. Подчеркнута значимость современных методов диагностики комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС), включающих неврологический и нейроортопедический осмотры, функциональное МРТ-исследование головного мозга и сцинтиграфию костей. Кроме того, было продемонстрировано, что решающее значение в успехе терапии КРБС имеет мультидисциплинарный подход или командная работа врачей различных специальностей (неврологов, хирургов, ортопедов, кинезиотерапевтов, физиотерапевтов).

Кроме диагностики и патофизиологии, большое внимание было уделено различным методам лечения боли. Затрагивалась тема рационального назначения анальгетиков, в том числе опиоидов, в раннем послеоперационном периоде, при травмах и неотложных состояниях. Подробно освещались вопросы терапии онкологической боли, в частности, подбора рациональных комбинаций препаратов в данной ситуации. Сотрудником клиники боли и Университета Западной Австралии С. Шугом (S. Schug) детально были разобраны вопросы клинической фармакологии и токсичности неопиоидных анальгетиков, а А. Копф (A. Kopf) (кафедра физиологии университета Найроби) коснулся актуального на сегодняшний день в мире вопроса доступности опиоидных анальгетиков. В ходе школы разбирались и относительно новые фармакологические методы лечения боли. Так, директор клиники Института боли С. Бриль (S. Brill) остановился на аспектах применения тетрагидроканнабинола для терапии боли. Данный подход активно используется в клиниках Израиля, Нидерландов, в ряде штатов США.

Большой интерес вызвала тематика интервенционных методов лечения болевых синдромов. Профессор Р. Ликар в своей лекции рассмотрел основные принципы инвазивного лечения как онкологической, так и неонкологической боли. Лекция включала вопросы тактики и безопасности те-

рапии, представлена методика проведения данных манипуляций. Профессор К. Бресчан (Ch. Breschan) из клиники боли Клагенфурта продемонстрировал опыт проведения аксиальных блокад и регионарной анестезии в педиатрии, а профессор М. Шпендель (M.C. Spindel), руководитель отделения нейрохирургии госпиталя Клагенфурт, подробно остановился на механизмах, причинах, вопросах диагностики и лечения невралгии тройничного нерва. Им были освещены как малоинвазивные методики (РЧА тройничного узла), так и оперативные вмешательства (микроваскулярная декомпрессия при невро-васкулярном конфликте – наиболее частой причине тригеминальной невралгии).

Помимо медикаментозной терапии боли рассматривались и иные методы лечения и восстановления нарушенных функций. Так, участники семинара под руководством физиотерапевта Б. Диссельхоффа (B. Disselhoff) (Германия) могли отработать практические навыки в применении чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС), эффективной в составе комплексной терапии при большинстве болевых синдромов. Важное место в лечении хронической боли отводится психотерапии. П. Маттенклодт (P. Mattenklodt), психотерапевт университетской клиники Эрланген (Германия), подробно рассмотрел вопросы управления болью, когнитивно-поведенческой терапии, большое внимание уделил различным релаксационным техникам, знакомство с которыми необходимы пациенту с хронической болью.

Собственным опытом жизни с хронической болью поделился Питер Моор, британец, страдающий хронической болью в спине. В течение 7 лет он не работал, был социально дезадаптирован до тех пор, пока ни принял участие в одной из образовательных программ для пациентов с хронической болью в Великобритании. После этого его жизнь «разительно изменилась». Благодаря приобретенным навыкам управления болью, Питер не только живет полной жизнью, но и помогает жить другим. Он автор собственной методики «управления болью», автор пособия для врачей и пациентов. Основным мотивом его выступления было правильная расстановка приоритетов на каждом этапе лечения, постановка целей и задач, коррекция образа жизни с учетом наличия боли, а также

правильное общение между врачом и пациентом, а точнее – работа в команде.

Наряду с лекциями ведущих специалистов современных клиник программа Европейской школы лечения боли также включала в себя проведение интерактивных обсуждений реальных клинических ситуаций.

Слушателям представлялись видеоматериалы с жалобами пациентов, анамнезом заболевания, существующим планом лечения и данными проведенных обследований, на основании которых предлагалось решить ту или иную клиническую и терапевтическую задачу, используя различные варианты и схемы. В ходе дискуссий обсуждались актуальные вопросы применения существующих групп лекарственных веществ, а также доступность их в различных странах.

Важно, что слушатели курса смогли не только получить теоретический багаж знаний, но и ознакомиться с особенностями работы клиники боли Клагенфурт, где были продемонстрированы устройство клиники, новейшее оборудование и современные диагностические и лечебные методы, основанные на мультимодальном подходе к терапии. На пациентах были продемонстрированы методики проведения лечебных блокад под УЗИ-контролем. Обсуждались также приемы релаксации и особенности физической реабилитации пациентов в групповых программах в зависимости от основного заболевания на примере неспецифической боли в спине.

Таким образом, помимо знаний о патофизиологии, клинике, диагностике и терапии болевых синдромов, в ходе цикла слушатели смогли почерпнуть важнейший принцип работы специалиста по лечению болевых синдромов: индивидуальный подход к каждому пациенту, внимание к деталям, работа в команде как с пациентом, так и с врачами других специальностей, мультимодальный подход к лечению, выражающийся в рациональном применении различных доступных методик с доказанной высокой эффективностью.

Посещение Европейской школы, на наш взгляд, предоставило участникам широкие возможности для систематизации знаний и обмена опытом по актуальным вопросам ведения больных с острой и хронической болью различной этиологии.

Д.А. Тумуров

ГБУЗ «Научно-практический
психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева ДЗМ»,
Москва, Россия

8-Я ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ПО НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ, БЕРГАМО 10–13 ОКТЯБРЯ 2016 г. (8th EFIC BERGAMO PAIN SCHOOL “NEUROPATHIC PAIN”)

10–13 октября 2016 г. на севере Италии, в городе Бергамо состоялась 8-я школа по Невропатической боли под эгидой Европейской федерации боли членов Международной ассоциации по изучению боли (EFIC). Организатор школы – профессор Roberto Casale, научный руководитель центра реабилитологии Бергамо (Италия). В числе преподавателей школы – ведущие специалисты по проблеме боли из Великобритании, Италии, Франции, Швеции и других стран. В своем приветственном обращении президент EFIC Chris Wells (Великобритания) рассказал о структуре федерации, ее целях и задачах. Также Chris отметил, что с момента основания в 1993 г. численность федерации возросла до 20 тыс. специалистов, занимающихся изучением и лечением боли (среди них – врачи, научные сотрудники, реабилитологи, психологи, медсестры).

Основная задача проведения школы – организация диалога между ведущими специалистами по изучению боли и практикующими врачами, уточнение подходов неврологической оценки для выявления нейропатической боли, улучшение их способности интерпретировать клинические, инструментальные и лабораторные данные, выбор наиболее подходящего лечения. В работе школы приняли участие 16 специалистов из 9 стран Европы, занимающихся практическими и теоретическими вопросами болевых синдромов (неврологи, реабилитологи, нейрохирурги, анестезиологи и др.). Российская делегация состояла из одного специалиста. Программа школы включала пленарные лекции, тематические семинары и отработку практических навыков. Среди многих важных тематических вопросов были рассмотрены научные основы диагностики и лечения невропатических болевых синдромов, новые достижения в терапии боли, связанные с их эффективностью. Большое внимание было уделено механизмам и фенотипам невропатической боли.

В своей лекции Anthony Dickenson (Великобритания) представил подробно пациенто-ориентированный подход к диагностике и терапии, базирующийся на различных механизмах возникновения боли. Руководитель школы Roberto Casale (Италия) в своем докладе разобрал вопросы патофизиологии и топической диагностики центральной и периферической нейропатической боли. Проявления

позитивных и негативных симптомов вследствие повреждения или заболевания нервной системы на фоне других симптомов (моторных, вегетативных и др.) продемонстрировал в своем выступлении Didier Bouhassira (Франция). В следующем докладе он обратил внимание на преимущества и недостатки разных вопросников, анкет для диагностики невропатической боли.

Семинар, посвященный объективной диагностике боли, был разделен на 2 части. Первая часть под руководством Luis Garcia-Larrea (Франция) была посвящена теоретическим основам объективной диагностики невропатических болевых синдромов. Вторая часть проходила в крупном реабилитационном центре *Habilita Zingonia*, где под руководством экспертов в области нейрофизиологии студенты школы участвовали в рутинных нейрофизиологических исследованиях (электронейромиография, соматосенсорные вызванные потенциалы), пробовали свои силы в аппаратном QST (количественное сенсорное тестирование). Antonio De Tanti (Италия), исследователь и практикующий врач клиники *Habilita Zingonia*, подробно разобрал вопросы диагностики болевых синдромов у пациентов с коммуникативными проблемами (младенцы, дети, взрослые, с нарушениями сознания и когнитивной сферы). Участники школы имели возможность закрепить полученные данные с помощью отработки навыков диагностики болевых синдромов у пациентов с коммуникативными барьерами.

Доклад Maria Nolano (Италия) был посвящен другому методу диагностики заболеваний соматосенсорной системы – биопсии кожи для определения плотности интраэпидермальных нервных волокон. Доклад вызвал живой интерес и дискуссию среди слушателей. Carlo Porro (Италия) в своей лекции затронул вопросы невровизуализации при болевых синдромах. По данным функциональной МРТ, активность мозга при острой и хронической боли различается. Carlo отметил, что при различных хронических болевых синдромах (например, болевая форма синдрома запястного канала) отмечается локальное снижение плотности серого вещества в специфических областях головного мозга. Семинар под руководством Valeria Tugnoli (Италия) посвящен инструментальной диагностике вегетативной нервной системы. Были продемонстрированы результаты собственных исследований у пациентов с вегетативными нарушениями. Особая роль болевых синдромов в ревматологии была подчеркнута в докладе Piercarlo Sarzi-

Puttini (Италия). Были подробно разобраны клинические и лабораторные «красные флажки» ноцицептивной и невропатической боли. Per Hansson (Швеция-Норвегия) провел несколько теоретических и практических семинаров на тему клинического осмотра пациентов с хроническими болевыми синдромами. Per представил современные подходы к клинической диагностике наиболее распространенных состояний, сопровождающихся болью (болевая форма диабетической полиневропатии, постгерпетическая невралгия, компрессионные невропатии и др.). Все участники семинара активно подключились к клиническому осмотру пациентов клиники *Habilita Care and Rehabilitation*.

Особого внимания заслуживает «аперитив»-сессия, под руководством R. Casale. Участники должны были описать свои вкусовые ощущения, вызванные различными стимулами (включая дегустацию вина), чтобы понять, как порою трудно пациентам описать свои болевые ощущения.

Помимо диагностики и патофизиологии невропатических болевых синдромов, большое внимание было уделено различным медикаментозным методам лечения. В своем сообщении Paola Sacerdote (Италия) подробно рассказала о классификации противоболевых лекарственных средств, а также о перспективах развития фармакологии в этой области. Затрагивалась тема рационального назначения анальгетиков, в том числе опиоидов, в раннем послеоперационном периоде, при травмах и неотложных состояниях. Следующим вызвавшим большой интерес слушателей был семинар, посвященный результатам исследований местных методов терапии боли, таких как аппликации с лидокаином,



Участники 8-й Европейской школы по невропатической боли

применение пластыря с 8% капсаицином. Отдельно обсуждались особенности применения баклофеновой помпы при болевых синдромах.

Magdi Hanna (Великобритания) в своем выступлении остановился на вопросах диагностики и терапии онкологической боли и, в частности, на рациональном подборе комбинаций различных методов лечения с доказанной высокой эффективностью.

Таким образом, помимо знаний о патофизиологии, клинических проявлениях, диагностических методах и лечении невропатических болевых синдромов, в ходе цикла участники смогли усвоить важнейшие принципы работы специалиста по лечению болевых синдромов, такие как индиви-

дуальный подход, внимание к деталям, мультимодальный подход к диагностике и лечению.

8-я школа по невропатической боли под эгидой EFIC предоставила широкие возможности для систематизации знаний и обмена опытом по актуальным вопросам диагностики и лечению невропатических болевых синдромов. У всех преподавателей присутствовал неподдельный интерес и желание донести всю необходимую информацию до каждого.

Хотелось бы выразить глубокую благодарность президиуму Российского общества по изучению боли за предоставленную возможность участия в образовательной школе европейского уровня.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ
РОССИЙСКОЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ
РОССИЙСКОЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ГОЛОВНОЙ БОЛИ
НОВОСИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ВСЕРОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА НЕВРОЛОГОВ

XXIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

25–27 МАЯ 2017 г.

НОВОСИБИРСК

Место проведения: Центр культуры и отдыха ПОБЕДА, 630099 Новосибирск, ул. Ленина, 7

Глубокоуважаемые коллеги!

Президиум Российской общества по изучению боли доводит до Вашего сведения, что 25–27 мая 2017 г. в Новосибирске планируется проведение XXIII Российской научно-практической конференции с международным участием «**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**»

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
- Тазовые боли
- Болевые синдромы в акушерстве, гинекологии и урологии
- Болевые синдромы в педиатрии
- Болевые синдромы в стоматологической практике
- Невропатические болевые синдромы
- Послеоперационные болевые синдромы
- Боль в онкологии
- Болевые синдромы в клинике внутренних болезней
- Психогенные болевые синдромы
- Методы оценки и диагностики хронической боли
- Нейрохирургическая коррекция болевых синдромов
- 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.

Основные цели 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 по проблеме боли.

Планируется сертификация конференции в системе непрерывного медицинского образования.

Предполагаемое количество делегатов – 600 чел.

Место проведения конференции: Центр культуры и отдыха ПОБЕДА, 630099 Новосибирск, ул. Ленина, 7

Контактные телефоны и e-mail

В Новосибирске: Доронина Ксения Сергеевна, тел. 8 913 986-80-07, doroninaya@gmail.com

в Москве: 8 495 601-24-20, rusbolinet@yandex.ru

Заявки на участие в конференции и тезисы докладов необходимо отправлять по e-mail: rusbolinet@yandex.ru

Тезисы будут бесплатно опубликованы в Российском журнале боли.

Срок представления тезисов в оргкомитет Конференции – до 10 февраля 2017 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 2-х машинописных страниц через 1,5 интервала формата А4, 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» (ПетровНовосибирскКонкурс). 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.**

Оргкомитет конференции