

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

БОЛИ

В НОМЕРЕ

ФАКТОРЫ РИСКА, ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ДОРСОПАТИЙ

БОЛЬ КАК ПРИЧИНА ПОВЫШЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ

ГЕНЕТИКА СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВЫХ УСТАНОВОК
У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ТРЕВОГИ,
ДЕПРЕССИИ И НАРУШЕНИЙ СНА

РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

2
2017



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

Шировов 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

№ 2 (53)

2017

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 за 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

- Барулин А.Е., Курушина О.В.
Факторы риска, донозологическая диагностика и коррекция дорсопатий 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Арутюнян А.С.
Влияние болевой стимуляции на уровень нейронального маркера c-fos в некоторых отделах головного мозга 7
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А.
Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей 14
- Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ломакин А.И.
Генетика серотониновых рецепторов в патогенезе первичных головных болей 21
- Рабинович С.А., Васильев Ю.Л.
Оценка формирования болевых установок в стоматологии с помощью шкалы катастрофизации боли 26
- Кондрашкин П.В., Давыдова Е.В., Шибкова Д.З.
Изменение индивидуального болевого порога в паравертебральных точках в процессе реабилитации у лиц с отклонениями состояния позвоночно-двигательных сегментов 31
- Скоробогач М.И., Степанова З.Е., Максюков С.Ю., Татьянченко В.К., Серпионов С.Ю.
Прогнозирование результатов лечения различных клиничко-нейрофизиологических вариантов послеоперационной миофасциальной дисфункции жевательной мышцы 38
- Вышлова И.А., Карпов С.М.
Новые возможности коррекции тревоги, депрессии и нарушений сна у больных с хроническими неспецифическими болевыми синдромами в нижней части спины 45
- Карасева Р.С., Силаев М.А.
Возможности оптимизации периоперационного обезболивания при ринологических операциях 49
- Пулькина О.Н., Куклин Д.В., Вишневский А.А., Беляков М.В.
Основные показатели интенсивности боли у больных туберкулёзным спондилитом после радикально-реконструктивных операций на позвоночнике 56

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Ковражкина Е.А.
О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В12 62

ОБЗОР

- Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Шевцова Г.Е.
Рефлексотерапия хронической боли: клиническая практика с позиции доказательной медицины 74

ОБОЗРЕНИЕ

- Паломар Х., Исайкин А.И., Свет М.С., Алексеев А.В.
Нейрорецепторная терапия. Метод глубокого сухожильного рефлекса (P-DTR) в функциональной неврологии. От теории к практике 82
- Шевцова Г.Е., Чурюканов М.В.
XXII Российская научно-практическая конференция с международным участием «БОЛЬ – БОЛЕЗНЬ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ», г. Волгоград, 15–17 сентября 2016 г. 88

А.Е. Барулин,
О.В. Курушина

ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
Волгоград, Россия

Контакты:
Барулин Александр Евгеньевич;
barulin23@mail.ru

В профилактике развития дорсопатий важным является донозологическая диагностика. Она основана на выявлении факторов риска. Факторы риска разделяются на корректируемые, которые можно изменить, и некорректируемые. Корректируемые факторы: медико-биологические, гигиенические, поведенческие и социальные. На основе анализа строится алгоритм превентивной коррекции двигательного стереотипа.

ФАКТОРЫ РИСКА, ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ДОРСОПАТИЙ

Ключевые слова:

боль в спине, дорсопатия, донозологическая диагностика, факторы риска.

Боль в спине – имеется множество мифов, фальсификаций и догм, что за таким плотным заслоном ее саму даже и не видно!

В большинстве экономически развитых стран четко определилось изменение профиля заболеваемости в сторону так называемых «неспецифических болезней», в том числе и неспецифических болей в спине.

Особенно важным процессом, отражающим эти изменения, является резкий рост вертеброневрологической нозологии среди лиц молодого возраста. Учитывая большой интерес к проблемам болей в спине, всегда встает вопрос о поиске первопричины, оценке степени влияния таких факторов, как медико-биологические, гигиенические, поведенческие и социальные. И, что немаловажно, необходим поиск возможности донозологической коррекции, когда изменения еще носят функциональный характер, так как у пациентов в условиях широкой доступности разнообразных лекарственных препаратов имеются все основания не уделять достаточного внимания профилактическим процедурам. Так, по С.Р. Чапман «ничего неделание и прием обезболивающих становятся для больных привычкой». Такая привычка ведет к выработке у пациентов стратегии на катастрофизацию и переходит в последующем в бездеятельность.

Признавая дискуссионность данной проблемы, очевидной представляется существующая на данный момент гипердиагностика остеохондроза позвоночника, приводящая к хронизации процесса и формированию у пациента установки на «безысходность» и «неизлечимость».

В настоящее время неспецифическая боль в спине рассматривается с точки зрения многофакторной модели развития с учетом как генетической предрасположенности, так и влияния средовых факторов. А это особенно важно в условиях глобального изменения образа жизни среднестатистического городского человека. Ряд ученых рассматривают вертеброневрологические изменения как адаптацию опорно-двигательного аппарата к формирующимся условиям нового образа жизни. Несмотря на то, что такая адаптация связана в большинстве случаев с биомеханическими перестройками (локальные перегрузки позвоночно-двигательных сегментов), они в свою очередь приводят к де-

RISK FACTORS, PRENOLOGICAL DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF DORSOPATHIES

Barulin A.E., Kurushina O.V.

Volgograd state medical university, Volgograd, Russia

In the prevention of dorsopathies important preclinical diagnosis. It is based on the identification of risk factors. Risk factors are divided into adjustable, which can be changed, and uncorrectable. Adjustable factors: medico-biological, hygienic, behavioral and social. Based on the analysis, an algorithm is developed for preventive biomechanical correction of the motor pattern.

Keywords:

back pain, dorsopathy, prenosological diagnosis, risk factors.

Contact:

Barulin A. E.; barulin23@mail.ru

компенсации в трофических системах. Также надо учитывать возрастающие психоэмоциональные нагрузки на городского человека.

Абсолютно понятно, что невозможно приспособиться ко всем воздействующим факторам, и человеку как биосоциальному существу необходимо постоянно адаптироваться к наиболее значимым для себя изменениям. Представляется правильным, что именно на этом должны быть сосредоточены усилия современных методов лечения, отдавая тем самым предпочтение превентивной медицине.

Среди наиболее широко рассматриваемых факторов риска выделяют: женский пол, средний возраст, травму позвоночника в анамнезе, наследственность, тяжелые и несбалансированные физические нагрузки, длительное нахождение в вынужденной и нефизиологической позе, монотонную работу, курение, ожирение, неудовлетворенность профессиональной деятельностью и т.д.

Принято разделять все факторы риска на корректируемые, то есть те, которые мы можем изменить, и некорректируемые. Одними из наиболее важных корректируемых факторов являются «малоподвижный образ жизни с отсутствием физических нагрузок» и «избыточная масса тела». В клинической практике даже сформировался такой термин, как «диванный человек», т.е. индивидуум, практически лишенный необходимой физической нагрузки. Эти факторы сочетают в себе длительные статические нагрузки на позвоночник, противоестественное положение тела, неорганизованное рабочее место, избыточные временные перегрузки. Наряду с малоподвижным образом жизни встречаются и монотонные стереотипные повторяющиеся движения, частые наклоны вперед и повороты тела, вибрация. Что же касается длительной статической нагрузки, то имеются данные, подтверждающие, что развитие артроза фасеточных суставов может быть спровоцировано как при длительном стоянии, так и сидении.

При этом возникающий мышечный дисбаланс, биомеханические перестройки могут иметь тесную связь с влиянием острого или хронического стресса. В отдельных случаях фактор стресса имеет большее значение, чем механические факторы, особенно при затяжном течении патологического процесса.

Преимущественное влияние этих факторов обусловлено как социально-экономической ситуацией, установившейся в условиях кризиса и характеризующейся спадом производства, низким доходом населения и безработицей, способствующей формированию у работающего населения психоэмоционального и социального стресса, так и сформировавшимися межличностными отношениями в семье и на рабочем месте.

Значительный вклад в развитие вертеброневрологической патологии, конечно же, оказывают и индивидуальные соматотипические особенности (сколиоз, кифосколиоз, сутулость), но в большинстве случаев она связана со слабостью мышечного корсета и отсутствием регулярных занятий физкультурой.

Таким образом, описанные выше факторы достаточно широко распространены, оказывают взаимопотенцирующее влияние друг на друга, но в то же время могут быть устранены или, по крайней мере, их действие может быть сведено к минимуму. И в этих условиях поиск донологических методов диагностики и коррекции является одним из важнейших задач современной медицины.

Донозологическая диагностика – это установление группы донозологических клинко-физиологических признаков риска развития дорсопатий; изучение механизмов формирования постурального дисбаланса и функциональных биомеханических изменений двигательного стереотипа; определение выраженности функциональных нарушений биомеханики опорно-двигательного аппарата. Важным является фактометрический подход к клинко-физиологическим, социально-демографическим, производственным и психосоциальным факторам. Согласно требованиям ВОЗ, факторы отбираются по принципу наиболее вероятного воздействия на здоровье, возможности их корректировки и изучения. В фактометрии используются шкалы диапазонов риска, базирующихся на принципах выявления суммы всех прогностических коэффициентов. Таким путем реализуется доклиническое экспресс-обследование, направленное на выявление факторов риска развития неврологических проявлений при дорсопатиях.

Донозологическая коррекция. Выявленные факторы риска развития дорсопатий должны корректироваться с применением таких способов, как: теоретическое обучение основам гигиены поз, навыкам «правильного» двигательного стереотипа в повседневных условиях; разъяснения положения СанПиН по организации рабочих мест. Для пациентов должны работать школы по болям в спине, где значительная часть времени уделяется отработке навыков правильного поведения при моделировании повседневных бытовых и рабочих ситуаций. А превентивная коррекция (для практически здоровых лиц и группы риска по данной нозологии) включает комплекс физической коррекции двигательного стереотипа (для группы с вертеброневрологической патологией). В рамках таких школ представляется необходимым применение методик, базирующихся преимущественно на кинезиотера-

певтических технологиях и направленных на обеспечение поддержания мышечной силы и полного объема движений, контроль амплитуды движений, усиление проприоцептивной афферентации, тренировку координации и ловкости движений.

Справедливо заметить, что лечение вертеброневрологических заболеваний – это междисциплинарная проблема, решение которой требует равноправного участия нейрофизиологов, неврологов, альгологов, кинезиологов, мануальных терапевтов, травматологов-ортопедов. Терапия призвана повысить качество жизни пациентов, так как созданное мнение о неизбежности прогрессирования «остеохондроза позвоночника» становится для больных привычкой, которая ведет к выработке у пациентов стратегии на катастрофизацию, в последующем сменяющуюся бездеятельностью. Лечение этой категории больных требует комплексного подхода, в первую очередь направленного на немедикаментозную коррекцию, в т.ч. и с применением технологий биологической обратной связи с межсистемным сопряжением. Такой подход способствует активному вовлечению пациентов в процесс лечения и повышению мотивационных установок на выздоровление. При этом опыт ведущих клиник мира по лечению вертеброневрологической патологии демонстрирует, что затраты, связанные с междисциплинарным взаимодействием и со значительным акцентом на немедикаментозные способы лечения, полностью окупаются, а пациенты после прохождения специальных лечебных программ быстрее возвращаются к работе.

Важную роль в решении проблемы неспецифической боли в спине должно сыграть массовое внедрение образовательных программ, направленных на информирование населения о причинах возникновения вертеброневрологической патологии и мерах по предупреждению ее развития и прогрессирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадюкин В.В., Годзенко А.А. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома. РМЖ. 2007; 26: 1998.
2. Баранцевич Е.Р., Андреев В.В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. Врач. 2012.; 11: 13–19.
3. Барулин А.Е. Комплексный метод оценки факторов риска развития вертеброгенной патологии. Вестник Волгогр. гос. мед. университета. 2012; 3: 37–40.
4. Барулин А.Е. Клинико-физиологическое прогнозирование риска развития дорсопатий и комплексная коррекция их неврологических проявлений. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Волгогр. гос. мед. университет. Волгоград, 2012.
5. Барулин А.Е., Рыбак В.А., Клаучек С.В. Применение метода сенсомоторного управления дыханием для коррекции дыхательной дисфункции при синдроме вегетативной дистонии. Вестник Волгогр. гос. мед. университета. 2003; 59: 9: 190–192.
6. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 1: 30–36.
7. Кукушкин М.Л. Хроническая боль. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 80–86.

8. Курушина О.В., Барулин А.Е. Цервикогенная головная боль – повод для дискуссии. РМЖ. 2012; 20(29): 1484–1488.
9. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине: гендерные особенности. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (2): 477–481.
10. Dommerholt J., Grieve R., Hooks T., Layton M. A critical overview of the current myofascial pain literature. J Bodyw Mov Ther. 2015 Oct. Vol. 19 (4): 736–746.
11. Roger D., Runolfur P., Lenka B., et al. CDIME group. Common diagnoses in internal medicine in Europe 2009: a pan-European, multi-centre survey. Eur J Intern Med. 2010 Oct. Vol. 21 (5): 449–452.
12. Turner J.A., Mancl L., Aaron L.A. Pain-related catastrophizing: a daily process study. Pain. 2004 Jul. Vol. 110 (1-2): 103–111.
13. Turo D., Otto P., Hossain M., et al. Novel Use of Ultrasound Elastography to Quantify Muscle Tissue Changes After Dry Needling of Myofascial Trigger Points in Patients With Chronic Myofascial Pain. J Ultrasound Med. 2015 Dec. Vol. 34 (12): 2149–2161.

А.С. Арутюнян

Ереванский государственный
медицинский университет,
кафедра биохимии

Контакты:
Арутюнян Асмик Самвеловна;
h_hasik@mail.ru

Различные участки мозга играют важную роль в модуляции боли, формировании и хранении болевых воспоминаний, а также в процессах обезболивания.

Цель исследования – изучение особенностей процесса формирования болевой памяти в префронтальной коре и гиппокампе. В качестве маркера боли был использован белок *c-fos*. На основании полученных данных об изменении содержания маркера боли *c-fos* в различных участках мозга под влиянием раздражителей разной интенсивности можно высказать предположение, согласно которому информация о боли, поступающая в префронтальную кору, не передается в гиппокамп, что, с учетом эмоциональной составляющей боли, возможно, является следствием формирования некоей защитной реакции ограждающей организм от негативных воздействий.

ВЛИЯНИЕ БОЛЕВОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА УРОВЕНЬ НЕЙРОНАЛЬНОГО МАРКЕРА C-FOS В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ключевые слова:

болевая память, болевые агенты, зеркальная боль, гиппокамп, префронтальная кора.

Боль представляет собой сложный процесс, включающий сенсорно-дискриминационный, аффективно-мотивационный и когнитивно-эмоциональный компоненты [25]. Различные области мозга играют важную роль в модуляции боли.

Сложный и многокомпонентный путь ноцицепции начинается с первичных афферентных нейронов на периферии и заканчивается в коре головного мозга, включая множество участков, так называемую сеть мозга, активируемую под влиянием острой боли.

Группой исследователей предложен термин «болевая матрица» для обозначения группы областей мозга, последовательно активируемых под влиянием острой боли.

Принято считать, что кора головного мозга играет важную роль в восприятии и модуляции боли. Первичная и вторичная соматосенсорная кора головного мозга участвуют в пути, ответственном за чувственное восприятие боли [12]. По мнению некоторых исследователей, при хронической боли активируются те участки головного мозга, которые вовлечены в регуляцию эмоций [2].

В настоящем исследовании основное внимание акцентируется на двух регионах мозга, вовлеченных в пути ноцицепции, – префронтальной коре головного мозга и гиппокампе.

Деятельность префронтальной коры ассоциируется преимущественно с когнитивными и эмоциональными функциями, такими как внимание, принятие решений, целеустремленное поведение и кратковременная память [8, 20]. Согласно имеющейся информации, различные субрегионы префронтальной коры играют определенную роль в модуляции острой боли; в частности, было установлено, что медиальная префронтальная кора головного мозга участвует в передаче сигналов, ответственных за неприятные ощущения боли [14], эффект плацебо [23].

Гиппокамп является мозговой структурой, связанной с многочисленными функциями памяти. [10]. Известно, что гиппокамп необходим для формирования новых знаний и эпизодических воспоминаний, потеря этой области мозга приводит к необратимой амнезии, в ходе которой не сохраняются новые воспоминания, в то время как уже существующие остаются неизменными [5]. Отмеченная структура также участвует в пространственной и контекстуальной памяти и, как было показано, участвует в восприятии хронической боли. [16].

Предположительно, связь между гиппокампом и префронтальной корой имеет большое значение в процессах обучения и памяти [11].

Цель данной работы – изучение экспрессии гена *c-fos* в гиппокампе и префронтальной коре при различных типах повторной болевой стимуляции (формалин, капсаицин, адьювант Фрейнда) с применением модифицированного болевого теста.

Материалы и методы

Нами были использованы следующие группы экспериментальных животных:

1. Контроль (без проведения каких-либо инъекций).
2. Двойной формалин (две последующие инъекции 5% раствора формалина с интервалом в пять дней).
3. Две последующие инъекции формалина 10% и 5% соответственно с интервалом в пять дней.
4. Двойной формалин+габапентин (первая инъекция – 5% формалина, вторая инъекция – 5% формалин+габапентин) с интервалом в пять дней.
5. Две последующие инъекции капсаицина (разведенного в минеральном масле) с интервалом в пять дней.
6. Две последующие инъекции адьюванта Фрейнда с интервалом в пять дней.

Формалиновый тест. Эксперименты выполнены на 35 крысах-самцах (альбиносах) массой 200–250 г. Подопытные животные содержались по шесть в каждой группе в пластиковых клетках с 12-часовым (свет/темнота) циклом освещения. Пища и вода были доступны *ad libitum*.

Экспериментальные животные адаптировались к условиям содержания в течение не менее 15 дней. Дизайн эксперимента одобрен Этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета.

100 мкл разбавленного (5%) формалина вводились в плантарный регион задней лапки. Крысу помещали в стеклянную испытательную камеру (30x30x30 см) с зеркалом, расположенным под дном камеры, что позволяло наблюдать за лапками крысы, скрытых от фронтального наблюдения. Болевое поведение регистрировалось ежесекундно в течение часа, последующий анализ производился с помощью программы LabView (National Instruments), предложенной нами [9]. Результаты теста были суммированы для 3-минутных интервалов. Оценка проводилась следующим образом: 0 – инъекцированная лапка не меняет нормального положения; 1 – инъекцированная лапка меняет нормальное положение, но все еще касается дна камеры; 2 – инъекцированная лапка приподнята и нет никакого контакта с какой-либо поверхностью; 3 – животное встряхивает или вздергивает инъекцированную лапку; 4 – животное лижет инъекцированную лапку. Эвтаназия проводилась раствором нембутала (100 мг/кг) непосредственно после окончания эксперимента.

Вестерн-блоттинг. Участки префронтальной коры и гиппокампа были взвешены и лизированы в NET лизисном буфере с 0,5% Тритона X-100 (20 mM Трис, 100 mM NaCl, 1 mM ЭДТА, 0,5% Тритона X-100) в соотношении 1:20 и гомогенизированы. Затем гомогенаты центрифугировались при 20000 об/мин в течение 20 мин при 4°C. Содержание белка в супернатанте определялось методом Лоури [15]. Образцы, содержащие 50 мкг общего количества белка, смешивались с загрузочным буфером (25% 1 M Трис-HCl pH 6,8, 5% SDS, 20% глицерина, 2,5% бромфеноловый синий) в соотношении 4:6. Смесь белков разделяли методом электрофореза в присутствии 12% додецилсульфата натрия при постоянном напряжении 200 мВ в течение 45 мин. Отделенные белки переносили с геля на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, Ирландия) при 105 мВ в течение 65 мин. Мембраны блокировались в обезжиренном молоке в течение 1 ч при комнатной температуре на шейкере, затем проводилась инкубация с *c-Fos* антителами (1:300 кроличий поликлональный IgG, Santa Cruz Biotech, США) в течение 30 мин. Мембраны промывались 3×5 мин в TBS (базисный раствор Трис) при комнатной температуре и инкубировались с раствором вторичных антител (1:200, антитела козы к кролику IgG, Santa Cruz Biotech, США), разведенных в обезжиренном молоке.

После инкубации производились три промывки в TBS длительностью в 5 мин. Мембраны инкубировались с люминолом (Santa Cruz Biotech., США) в течение 5 мин при комнатной температуре

Влияние болевой стимуляции на уровень нейронального маркера c-fos

на шейкере. Мембраны тщательно высушивались, покрывались прозрачной пленкой. Длительность подготовки к экспозиции с использованием рентгеновской пленки Kodak не превышала 1 мин. Рентгеновские пленки были проявлены с помощью раствора для проявки и раствора для фиксации Kodak. Блоты были проанализированы с помощью программы ImageJ, версия 2.0, которая вычисляет относительную плотность блота по отношению к среде. Пиксели были переведены в произвольные единицы [17].

Статистический анализ проводили с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA) при сравнении первых инъекций на фоне повторной болевой стимуляции. При сравнении обеих фаз первых и вторых инъекций во всех группах поведенческого теста применялся одномерный дисперсионный анализ с повторным измерением с использованием Post Hoc теста Tukey со специальной коррекцией Бонферрони. При сравнении данных Вестерн-блоттинга для всех 6 групп применяли Independent Samples T-тест (IBM SPSS версия 20.0 и MS Excel 2007). Результаты находятся в соответствии с тестами нормальности Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены как среднее \pm SEM.

Результаты исследования

В настоящем исследовании нами было проведено изучение влияния различных индукторов боли на гиппокамп и префронтальную кору – области мозга, которые участвуют в формировании болевой памяти. Нами было предпринято изучение влияния трех болевых агентов, влияющих различными механизмами: формалин (боль вследствие повреждения тканей), капсаицин (при участии TRPV1 рецепторов) и адьювант Фрейнда (воспалительная боль). Кроме того, были исследованы две дополнительные группы экспериментальных животных, в которых было предпринято изучение влияния габапентина – препарата, используемого для купирования хронической невропатической боли, с целью выявления возможного влияния этого обезболивающего средства на процессы формирования болевой памяти в вышеуказанных областях мозга. В отдельной группе исследований были предприняты последующие инъекции более высокой и стандартной дозы болевого агента с целью выявления возможного участия изученных отделов мозга в хранении и нивелировании болезненных воспоминаний.

С учетом представлений относительно существования взаимосвязи между префронтальной корой головного мозга и гиппокампом в процессах

формирования и хранения болевой памяти, перед нами была поставлена задача прояснить отдельные детали вышеотмеченных взаимодействий. Также была предпринята попытка получить ответы на некоторые вопросы, в частности, каким образом хроническая боль влияет на гиппокамп и префронтальную кору по отдельности, каким образом осуществляется взаимное влияние отмеченных областей мозга, уточнить определенные аспекты особенностей сложнопереплетающихся путей ноцицепции, в которых участвуют вышеупомянутые участки мозга.

Результаты формалинового теста. Подкожная инъекция формалина в дорсальную поверхность задней лапки крысы в наших экспериментах вызывала классическую двухфазную болевую реакцию. Первый этап начинался сразу после введения формалина, затем, в течение примерно в 10 мин, реакция постепенно снижалась. Инъекции капсаицина и адьюванта Фрейнда производили схожие изменения, 2-пиковый график, однако характеризовался более низкими по сравнению с формалиновым значениями. Второй этап начинался на 15-ой мин и продолжался в течение 1 часа.

Из результатов исследований, полученных в первой фазе формалинового теста, явствует, что единственной группой, в которой имело место более низкое значение болевого ответа на фоне второй инъекции была та, где были проведены две последовательные инъекции формалина 10% и 5% соответственно.

Как и следовало ожидать, болевой ответ в этой группе на фоне первой инъекции 10%-го раствора формалина был выше в обеих фазах по сравнению с теми животными, которые получали 5%-й раствор формалина. При этом на фоне второй инъекции 5%-го раствора формалина болевая реакция была значительно понижена в двух исследованных фазах.

Очевидно, что интенсивность болевой реакции зависит от концентрации болевого агента. В наших исследованиях (рис. 1) влияние 5%-го раствора формалина столь значительно отличалось от эффекта 10%-го, что позволяет интерпретировать данный результат с позиции теории «врат» [18, 19], в соответствии с которой болевой ответ формируется путем интеграции множества факторов. Как следует из рис. 1 и 2, вторая инъекция во всех остальных исследованных группах продемонстрировала более высокое значение болевого ответа, что находится в соответствии с положениями той же теории, согласно которой в формировании ответа на повторную болевую стимуляцию могут

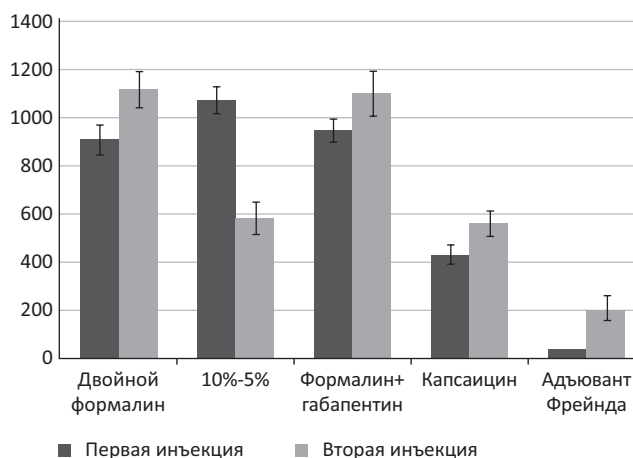


РИСУНОК 1
ВЕЛИЧИНА БОЛЕВОГО ОТВЕТА В ИНЪЕЦИРОВАННОЙ ЛАПКЕ НА ФОНЕ ЕДИНИЧНЫХ И ДВОЙНЫХ ИНЪЕКЦИЙ БОЛЕВОГО АГЕНТА В ПЕРВОЙ ФАЗЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ФОРМАЛИНОВОГО ТЕСТА.

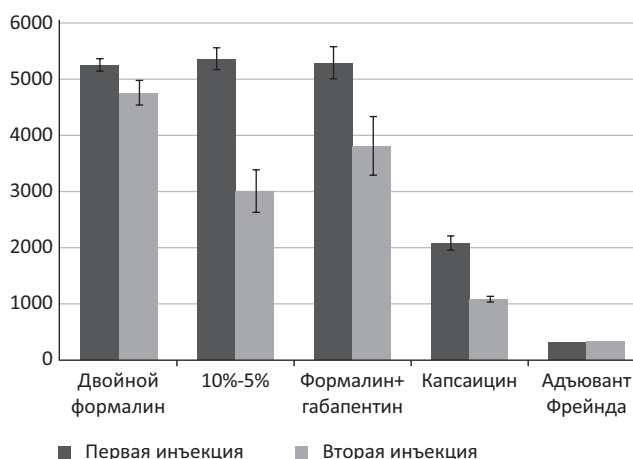


РИСУНОК 2
ВЕЛИЧИНА БОЛЕВОГО ОТВЕТА В ИНЪЕЦИРОВАННОЙ ЛАПКЕ НА ФОНЕ ЕДИНИЧНЫХ И ДВОЙНЫХ ИНЪЕКЦИЙ БОЛЕВОГО АГЕНТА ВО ВТОРОЙ ФАЗЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ФОРМАЛИНОВОГО ТЕСТА.

играть роль, в частности, процессы как гипо-, так и гиперсенсibilизации.

Аналогичные эксперименты с повторной болевой стимуляцией при использовании капсаицина и адьюванта Фрейнда продемонстрировали аналогичный, но более слабо выраженный болевой ответ (рис. 1 и 2). Таким образом, формалин в качестве болевого агента, оказался более приемлем для проводимых исследований, чем капсаицин и адьювант Фрейнда.

В следующей серии экспериментов был использован препарат габапентин. Габапентин – антикон-

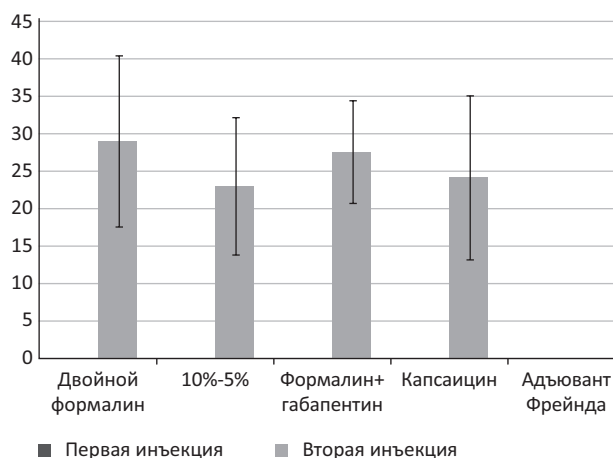


РИСУНОК 3
ВЕЛИЧИНА БОЛЕВОГО ОТВЕТА В НЕИНЪЕЦИРОВАННОЙ ЛАПКЕ НА ФОНЕ ЕДИНИЧНЫХ И ДВОЙНЫХ ИНЪЕКЦИЙ БОЛЕВОГО АГЕНТА В ПЕРВОЙ ФАЗЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ФОРМАЛИНОВОГО ТЕСТА.

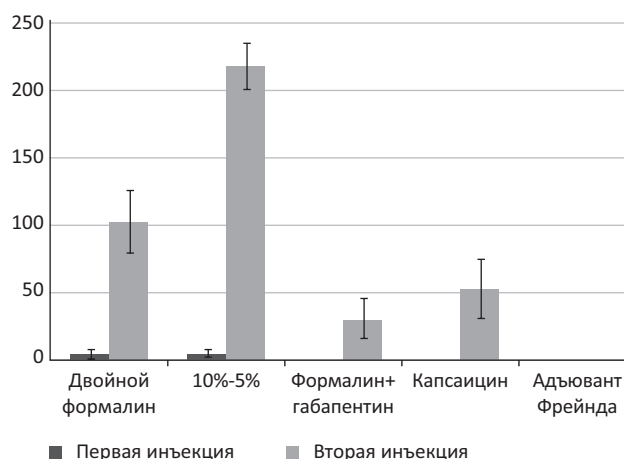


РИСУНОК 4
ВЕЛИЧИНА БОЛЕВОГО ОТВЕТА В НЕИНЪЕЦИРОВАННОЙ ЛАПКЕ НА ФОНЕ ЕДИНИЧНЫХ И ДВОЙНЫХ ИНЪЕКЦИЙ БОЛЕВОГО АГЕНТА ВО ВТОРОЙ ФАЗЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ФОРМАЛИНОВОГО ТЕСТА.

вульсант, используемый для лечения таких заболеваний, как эпилепсия, – оказался эффективным также для лечения хронической невропатической боли и фибромиалгии [3].

Он взаимодействует с определенными субъединицами энергозависимых Ca^{2+} каналов ЦНС, препятствуя притоку кальция в нейроны, понижая высвобождение таких трансмисмиттеров, как глутамат, норадреналин, субстанция P, и повышая концентрацию ГАМК за счет активации декарбоксилазы глутаминовой кислоты, ответственной за транс-

THE EFFECT OF PAIN STIMULATION
ON THE LEVEL OF THE NEURONAL
MARKER C-FOS IN SOME
BRAIN REGIONS

A.S. Arutyunyan

Yerevan state medical University,
Department of biochemistry

Different brain regions play important role in pain modulation, information and storage of pain memories, as well as in analgesia. The aim of this study is to investigate the main aspects of pain memory formation process in prefrontal cortex and hippocampus. The c-fos protein served as a pain marker. The data of c-fos level as a pain marker in above mentioned brain areas indicate, that the pain information which is transferred to prefrontal cortex, does not transported to hippocampus, which, taking into account the emotional aspect of pain, probably is a result of formation of some protective reaction, which, possibly, preserves organism from negative effects.

Keywords:

pain memory, noxious agents, mirror pain, hippocampus, prefrontal cortex.

Contact:

A.S. Arutyunyan;
h_hasik@mail.ru

формацию возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в тормозной нейромедиатор ГАМК [22].

В серии исследований с введением габапентина наблюдалось заметное снижение болевой ответа во второй фазе, в то время как в первой фазе существенных изменений не отмечалось.

В последние годы внимание исследователей привлекает феномен так называемой «зеркальной боли», которая имеет самое непосредственное отношение к интерпретации явления фантомной боли и выдвигает концепцию, согласно которой после повреждений, травм и воспаления боль передается в участок тела, контралатеральный по отношению к поврежденному [24].

В определенном согласии с теорией зеркальной боли находятся результаты наших экспериментов, в которых неинъецированная лапка воспроизводила болевой ответ на фоне второго введения болевого агента. В отмеченной связи, на наш взгляд, заслуживают внимания результаты исследований с использованием габапентина. Как следует из рис. 3 и 4, габапентин не оказывал влияния на первую фазу, но значительно снижал болевой ответ во второй фазе. Габапентин снижал значение зеркальной боли во второй фазе, что свидетельствует о его возможном влиянии на нисходящие болевые пути.

Следует отметить, что во всех исследованных группах величина интенсивности боли в неинъецированной лапке в первой фазе была сравнительно слабо выражена. Как показали результаты исследований в группе, где проводились 10% и 5% инъекции формалина, в то время как в первой фазе не отмечалось заметных изменений, во второй фазе значение болевой реакции повышалось более чем в два раза по сравнению с группой с повторной инъекцией формалина. Можно предположить, что мозг запоминает сильный болевой стимул, одновременно увеличивая болевой порог, поэтому повторная болевая стимуляция имеет более низкое значение, как в первой (рис. 1), так и во второй фазе (рис. 2).

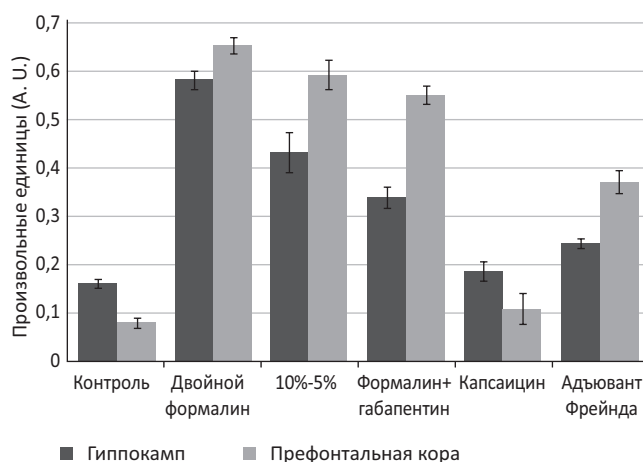


РИСУНОК 5
УРОВЕНЬ БЕЛКА C-FOS В КОНТРОЛЕ И НА ФОНЕ
ПОВТОРНОЙ БОЛЕВОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ГИППОКАМПЕ
И ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ.

В группе с инъекцией адьюванта Фрейнда зеркальной боли в обеих фазах не наблюдалось. Возможно, это связано с тем, что временной интервал наших исследований оказался недостаточно пролонгированным для проявления соответствующих эффектов.

Результаты вестерн-блоттинга

Чтобы оценить влияние болевой стимуляции на префронтальную кору и гиппокамп, мы измерили уровень белка c-fos.

Результаты вестерн-блоттинга продемонстрировали различные уровни c-fos в гиппокампе и префронтальной коре.

Как показали результаты исследований, концентрация c-fos увеличивалась во всех группах, при этом наиболее высокий показатель был продемонстрирован в экспериментальной группе с повторной инъекцией формалина. Как видно из рис. 5, в группе с последующим введением 10% и 5% формалина отмечаются более низкие значения уровня c-fos на фоне второй инъекции, чем в группа с повторной инъекцией 5% раствора формалина.

Уровень c-fos под влиянием габапентина в группе формалин+габапентин оказался в 1,7 раза ниже, чем в группе с повторной инъекцией формалина. Инъекция капсаицина не приводила к сколько-нибудь значимым изменениям уровня c-fos ни в гиппокампе, ни в префронтальной коре, что, возможно, свидетельствует о вовлечении других путей передачи болевого стимула. В экспериментальной группе с инъекцией адьюванта Фрейнда в гиппокампе уровень c-fos увеличивался примерно в 1,5 раза.

Префронтальная кора участвует в широком спектре процессов, в т.ч. выполняет функции, связанные с памятью. Она играет важную роль как в процессах кратковременной, так и долговременной памяти. [6, 7, 21]. Согласно данным некоторых исследований, префронтальная кора играет определенную роль в «удалении боли из памяти» [13].

В префронтальной коре габапентин не проявлял существенного обезболивающего эффекта, в гиппокампе его влияние оказалось весьма заметным (1,7 раза ниже, чем в группе двойного формалина).

Обсуждение

В настоящем исследовании была предпринята попытка изучения влияния болевой стимуляции на уровень c-fos в гиппокампе и префронтальной коре с помощью модели формалинового теста с повторной болевой стимуляцией. В гиппокампе и префронтальной коре уровень c-fos претерпевал на фоне болевой стимуляции однонаправленные, но в разной степени выраженные сдвиги. В то время как под влиянием габапентина в условиях повторной болевой стимуляции значительно снижался уровень c-fos, в префронтальной коре влияние габапентина не вызывало заметных изменений в уровне отмеченного белка. Аналогичная закономерность наблюдалась при последовательном использовании большой и стандартной дозы боль-индуцирующего агента для первой и второй инъекций соответственно. В то время как в гиппокампе уровень c-fos был ниже, в префронтальной коре он оказывался выше, что находится в соответствии с данными поведенческого теста. Отмеченное, в совокупности с некоторыми литературными данными [1, 4], позволяет высказать предположение, что болезненные стимулы, возможно, передаются в кору в неизменной форме, тогда как гиппокамп получает аналогичную информацию в несколько смягченной форме. Более того, возможно, что в формировании болевой памяти гиппокамп отводится ведущая роль, в то время как в проявлении феномена зеркальной боли в большей степени ответственна префронтальная кора. Возможно, некоторые другие области мозга также вовлечены в формирование болевой памяти и зеркальной боли, поскольку на фоне введения капсаицина имели место лишь незначительные сдвиги в уровне c-fos в гиппокампе и префронтальной коре по сравнению с контролем, тогда как в поведенческих тестах изменения были весьма значительны в отношении как инъекционной, так и неинъекционной лапки.

Данная работа поддержана грантом ANSEF (2012 г.).

Выражаем благодарность официальному представителю компании «ГЕДЕОН РИХТЕР» в Армении г-ну А. Блурцянцу за любезно предоставленный препарат габапентин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aloisi A.M., Zimmermann M., Herdegen T. Sex-dependent effects of formalin and restraint on c-Fos expression in the septum and hippocampus of the rat. *Neuroscience*. 1997; 81: 951–958.
2. Apkarian V.A., Sosa Y., Sonty S., et al. Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *J. Neurosci.* 2004; 24(46): 10410–10415.
3. Baidya D.K., Agarwal A., Khanna P., Arora M.K. Pregabalin in acute and chronic pain. *J. Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27(3): 307–14.
4. Baulmann J., Spitznagel H., Herdegen T., et al. Tachykinin receptor inhibition and c-Fos expression in the rat brain following formalin-induced pain. *Neuroscience*. 2000; 95(3): 813–20.
5. Becker S. A Computational Principal for Hippocampal Learning and Neurogenesis. *Hippocampus*. 2005; 15(6): 722–38.
6. Corcoran K.A., Quirk G.J. Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *J. Neurosci.* 2007; 27: 840–844.
7. Frankland P.W., Bontempi B., Talton L.E., et al. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*. 2004; 304: 881–883.
8. Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L., Raichle M.E. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2001. 98 :4259–4264.
9. Harutyunyan H., Alaverdyan H., Grigoryan A., Vardanyan G. Observation of pain intensity and mirror pain phenomenon in double formalin test using different dosages of formalin. *The International Young Scientists Conference “Perspectives for Development of Molecular and Cellular Biology-3”*, 2012; 27–29.
10. Kolb B., Whishaw I. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 6th ed. New York: Worth Publishers. 2007; 818 p.
11. Laroche S., Davis S., Jay T. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*. 2000; 10(4): 438–446.
12. Li X.Y., Ko H.G., Chen T., et al. Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex. *Science*. 2010; 330: 1400–1404.
13. Lorenz J., Cross D. J., Minoshima S., et al. A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron*. 2002; 35: 383–393.
14. Lorenz J., Minoshima S., Casey K. L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation *Brain*. 2003; 126 (5): 1079–1091.
15. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951. 193 (1): 265–275.
16. McEwen B.S. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2001; 933: 265–277.
17. Miller L. Analyzing gels and western blots with ImageJ. 2010. Retrieved from [<http://lukemiller.org/index.php/2010/11/analyzing-gels-and-western-blots-with-image-j/>]
18. Moayedi M., Davis K. D. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013; 109: 5–12.
19. Piomelli D., Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nature Neuroscience*. 2014; 17: 164–174.
20. Phelps E.A., Delgado M.R., Nearing K.I., LeDoux J.E. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*. 2004; 43: 897–905.
21. Takashima A., Petersson K.M., Rutters F., et al. Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 756–761.
22. Vardanyan R., Hruby V. *Synthesis of best-seller drugs*. Elsevier. 2016; 845 p.
23. Wager T.D., Rilling J.K., Smith E.E., et al. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004; 303: 1162–1167.
24. Weeks S.R., Anderson-Barnes V.C., Tsao J.W. Phantom limb pain: theories and therapies. *Neurologist*. 2010; 16(5): 277–286.
25. Xie Y., Huo F., Tang J. Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009; 30: 31–41.

О.И. Кит,
Е.М. Франциянц,
И.М. Котиева,
И.В. Каплиева,
Л.К. Трепитаки,
В.А. Бандовкина,
Л.Я. Розенко,
Н.Д. Черярина,
Ю.А. Погорелова

ФГБУ «Ростовский
научно-исследовательский
онкологический институт»
Минздрава РФ,
Ростов-на-Дону, Россия

Контакты:
Кит Олег Иванович;
super.gorpton@yandex.ru

Цель работы – изучение влияния нейрогенной хронической боли (ХБ) на рост меланомы у мышей и исследование уровней факторов ангио- и лимфангиогенеза в опухоли (ОП), ее перифокальной зоне (ПЗ) и коже. Работа выполнена на 64 мышцах-самках, весом 21–22 г. Животным основной группы меланому B16 перевивали под кожу спины через 2 нед после перевязки седалищных нервов. Группой сравнения служили мыши с меланомой без боли. Показано, что ХБ в 1,5 раза сокращает продолжительность жизни мышей с меланомой, модифицирует рост опухоли, увеличивает частоту метастазирования, вызывает метастазирование в нетипичные места (сердце, матку), увеличивает уровни фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A, -C и -R1 в ОП и/или ПЗ. Делается вывод, что ХБ усиливает злокачественность меланомы.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У САМОК МЫШЕЙ

Ключевые слова:
хроническая боль, меланома, мыши, VEGF.

Высокая распространенность хронических болевых синдромов, их тяжелое гуманитарное и социально-экономическое бремя вызвало значительную активизацию фундаментальных и клинических исследований [6]. Одним из результатов исследований механизмов боли и патогенетически обоснованных подходов к ее терапии стало понимание того, что болевое воздействие, сопровождающее патологические процессы в живом организме, способно вызывать значительные изменения показателей гомеостаза [2]. В частности, было показано, что болевые воздействия разного характера вызывают изменения основных видов обмена веществ, мобилизацию адаптивных метаболических механизмов, повреждение тканей и, что особенно важно, дисфункцию сосудистой системы [3]. В настоящее время принято мнение, что ХБ не является симптомом какого-либо заболевания, а представляет собой самостоятельную болезнь, требующую специального этио-патогенетического лечения [6].

Установлено, что длительная ХБ перестраивает деятельность всех отделов спинного и головного мозга, ухудшает зрение, притупляет слух и обоняние. Течение биохимических процессов в организме изменяется, одни ферменты усиливают свою активность, другие ослабляют ее, страдают иммунные свойства организма. Согласно исследованиям С.М. Дионесова, боль снижает сопротивляемость организма к развитию злокачественных опухолей [1].

Боль является одним из самых распространенных симптомов у онкологических больных, с прогрессированием заболевания её частота увеличивается. Тип боли и ее интенсивность зависят от местоположения опухоли и стадии болезни. Боль присутствует у 30–50% больных при проведении противоопухолевой терапии и у 65–90% пациентов с прогрессированием онкопроцесса, 33% пациентов страдают от боли после окончания противоракового лечения [11]. Причины боли у онкологических больных, как правило, многофакторные: прямые и косвенные эффекты рака, побочное действие противоопухолевой терапии, сопутствующие заболевания. А патофизиологические механизмы возникновения боли – сочетанные, включают как ноцицептивный (соматический и/или висцеральный), так и невропатический компоненты [11].

Боль как причина повышения злокачественности меланомы

Однако ответа на вопрос, участвует ли ХБ в прогрессировании экспериментальных опухолей и если – да, то каким образом, в литературе не было найдено. Идеальной опухолевой моделью для решения этой задачи является меланома В16, спонтанно возникающая у основания уха мышей линии С57BL/6.

Необходимым условием роста злокачественной опухоли является рост новых сосудов – неоангиогенез, являющийся сложным и скоординированным процессом, в котором участвует система ростовых факторов. Наиболее важными звеньями этой системы, обеспечивающими патологический лимфо- и гемангиогенез, являются факторы роста эндотелия сосудов семейства VEGF [5]. Ранее нами была показана многофакторная ступенчатая активация неоангиогенеза не только в ткани меланомы В16, но и в регионе, ее окружающем, что свидетельствует о системном характере экспериментального злокачественного процесса и необходимости полимодального воздействия, в том числе и на факторы «запуска» ангиогенеза [4]. Особый интерес представляют исследования системы ростовых факторов, обуславливающих активацию неоангиогенеза при злокачественном росте [8].

Цель исследования – изучение влияния хронической невропатической боли на рост меланомы у мышей и определение уровней факторов ангио- и лимфангиогенеза и их рецепторов в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и коже мышей-самок.

Материалы и методы

Работа выполнена на самках мышей линии С57BL/6 (n=64), возраста 8 нед, с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). В работе использовали клеточную линию мышины метастазирующей в легкие меланомы В16/F10, полученную из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва). Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были распределены на группы: две контрольные – интактные мыши (7 шт.) и мыши с воспроизведением модели хронической боли (7 шт.), группу сравнения – мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы В16/F10 (22 шт.) и основную группу – мыши, которым меланому

В16/F10 перевивали через 2 нед после создания модели хронической боли (28 шт.).

Все манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Каждому животному вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 мин до основного наркоза с целью премедикации животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела.

После наступления медикаментозного сна ассистент фиксировал мышь в положении на животе, удалял шерсть сзади в районе проекции седалищных нервов и смазывал кожу 70% спиртом. Экспериментатор в стерильных условиях выделял седалищный нерв, накладывал на него лигатуру, ушивал рану послойно и обрабатывал шов 5% спиртовым раствором йода. Через 2 нед после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышины меланомы В16 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Для этого, соблюдая все условия асептики, описанные выше, ассистент фиксировал мышь спиной вверх, предварительно сбрав шерсть и обработав кожу 5% спиртовым раствором йода чуть ниже правой лопатки. Экспериментатор рукой в стерильной перчатке захватывал кожную складку, в центре которой прокалывал кожу и вводил опухолевую взвесь. Затем извлекал иглу, место введения плотно прижимал ватным тампоном, смоченным в 70% спирте с небольшим добавлением йода, на 1 мин, чтобы исключить вытекание вводимой взвеси.

Животным из группы сравнения перевивали меланому В16 подкожно в той же дозе и объёме, что и в основной группе, но без воспроизведения модели хронической боли. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12–16 сут роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку [7].

В 1-ю, 2-ю и 3-ю нед эксперимента животных контрольной и основной групп быстро декапитировали. Опухоль, перифокальную зону и кожу выделяли на лёду. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений с указанием стандартных

отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при $p < 0,05$. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона r , корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни для мышей основной группы (28 шт.) составила $19,17 \pm 1,35$ дней, максимальная – 24 дня. В группе сравнения (22 мыши) первая смерть наступила на 24-е сут, средняя продолжительность их жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня, максимальная – 36 дней.

Как видно из табл. 1 подкожные опухоли появлялись у мышей основной группы уже через 1 нед после перевивки, у группы сравнения – через 2 нед. Средний объем подкожных опухолей у мышей со временем увеличивался. Однако у мышей из группы сравнения подкожная опухоль росла более активно. Так, её средний размер со 2-й по 3-ю нед увеличился в 3,2 раза, а с 3 по 4 – в 1,7 раза, в то время как у мышей основной группы средний размер опухоли с 1 по 2 нед увеличился в 2,4 раза, а со 2 по 3 нед – в 1,5 раза. В результате у мышей основной группы средний размер

опухоли на 2 нед эксперимента был в 1,9 раза больше, чем у мышей группы сравнения в это же время, а на 3 нед – достоверно не отличался от неё.

Минимальный размер впервые зафиксированных подкожных опухолей у мышей основной группы на 1-й нед был в 2 раза больше, чем у группы сравнения на 2 нед, в то время как максимальный размер опухоли на 3 нед эксперимента у мышей из группы сравнения (без боли) был в 2,3 раза больше, чем у мышей с болью. При этом у большинства мышей с болью 3-я нед – предтерминальный период, а у мышей из группы сравнения – нет.

Несмотря на то что у мышей с болью объем опухоли нарастал менее активно, у значительного количества мышей на разных этапах исследования, начиная уже с 1 нед, отмечался её 2-х фокусный рост. Кроме того, изъязвления опухоли появлялись на 1 нед раньше и у большего количества животных, чем в группе сравнения.

У мышей из основной группы меланомы В16 вела себя более агрессивно, поскольку метастазировала чаще, иногда в несколько органов и имела нетипичные для себя зоны метастазирования. Метастазы у мышей основной группы регистрировались уже через неделю после перевивки, а у мышей из группы сравнения – через 4 нед. У мышей с болью опухоль

Таблица 1

Влияние хронической боли на злокачественный рост меланомы В16 у самок мышей.

		Меланомы В16				Меланомы В16+боль		
		1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	1 нед	2 нед	3 нед
Количество мышей		22	22	22	16	28	22	10
ПОДКОЖНАЯ ОПУХОЛЬ	СРЕДНИЙ РАЗМЕР, см ³	нет	$0,85 \pm 0,12$	$2,75 \pm 0,73$	$4,69 \pm 0,86$	$0,70 \pm 0,25$	$1,65 \pm 0,27$	$2,50 \pm 0,49$
	МИНИМАЛЬНЫЙ РАЗМЕР, см ³	–	0,12	0,44	1,29	0,24	1,01	1,35
	МАКСИМАЛЬНЫЙ РАЗМЕР, см ³	–	1,48	8,77	9,30	1,35	2,22	3,75
	КОЛИЧЕСТВО МЫШЕЙ С ИЗЪЯЗВЛЕНИЕМ ОПУХОЛИ	–	нет	2	2	нет	6 (3–5 мм)	6 (2–9 мм)
	КОЛИЧЕСТВО МЫШЕЙ С 2 ОПУХОЛЕВЫМИ УЗЛАМИ	–	–	–	–	8	8	2
НАЛИЧИЕ МЕТАСТАЗОВ		нет	нет	нет	есть	есть	есть	есть
Зоны метастазирования		–	–	–	СЕЛЕЗЕНКА (2)	СЕРДЦЕ (2)	СЕРДЦЕ (4), ЛЕГКИЕ (4)	СЕРДЦЕ (6), ЛЕГКИЕ (4), ПЕЧЕНЬ (2), МАТКА (2)
Количество мышей в предтерминальном состоянии		–	–	4	2	2	8	6

Боль как причина повышения злокачественности меланомы

ТАБЛИЦА 2

ФАКТОРЫ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ В ОПУХОЛИ, ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ И ИНТАКТНОЙ КОЖЕ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ B16/ F10.

ПОКАЗАТЕЛЬ	VEGF-A пг/гтк	sVEGF-R1 нг/гтк	VEGF-C нг/гтк	sVEGF-R3 нг/гтк
ИНТАКТНЫЕ ЖИВОТНЫЕ				
КОЖА (КОНТРОЛЬ)	169,4±8,3	0,95±0,1	6,8±0,5	6,7±0,6
КОЖА (БОЛЬ , КОНТРОЛЬ)	453,7±41,8 ³	2,8±0,3 ³	41,4±4,3 ³	1,1±0,13 ³
1 НЕД РОСТА B16				
НЕПОРАЖЕННАЯ КОЖА	285,8±32,6 ¹	0,9±0,1	8,2±0,7 ¹	6,0±0,7
НЕПОРАЖЕННАЯ КОЖА, БОЛЬ	5060,5±503,8 ^{1,3}	9,9±1,1 ^{1,3}	126,7±11,7 ^{1,3}	6,8±0,9 ¹
ТКАНЬ ОПУХОЛИ, БОЛЬ	7968,3±684,1 ^{1,3}	24,3±3,0 ^{1,3}	335,2±29,6 ^{1,3}	1,4±0,16 ^{1,3}
ТКАНЬ П/ЗОНЫ, БОЛЬ	4842,8±453,6 ^{1,3}	10,4±1,3 ^{1,3}	137,7±15,3 ^{1,3}	1,9±0,2 ^{1,3}
2 НЕД РОСТА B16				
НЕПОРАЖЕННАЯ КОЖА	721,1±61,4 ^{1,2}	2,8±0,3 ^{1,2}	11,8±1,4 ^{1,2}	7,8±0,9 ²
НЕПОРАЖЕННАЯ КОЖА, БОЛЬ	5659,3±492,7 ^{1,3}	4,5±0,5 ^{1,2,3}	38,8±4,1 ^{2,3}	2,0±0,3 ^{1,2,3}
ТКАНЬ ОПУХОЛИ	984,6±79,2 ^{1,2}	2,6±0,25 ^{1,2}	60,5±5,8 ^{1,2}	13,5±1,2 ^{1,2}
ТКАНЬ ОПУХОЛИ, БОЛЬ	12221,3±839,1 ^{1,2,3}	19,3±2,2 ^{1,3}	114,4±12,2 ^{1,2,3}	1,2±0,15 ³
ТКАНЬ П/ЗОНЫ	792,7±73,2 ^{1,2}	2,7±0,3 ^{1,2}	16,0±1,9 ^{1,2}	6,1±0,7
ТКАНЬ П/ЗОНЫ, БОЛЬ	8143,8±1003,7 ^{1,2,3}	59,0±4,8 ^{1,2,3}	303,4±27,5 ^{1,2,3}	5,6±0,6 ^{1,2}
3 НЕД РОСТА B16				
НЕПОРАЖЕННАЯ КОЖА	895,2±61,4 ^{1,2}	2,1±0,2 ^{1,2}	12,4±1,5 ¹	7,7±0,8
НЕПОРАЖЕННАЯ КОЖА, БОЛЬ	5546,9±570,3 ^{1,3}	3,9±0,4 ^{1,3}	43,1±3,9 ³	1,2±0,16 ^{2,3}
ТКАНЬ ОПУХОЛИ	930,1±83,9 ¹	2,8±0,3 ¹	60,2±6,3 ¹	11,5±1,3 ¹
ТКАНЬ ОПУХОЛИ, БОЛЬ	10634,9±797,6 ^{1,3}	6,8±0,9 ^{1,2,3}	90,6±8,8 ^{1,3}	1,1±0,1 ³
ТКАНЬ П/ЗОНЫ	838,1±69,4 ¹	2,2±0,3 ¹	13,6±1,7 ¹	8,1±0,9 ²
ТКАНЬ П/ЗОНЫ, БОЛЬ	10365,7±1216,5 ^{1,3}	15,3±1,4 ^{1,2,3}	259,4±23,8 ^{1,3}	2,2±0,2 ^{1,2,3}

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных;

² – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования;

³ – достоверно по отношению к показателям в контрольной группе (p<0,05).

метастазировала, кроме типичных мест, в печень, селезенку и легкие, ещё и в нетипичные: сердце, матку.

В предтерминальном состоянии мыши из основной группы регистрировались уже на 1-й нед после перевивки, с развитием процесса их относительное количество увеличивалось. В группе сравнения в предтерминальном состоянии мыши регистрировались, начиная с 3-ей нед.

Результаты изучения уровня факторов семейства VEGF представлены в табл. 2. Установлено, что ХБ вызывала повышение уровня VEGF-A и VEGF-C в коже интактных мышей в 2,7 раза и 6,1 раза соответственно. Не равнозначным было

влияние ХБ на рецепторы факторов роста: уровень sVEGF-R1 повышался в 2,9 раза, а sVEGF-R3, напротив, снижался в 6,1 раза. Вместе с тем уровень свободного VEGF-A, определяемого как соотношение VEGF-A/sVEGF-R1, являющегося растворимым рецептором-ингибитором, не имело достоверных отличий между показателями в коже интактных животных и мышей с хронической болью (178,3±15,2 против 162,0±11,3).

Содержание свободного VEGF-C при этом увеличивалось под влиянием ХБ – VEGF-C/sVEGF-R3 был равен 37,6±2,4 против 1,0±0,2 в коже интактных мышей.

Начиная с 1 нед после перевивки опухоли, на фоне хронической невропатической боли отмечено резкое нарастание содержания факторов семейства VEGF во всех исследуемых образцах – в ткани опухоли, ее перифокальной зоны и непораженной коже экспериментальных животных. Поскольку в 1-ю нед стандартной перевивки меланома у мышей еще не появлялась, сравнение производили с показателями в неизменной коже. Так, в аналогичном образце животных основной группы уровень VEGF-A возрос в 17,7 раза, в ткани меланомы – 27,9 раза и в ткани перифокальной зоны – 16,9 раза, а значения sVEGF-R1 – в 11 раз, 27 раз и 11,6 раза соответственно. Однако уровень свободной фракции VEGF-A увеличился только в неизменной коже мышей основной группы в 1,6 раза (VEGF-A/sVEGF-R1=511,2±35,1 против 317,6±21,5; $p<0,05$) и ткани перифокальной зоны в 1,5 раза (VEGF-A/ sVEGF-R1=465,7±36,7 против 317,6±21,5; $p<0,05$), но не в ткани опухоли – 327,9±31,1 против 317,6±21,5. Иная ситуация отмечена при изучении показателей лимфангиогенеза. Уровень VEGF-C увеличился в ткани неизменной кожи, опухоли и перифокальной зоны в 15,5, 40,9 и 16,8 раз соответственно, а содержание sVEGF-R3 не изменялось в непораженной коже и снижалось в 4,3 и 3,2 раз соответственно в ткани опухоли и ее перифокальной зоны. В этой связи показатель уровня VEGF-C/sVEGF-R3 возрастал в коже мышей основной группы в 13,3 раза (18,6±1,5 против 1,4±0,2), в ткани опухоли – в 171 раз (239,4±27,1 против 1,4±0,2), в ткани перифокальной зоны – в 51,8 раза (72,5±10,3 против 1,4±0,2).

Через 2 нед после перевивки меланомы уровень VEGF-A в непораженной коже мышей основной группы не претерпел изменений относительно предыдущего срока исследования, но превосходил аналогичный показатель у мышей контрольной группы в 7,8 раза. В ткани опухоли и ее перифокальной зоны уровень VEGF-A увеличился относительно показателей 1 нед в 1,5 раза ($p<0,05$) и 1,7 раза ($p<0,05$) и превышал аналогичные показатели у мышей контрольной группы в 12,4 и 10,3 раз соответственно. Уровень sVEGF-R1 через 2 нед после перевивки меланомы снизился в непораженной коже мышей основной группы в 2,2 раза, оставаясь выше показателя у мышей контрольной группы в 1,6 раза; не имел достоверных отличий от значений предыдущего срока в ткани опухоли, оставаясь выше значений у мышей контрольной группы в 7,4 раза, и увеличился в перифокальной зоне опухоли относительно 1 нед в 5,7 раза, оставаясь выше, чем у животных контрольной группы в 21,9 раза. В этот срок отмечено возрастание уровня свободного VEGF-A, отражаемого по соотношению VEGF-A/sVEGF-R1, в двух исследуемых образцах: в непораженной коже – в 2,5 раза (1257,6±112,3 против 511,2±35,1) и в ткани

меланомы – в 1,9 раза (633,2±41,5 против 327,9±31,1; $p<0,01$), тогда как в ткани перифокальной зоны, напротив, уровень свободного VEGF-A снизился в 3,4 раза (138,0±12,7 против 465,7±36,7).

Через 2 нед после перевивки меланомы изменения произошли и в содержании VEGF-C. Так, уровень этого фактора в ткани непораженной кожи и опухоли мышей основной группы снизился в 3,3 и 2,9 раз соответственно относительно показателей 1 нед. Но при этом оставался в 3,3 и 1,9 раз ($p<0,05$) выше значений у мышей контрольной группы. В ткани перифокальной зоны, напротив, уровень VEGF-C увеличился относительно предыдущего срока исследования в 2,2 раза и был выше показателя в контрольной группе в 19 раз. Уровень рецептора sVEGF-R3 в этот срок исследования по отношению к показателям предыдущего срока снизился в 3,4 раза в неизменной коже мышей основной группы, не изменился в ткани опухоли и повысился 2,9 раза в перифокальной зоне. В этой связи содержание свободного VEGF-C (VEGF-C/ sVEGF-R3) в образцах ткани мышей основной группы составило: в неизменной коже – 19,4±1,1, в ткани опухоли – 95,3±7,2, в перифокальной зоне – 54,2±8,2, т.е. не найдено изменений показателей относительно 1 нед в ткани неизменной кожи и перифокальной зоны, а в ткани опухоли уровень свободного VEGF-C снизился в 2,5 раза.

В предтерминальной стадии, которой для мышей основной группы была 3 нед от момента перевивки меланомы, не обнаружено достоверных изменений уровня VEGF-A и VEGF-C во всех изученных образцах тканей мышей основной группы относительно показателей предыдущего срока исследования. Изменения коснулись лишь уровня растворимых рецепторов в некоторых образцах. Так, снижение уровня sVEGF-R1 в ткани опухоли и ее перифокальной зоны в 2,8 и 3,9 раз привело к нарастанию в этих образцах свободной формы VEGF-A в 2,5 раза (1564,0±135,3 против 633,2±41,5) и в 4,9 раза (677,5±70,2 против 138,0±12,7) соответственно. Снижение уровня sVEGF-R3 в ткани неизменной кожи в 1,7 раза ($p<0,05$) и в ткани перифокальной зоны в 2,5 раза привело к увеличению в указанных образцах уровня свободного VEGF-C в 1,9 раза (35,9±2,8 против 19,4±1,1; $p<0,01$) и 2,2 раза (117,9±10,1 против 54,2±8,2) соответственно. Необходимо отметить, что показатели VEGF-A и VEGF-C во всех исследуемых образцах мышей основной группы значимо превышали таковые в образцах животных контрольной группы.

Таким образом, данный эксперимент показал, что создание в организме животных ХБ привело к активации факторов гемангио- и лимфангиогенеза.

*SOME MECHANISMS
OF INCREASING MALIGNANCY
OF B16/F10 MELANOMA IN FEMALE
MICE WITH CHRONIC PAIN*

*O.I. Kit, E.M. Frantsiyants,
I.M. Kotieva, I.V. Kaplieva,
L.K. Trepitaki, V.A. Bandovkina,
L.Ya. Rozenko, N.D. Cheryarina,
Yu.A. Pogorelova*

*Rostov Research Institute of Onkology,
Rostov-on-Don, Russia*

*Chronic pain (CP) caused by combined
pathophysiological mechanisms
is common in cancer patients.*

*Aim: study of the influence
of neurogenic CP on the melanoma
growth in mice, as well as
determination of levels of angio-
and lymphangiogenic factors
in the tumor (T), its perifocal zone
(PZ) and the skin. The study included
64 female mice weighing 21-22 g.
B16/F10 melanoma was transplanted
under the skin of the back to animals
of the main group 2 weeks after
the sciatic nerve ligation. Mice with
melanoma without pain were used
as the controls. Levels of VEGF:
A, C, R1 and R3 were determined
by the ELISA. CP 1.5 times shortened
the life span of mice with melanoma,
modified the growth of tumors,
increased metastasis rates, caused
unusual metastases to the heart
and uterus and increased levels
of VEGF-A, -C and -R1 in T and/or PZ.
CP enhances melanoma malignancy.
The angiogenesis activation in T
and/or PZ can be considered as one
of the mechanisms of the neoplastic
progression.*

*Keywords:
chronic pain, melanoma, VEGF, mice.*

*Contact:
Kit O.I.; super.gormon@yandex.ru*

неза как в коже интактных животных, так и животных с перевитой меланомой.

Имеются исследования, показывающие как про- [12], так и анти-ноцицептивные эффекты VEGF-A [18]. Известно также, что VEGF-A белки взаимодействуют в тканях с нейропептидами, такими как соматостатин и ангиотензин [13], и опиоидами в опухоли [20], часто через общие сигнальные пути [15]. Интересно, что перечисленные нейропептиды также участвует в ноцицепции [15, 16], Предполагается, что обусловленная VEGF-A ноцицептивная сигнализация может также включать сложные взаимодействия с другими про-ноцицептивными молекулами в дополнении к их прямому воздействию [10].

Анализируя полученные результаты о влиянии ХБ на рост злокачественной опухоли, необходимо вернуться к активации факторов семейства VEGF, а именно VEGF-A и sVEGF-R1 в ткани кожи интактных мышей с ХБ. Это важный момент развития любой злокачественной опухоли, так как известно, что факторы роста, в частности, VEGF-A синтезируются, главным образом, стромальными клетками [19]. Следовательно, ХБ еще до появления злокачественной меланомы в коже мышей активирует факторы, которые создают условия для роста и развития стромы злокачественной опухоли. VEGF-C, как известно, синтезируется эндотелием лимфатических сосудов, определяя природу и структурную организацию последних при неоплифангиогенезе [14]. Т.е. хроническая боль, вызывая активацию VEGF-C в коже мышей еще до перевивки им злокачественной опухоли, создает условия для активации неоплифангиогенеза в органе-мишени до формирования опухолевого узла.

После перевивки развитие меланомы B16 сопровождается усилением выработки факторов роста и рецепторов уже в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и коже, не затронутой злокачественным процессом, что свидетельствует об активном участии не только ткани опухоли в развитии процесса неоплифангиогенеза. Однако, по сравнению с ростом опухоли у мышей контрольной группы, процесс на фоне хронической боли развивается стремительно, о чем свидетельствуют результаты, приведенные в табл. 1. Известно, что VEGF-C также синтезируется опухолевыми клетками и макрофагами и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов лимфатических капилляров [21], и при опухолевом лимфангиогенезе вновь образованные лимфатические сосуды вырастают преимущественно из существующей ранее местной лимфатической сети [9], которая широко представлена в коже млекопитающих. Превалирование активности VEGF-C, стимулированной хронической болью, вероятно, определяет лимфогенный характер возникновения ранних метастазов в отдаленных органах мышей основной группы.

VEGF-A отводят роль аутокринного фактора, а способность опухолевых клеток экспрессировать VEGF-A и VEGF-R связывают с активацией пролиферации опухоли. Считается, что высокая экспрессия маркеров неоплифангиогенеза необходима для формирования в меланоме каналов васкулогенной мимикрии, так как VEGF-R1 является единственным рецептором VEGF-A, который регулирует образование васкулогенной мимикрии [17]. Учитывая увеличение активности продукции VEGF-A и рецептора VEGF-R1, можно предположить, что уже на ранних этапах роста перевиваемой меланомы B16/F10 ХБ стимулирует образование сосудисто-подобных структур, происходящее стадийно не только в ткани опухоли, но и в перифокальной зоне и в коже, не затронутой злокачественным процессом.

Таким образом, хроническая боль вызывает активацию роста злокачественной опухоли в эксперименте, раннее метастазирование и гибель животных с меланомой B16/F10, повышение уровня

в коже факторов семейства VEGF. Как один из механизмов влияния ХБ на прогрессирование неоплазмы можно рассматривать активацию гемангио- и лимфангиогенеза в органе-мишени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кассиль Г.Н. Наука о боли. (Академия наук СССР. Серия «Проблемы науки и технического прогресса»). 2-е доп. изд. М.: Изд-во «Наука», 1975; 400.
2. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. // Русский мед. журнал. 2007; 15 (10): 827.
3. Решетняк Д.В., Смирнова В.С., Кукушкин М.Л. Половые различия при изменении биохимических показателей крови у крыс в ответ на острую соматическую и хроническую нейрогенную боль. // Боль. 2004; 2(3): 12–16.
4. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. и др. Факторы роста эндотелия сосудов и рецепторов в динамике развития перевиваемой меланомы B16/F10. Рос. онкологич. журнал. 2015; 20 (2): 32–37.
5. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН. 2012; (2): 23–33.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; 9: 54–58.
7. Dingemans K.P., Van Spronsen R., Thunnissen E. B-16 Melanoma Metastasis in Mouse Liver and Lung //Inv. Metast. 1985; 5: 50–60.
8. Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature Med. 2003; 9 (6): 669–676.
9. He Y., Rajantie I., Pajusola K., et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. Cancer Res. 2005; 65(11): 4739–4746.
10. Hulse R.P., Beazley-Long N., Hua J., et al. Regulation of alternative VEGF-A mRNA splicing is a therapeutic target for analgesia. Neurobiol Dis. 2014 Nov; 71: 245–259. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.012 PMID: PMC4194316.
11. Leppert W., Zajackowska R., Wordliczek J., et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. J. Physiology and Pharmacology. 2016; 67(6): 787–799.
12. Liu S., Xu C., Li G., et al. Vatalanib decrease the positive interaction of VEGF receptor-2 and P2X2/3 receptor in chronic constriction injury rats. NeurochemInt. 2012 May; 60(6): 565–72. doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.006.
13. Mei S., Cammalleri M., Azara D., et al. Mechanisms underlying somatostatin receptor 2 down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in response to hypoxia in mouse retinal explants. J Pathol. 2012; 226(3): 519–533. PMID:21960021.
14. Omachi T., Kawai Y., Mizuno R., et al. Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance. Cancer Letters. 2007; 246 (1-2): 167–172.
15. Pan H.L., Wu Z.Z., Zhou H.Y., et al. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. Pharmacol-Ther. 2008; 117(1): 141–161. DOI:10.1016/j.pharmthera.2007.09.003.
16. Rice A.S. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. Lancet. 2014; 383: 1637–1647.
17. Vartanian A.A. Signaling pathways in tumor vasculogenic mimicry. Biochemistry 2012; 77 (9): 1044–1055. DOI:10.1134/S000629791209012X.
18. Verheyen A., Peeraer E., Lambrechts D., et al. Therapeutic potential of VEGF and VEGF-derived peptide in peripheral neuropathies. Neuroscience. 2013; 244: 77–89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.050.
19. Wong S.Y., Haack H., Crowley D., et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. Cancer Res. 2005; 65 (21): 9789–9798.
20. Yamamizu K., Furuta S., Hamada Y., et al. Opioids inhibit tumor angiogenesis by suppressing VEGF signaling. 3213 Sci Rep. 2013 Nov 14; 3: 3213. doi: 10.1038/srep03213.
21. Zeng Y., Opeskin K., Goad J., Williams T.D. Tumor-Induced Activation of Lymphatic Endothelial Cells via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Is Critical for Prostate Cancer Lymphatic Metastasis. Cancer Res. 2006; 66 (1): 9566–9575.

А.В. Кондратьев¹,
Н.А. Шнайдер^{1,2},
А.В. Шульмин²,
А.И. Ломакин¹

¹ФГБУЗ Клиническая больница
№ 51 Федерального медико-
биологического агентства
России, Железногорск, Россия;
²ФГБОУ ВПО «Красноярский
государственный медицинский
университет имени
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России,
Красноярск, Россия

Контакты:
Кондратьев Алексей Валериевич;
kondrate-aleksej@yandex.ru

Во многих публикациях отмечается связь частоты, интенсивности, хронизации головной боли (ГБ) с уровнем серотонина в крови. Не менее интересен вопрос степени восприятия серотонина рецепторами. Малоизученным остаётся вопрос предрасположенности к заболеванию первичными ГБ у носителей различных генотипов серотониновых рецепторов. Этому вопросу посвящён данный обзор. Проанализированные литературные публикации о генетике серотониновых рецепторов немногочисленны и противоречивы, порой прямо противоположны. Наиболее часто в литературе обсуждается роль гена SLC6A4 и его полиморфизма 5-HTTLPR, генов MAOA и MAO, роль полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C.

ГЕНЕТИКА СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Ключевые слова:

серотонин, серотониновые рецепторы, головная боль, ген, однонуклеотидный полиморфизм.

Головная боль (ГБ) является важной медико-социальной проблемой. Частота встречаемости эпизодической ГБ в России и за рубежом достигает 93%, а частой ГБ – 50–60% [3]. Существенно утяжеляют бремя ГБ лекарственно-индуцированные ГБ (ЛИГБ), частота встречаемости ЛИГБ в популяции составляет 1–2% [2].

Во многих отечественных и зарубежных публикациях отмечается связь частоты, интенсивности, хронизации ГБ с уровнем серотонина в крови [1, 4, 5, 29, 34, 36]. Не менее интересен вопрос не только количественного содержания серотонина, но и степени его восприятия серотониновыми рецепторами [6, 12, 35, 37]. Однако пока малоизученным остаётся вопрос предрасположенности к заболеванию первичными ГБ носителей различных генотипов серотониновых рецепторов. Этому вопросу будет посвящён данный обзор.

Цель – оценка роли однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов серотониновых рецепторов как факторов риска первичных ГБ и ЛИГБ.

Материалы и методы. Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах Elibrary, Pubmed, SAGE Premier, Scopus, Oxford University Press, Web of Science по ключевым словам: серотонин, серотониновые рецепторы, головная боль, ген, однонуклеотидный полиморфизм, serotonin, serotonin receptors, headache, gene, single nucleotide polymorphisms (SNPs).

Результаты и обсуждение

Y. Yücel и соавт. (2016) изучали ассоциацию полиморфизмов генов, кодирующих серотониновые рецепторы 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C. Проанализировано носительство полиморфизмов *rs6295*, *rs1300060*, *rs1228814*, *rs6311*, *rs6313*, *rs6314*, *rs6318*, *rs3813929 (C759T)* и *rs518147* у 135 пациентов с мигренью и 139 здоровых лиц в турецкой популяции. Показано, что лишь полиморфизм *rs3813929* гена *5-HTR2C* был значимо связан с выявленным диагнозом мигрени. По мнению авторов, это позволяет предположить, что полиморфизм *rs3813929* гена *5-HTR2C* может быть генетическим фактором риска мигрени у населения Турции [40].

GENETICS OF SEROTONIN RECEPTORS
IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY
HEADACHES

A.V. Kondratiev¹,
N.A. Schnaider^{1,2},
A.V. Schulmin²,
A.I. Lomakin¹

¹Clinical hospital №51 of Federal
medical-biological Agency of Russia

²Krasnoyarsk state medical
University named after Professor
V. F. Voyno-Yasenetsky

Headache is an important medical and social problem. Frequency of episodic headache in Russia and abroad reaches 93%, and frequent headache – 50 – 60%. In many publications, there is a correlation between the frequency, intensity, chronicization of headache with the level of serotonin in the blood. No less interesting is the question of the degree of receptivity of serotonin. The issue of susceptibility to primary headache disease in carriers of different genotypes of serotonin receptors remains a little studied. This is the subject of this review. Analyzed literary publications on the genetics of serotonin receptors are few and contradictory, sometimes directly opposite. The role of the SLC6A4 gene and its 5-HTTLPR polymorphism, MAOA and MAOB genes, the role of polymorphisms of genes encoding the 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C receptors are discussed most often in the literature.

Keywords:
serotonin, serotonin receptors,
headache, gene, single nucleotide
polymorphism.

Contact:
Kondratyev A.V.;
kondrate-aleksej@yandex.ru

Интерес А. Аюлин и соавт. (2008) вызвали два полиморфных участка в гене белка серотонинового транспортера *SLC6A4*, включая переменное число tandemных повторов (VNTR) и 5'-фланкирующую промоторную область (*5-HTTLPR*). Обследовано 126 пациентов – граждан Турции – с хроническими ГБ напряжения и 138 здоровых добровольцев. Анализ результатов генотипирования продемонстрировал статистически значимую частоту встречаемости указанных генов в группе хронической ГБ напряжения по сравнению с контрольной группой [8].

В достаточно большом количестве публикаций подтверждается связь ОНП указанного выше гена *SLC6A4* с мигренью [9, 22, 24, 27, 39]. Вероятно, это связано со снижением обратного захвата серотонина, обусловленного снижением аффинности серотониновых рецепторов у носителей различных ОНП генов рецептора [27, 39].

Среди граждан Кореи с ГБ напряжения полиморфизм *5-HTTLPR* в промоторной зоне гена *SLC6A4* выявлялся статистически чаще, чем в контрольной группе (было обследовано 108 пациентов с ГБ напряжения и 100 здоровых добровольцев) [28].

К.Д. Juang и соавт. (2014) исследовали больных с мигренью, подвергшихся посттравматическому стрессовому расстройству. Авторы отметили, что уязвимость к посттравматическому стрессовому расстройству связана с нарушениями обмена серотонина, в частности, с носительством полиморфизма *5-HTTLPR* [20].

В то же время в проанализированной литературе найдены и работы, которые отрицали взаимосвязь вышеописанных генетических маркеров с ГБ.

Так, М. Schürks и соавт. (2010) получили противоположные данные. Авторы провели метаанализ 10 работ за 2001–2007 гг. и не выявили ассоциации между полиморфизмом *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* и мигренью среди европейцев и азиатов [31]. В более поздней работе М. Schurks и соавт. (2014) не находили обоснований участия полиморфизма *5-HTTLPR* в патогенезе кластерной ГБ [30].

Исследование А. Oterino и соавт. (2007) не подтвердило роли полиморфизма *Cys23Ser* гена *HTR2C* (кодирует 5-HT_{2C}-рецептор) как фактора риска мигрени в испанской популяции [26].

T.G. Edgnülü и соавт. (2014) изучали связь ОНП генов моноаминоксидазы *MAOA* (метаболизует адреналин, норадреналин, серотонин) и *MAOB* (метаболизует фенилметиламин и дофамин) с ГБ напряжения в группе из 120 больных и 168 здоровых добровольцев, граждан Турции. Сравнение частот встречаемости генотипов по изучаемым ОНП генов *MAOA* и *MAOB* не выявило статистически значимой разницы между пациентами и контрольной группой [13].

По мнению других авторов, также не выявлено доказательств участия ОНП генов *MAOA*, *MAOB* или *AADC* (Aromatic L-amino acid decarboxylase, также известной как 5-гидрокситриптофан декарбоксилаза) [16, 18, 23].

В Турции было обследовано 203 больных с мигренью и 202 здоровых добровольца. Не выявлено ассоциации полиморфизма *C1019G* (*rs6295*) гена *5-HT1A* и полиморфизма *G861C* (*rs6296*) гена *5-HT1B* с мигренью [7].

По имеющимся в литературе сведениям не выявлено разницы между больными мигренью и лицами контрольной группы по полиморфизмам гена *5-HT1A* [38], *5-HT2A* [14, 21, 25] или *5-HT2C* [10, 19], кодирующих 1A, 2A и 2C серотониновые рецепторы.

По свидетельству двух коллективов авторов, ассоциативный генетический анализ не подтвердил роли ОНП *A218C* гена *TPH* (кодирует триптофангидроксилазу – фермент, участвующий в синтезе серотонина и мелатонина) в патогенезе мигрени [15, 18].

Несколько проанализированных исследований посвящено генетическим маркерам ЛИГБ.

S. Terrazzino и соавт. (2010) оценили возможное участие 2 ОНП (*A1438G* и *C516T*) гена *5HT2A* в качестве факторов риска ЛИГБ. Между полиморфизмами *A1438G* и *C516T* и риском развития ЛИГБ значимой связи не обнаружено [32]. В следующем исследовании S. Terrazzino с соавт. (2012) изучали роль ОНП *rs1042173T>G* гена *SLC6A4* как фактора риска ЛИГБ. Было проведено генотипирование образцов крови 227 больных ЛИГБ и 312 здоровых добровольцев. Логистический регрессионный анализ показал номинальную связь между носительством *rs1042173T>G* и ЛИГБ [33].

Исследования S. Sevoli и соавт. (2010) не нашли доказательств того, что ОНП генов *5HTT*, *5-HT1A*, *5HT1B*, *5HT2A* и *5HT6* играют роль в генетической предрасположенности к ЛИГБ [11].

Два из найденных нами исследований обсуждают значимость генов серотониновых рецепторов и транспортёров серотонина для эффективности терапии триптанами. M. Ishii и соавт. (2012) исследовали участие ОНП *G861C* гена *5-HT1B* и ОНП *C939T* гена *DRD2*, кодирующего дофами-

новые рецепторы 2-го типа у 46 больных мигренью японцев, восприимчивых к терапии триптанами, и 14 больных, не реагирующих на триптанты. Выявлена статистически значимая ассоциация между носительством ОНП *C939T* гена *DRD2*, но значения ОНП *G861C* гена *5-HT1B* не выявлено [17]. M. Schürks и соавт. (2014) исследовали генетическую ассоциацию в когорте из 148 пациентов с кластерной ГБ как возможную причину отсутствия ответа на терапию триптанами. В частности, изучались ОНП *43-bp insdel (rs4795541)* и *A>G (rs25531)* в *5-HTTLPR*-промоторной области гена *SLC6A4*. Авторы не выявили роли биаллельных и триаллельных генотипов полиморфизма *5-HTTLPR* в неэффективности терапии триптанами кластерной ГБ [30].

Проведенный нами обзор доступных публикаций, отражающих исследования последних 10 лет, свидетельствует о том, что вопрос о роли ОНП генов, кодирующих серотониновые рецепторы и переносчики серотонина, в патогенезе первичных ГБ и ЛИГБ далёк от разрешения. Противоречие представленных результатов в проанализированных источниках может быть обусловлено отсутствием мультицентровых исследований, небольшим объёмом выборок в различных этнических и расовых группах.

Выводы

Литературные публикации о генетике серотониновых рецепторов немногочисленны и противоречивы, порой прямо противоположны. Наиболее часто в литературе обсуждается роль гена *SLC6A4* и его полиморфизма *5-HTTLPR*, генов *MAOA* и *MAOB*, роль полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы *5-HT1A*, *5-HT1B*, *5-HT2A*, *5-HT2C*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова М.И., Шамуров Ю.С., Зуева А.В. и др. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных с различными клиническими вариантами головной боли. Казанский медицинский журнал. 2011; 3 (92): 341–344.
2. Кондратьев А.В., Артюхов И.П., Шульмин А.В., Шнайдер Н.А. Проблемы менеджмента лекарственно-индуцированной головной боли. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (Реабилитация, врач и здоровье). 2016; 2 (22): 149–153.
3. Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. [Электронный ресурс]. URL:

<http://www.science-education.ru/130-22811> (дата обращения: 12.11.2015).

4. Ткачева Е.С., Медведева Л.А., Чурюканов М.В. Содержание серотонина и катехоламинов в плазме крови у больных с хронической головной болью напряжения. Росс. журн. боли. 2016; 2: 44–45.
5. Шевцова Г.Е., Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В. Анализ содержания сывороточного серотонина у пациентов с хроническими формами головных болей. Росс. журн. боли. 2014; 1 (42): 22–23.
6. Antonaci F., Ghiotto N., Wu S. et al: Recent advances in migraine therapy. Springerplus. 2016; 5: 637.

7. Ates O., Karakus N., Sezer S., Bozkurt N. Genetic association of 5-HT1A and 5-HT1B gene polymorphisms with migraine in a Turkish population. *J Neurol Sci.* 2013; 326(1–2): 64–67.
8. Aylin A., Cengiz T., Emin E. et al: Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with chronic tension-type headache: a preliminary study. *Neurol India.* 2008; 56(2): 156–160.
9. Borroni B., Brambilla C., Liberini P. et al: Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J Headache Pain.* 2005; 6: 182–184.
10. Burnet P.W., Harrison P.J., Goodwin G.M. et al: Allelic variation in the serotonin 5-HT2C receptor gene and migraine. *Neuroreport.* 1997; 8: 2651–2653.
11. Cevoli S., Marzocchi N., Capellari S. et al: Lack of association between five serotonin metabolism-related genes and medication overuse headache. *J Headache Pain.* 2010; 11(1): 53–58.
12. Demarquay G., Lothe A., Royet J.P. et al: Brainstem changes in 5-HT1A receptor availability during migraine attack. *Cephalalgia.* 2011; 31(1): 84–94.
13. Edgnülü T.G., Özge A., Erdal N. et al: Association analysis of the functional MAOA gene promoter and MAOB gene intron 13 polymorphisms in tension type headache patients. *Adv Clin Exp Med.* 2014; 23(6): 901–906.
14. Erdal M.E., Herken H., Yilmaz M., Bayazit Y.A. Association of the T102C polymorphism of 5-HT2A receptor gene with aura in migraine. *J Neurol Sci.* 2001; 188: 99–101.
15. Erdal N., Herken H., Yilmaz M. et al: The A218C polymorphism of tryptophan hydroxylase gene and migraine. *J Clin Neurosci.* 2007; 14: 249–251.
16. Filic V., Vlado A., Stedulj J. et al: Monoamine oxidases A and B gene polymorphisms in migraine patients. *J Neurol Sci.* 2005; 228: 149–153.
17. Ishii M., Sakairi Y., Hara H. et al: Negative predictors of clinical response to triptans in patients with migraine. *Neurol Sci.* 2012; 33 (2): 453–461.
18. Johnson M.P., Griffiths L.R. A genetic analysis of serotonergic biosynthetic and metabolic enzymes in migraine using a DNA pooling approach. *J Hum Genet.* 2005; 50: 607–610.
19. Johnson M.P., Lea R.A., Curtain R.P. et al: An investigation of the 5-HT2C receptor gene as a migraine candidate gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 117: 86–89.
20. Juang K.D., Yang C.Y. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: focus on traumatic experiences in childhood, post-traumatic stress disorder and suicidality. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18 (4): 405.
21. Juhasz G., Zsombok T., Laszik A. et al: Association analysis of 5-HTTLPR variants, 5-HT2a receptor gene 102T/C polymorphism and migraine. *J Neurogenet.* 2003; 17: 231–240.
22. Kotani K., Shimomura T., Shimomura F. et al: A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks. *Headache.* 2002; 42: 893–895.
23. Marziniak M., Mossner R., Benninghoff J. et al: Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in migraine. *J Neural Transm.* 2004; 111: 603–609.
24. Marziniak M., Mossner R., Schmitt A. et al: A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology.* 2005; 64: 157–159.
25. Nyholt D.R., Curtain R.P., Gaffney P.T. et al: Migraine association and linkage analyses of the human 5-hydroxytryptamine (5HT2A) receptor gene. *Cephalalgia.* 1996; 16: 463–467.
26. Oterino A., Castillo J., Pascual J. et al: Genetic association study and meta-analysis of the HTR2C Cys23Ser polymorphism and migraine. *J Headache Pain.* 2007; 8 (4): 231–235.
27. Park J.W., Han S.R., Yang D.W. et al: Serotonin transporter protein polymorphism and harm avoidance personality in migraine without aura. *Headache.* 2006; 46: 991–996.
28. Park J.W., Kim J.S., Lee H.K. et al: Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache.* 2004; 44 (10): 1005–1009.
29. Rossi C., Pini L.A., Cupini M.L. et al: Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64 (1): 1–8.
30. Schürks M., Frahnöw A., Diener H.C. et al: Bi-allelic and tri-allelic 5-HTTLPR polymorphisms and triptan non-response in cluster headache. *J Headache Pain.* 2014; 15: 46.
31. Schürks M., Rist P.M., Kurth T. 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2010; 30 (11): 1296–1305.
32. Terrazzino S., Sances G., Balsamo F. et al: Role of 2 common variants of 5HT2A gene in medication overuse headache. *Headache.* 2010; 50 (10): 1587–1596.
33. Terrazzino S., Tassorelli C., Sances G. et al: Association of haplotype combination of serotonin transporter gene polymorphisms with monthly headachepatients in MOH patients. *Eur J Neurol.* 2012; 19 (1): 69–75.
34. Tomaz de Magalhães M., Núñez S.C., Kato I.T., Ribeiro M.S. Light therapy modulates serotonin levels and blood flow in women with headache. A preliminary study. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241 (1): 40–45.

Генетика серотониновых рецепторов

35. Tso A.R., Goadsby P.J. New targets for migraine therapy. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16 (11): 318.
36. Vashadze Sh.V., Sardzhveladze N.M. Relationship between serum blood serotonin and tension-type headache. *Georgian Med News.* 2009; 171: 44-47.
37. Vollbracht S., Rapoport A.M. New treatments for headache. *Neurol Sci.* 2014; 35: 89–97.
38. Yang X.S., Xu X.P., Yang Q.D. No association of C-1019G promoter polymorphism of 5-HT1A receptor gene with migraine. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 533–535.
39. Yilmaz M., Erdal M.E., Herken H. et al: Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J Neurol Sci.* 2001; 186: 27–30.
40. Yücel Y., Coşkun S., Cengiz B. et al: Association of Polymorphisms within the Serotonin Receptor Genes 5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR2A and 5-HTR2C and Migraine Susceptibility in a Turkish Population. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016; 14 (3): 250–252.

С.А. Рабинович¹,
Ю.Л. Васильев²

¹ФГБОУ ВО Московский
государственный
медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова,
кафедра обезболивания
в стоматологии,
Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России, кафедра пропедевтики
стоматологических
заболеваний, Москва, Россия

Контакты:

Рабинович Соломон Абрамович;
solomon-rabinovich@mail.ru

Изучали степень катастрофизации боли с помощью одноименного опросника у пациентов, имевших негативный опыт боли при стоматологическом лечении на фоне проведенной местной анестезии. Исследование показало адаптивность шкалы катастрофизации боли к потребностям стоматологии. Данная шкала может быть полезной для врачей-специалистов, работающих с пациентами группы риска с предиктивной целью профилактики обших осложнений.

ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЕВЫХ УСТАНОВОК В СТОМАТОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛЫ КАТАСТРОФИЗАЦИИ БОЛИ

Ключевые слова:

преувеличение боли, руминация боли, болевые установки, местное обезболивание, стоматология, комфортное состояние пациента

Введение

Известно, что даже само ожидание лечения у врача-стоматолога негативно отражается на восприятии боли, так как возникает её ожидание. Оно часто связано с негативным предшествующим опытом лечения, когда, несмотря на обещания врача, пациент отмечал не только дискомфорт, но и боль. В связи с этим возрастает необходимость более активного внедрения термина «комфортное состояние пациента» и реализации этого принципа в практическом здравоохранении.

Принято считать, что стоматологическое лечение у пациентов может быть причиной острого и хронического стресса, особенно при отсутствии адекватного обезболивания [1]. Актуальность безопасного, эффективного и прогнозируемого проводникового метода обезболивания в стоматологической практике сегодня не вызывает сомнений (Рабинович С.А. Васильев Ю.Л., 2016). Во многом это связано и с мануальными навыками врача, которые могут как обеспечить пациенту комфортное состояние, так и быть причиной острой и хронической боли, которая, в свою очередь, является стресс-фактором.

В ряде исследований было показано, что [3] при воздействии факторов, имеющих стрессорный характер, возникают общие адаптационные сдвиги, которые рассматриваются как неспецифический ответ организма и сопровождаются напряжением регуляторных систем, имеющих целью мобилизовать функциональные резервы. Повседневная жизнь и деятельность пациентов также вызывают определенное напряжение механизмов регуляции [4]. Это «рабочее напряжение» зависит от возраста, пола, индивидуальных особенностей, уровня здоровья, но не выходит за рамки так называемой физиологической нормы. На сегодняшний день опубликованы многочисленные работы, указывающие на большое значение таких психологических факторов, как тревога и депрессия в развитии и поддержании хронического болевого синдрома [9].

Формирование болевых установок у стоматологических больных

При оценке боли важно учитывать первичные ощущения пациента без субъективного психологического окрашивания. Доказано, что постепенное увеличение болевого раздражителя позволяет оценить боль от минимального (чувство прикосновения) до максимального значения, когда при переходе через пороговое значение происходит её восприятие. Н.К. Beecher (1959) назвал это явление «восходящей лестницей ощущений» и предложил выделить три ступени восприятия боли:

- Первая ступень – неопределенное чувство прикосновения.
- Вторая ступень – острое, колющее ощущение, не сопровождающееся сколько-нибудь отчетливой эмоциональной окраской.
- Третья ступень – боль с отрицательными эмоциями, со стремлением избежать раздражения или активно уклониться от него.

Г.Н. Кассиль [5] на основании работ упомянутого английского ученого Н.К. Beecher [6] предлагал между первой и второй ввести промежуточную ступень для уточнения состояния пациента. Данная ступень, по его мнению, необходима для акцентирования момента перехода от незаметного раздражителя к осязательному болевому. Этот переход описал С.А. Keele [7], называя его «метэстезией», когда ощущение ещё не является болевым, но уже вышло за рамки простого прикосновения. Следующую стадию С.А. Keele (1964) называет алгэстезией или настоящей, истинной болью. В клинической практике метэстезию можно считать подпороговым значением, а алгэстезию – пороговым.

Врачам-стоматологам известны случаи, когда пациенты, имеющие в анамнезе случаи неудачного стоматологического лечения, заранее ожидают боль и воспринимают ее острее. Такие состояния можно назвать «установкой на боль». В работах Д.Н. Узнадзе [10] дано определение термину, из которого следует, что «установка субъекта – это неосознаваемая и обусловленная прошлым опытом детерминирующая тенденция, внутреннее состояние готовности человека определенным образом воспринимать, оценивать и действовать по отношению к явлениям и объектам действительности». Установки, по мнению Д.Н. Узнадзе [11], обеспечивают не только состояние готовности к определенной деятельности, направленной на удовлетворение потребности, но и являются фактором, направляющим и определяющим состояние сознания.

В современной литературе можно встретить несколько переработанное и дополненное определение термина «установка», предложенное В.Л. Голубевым [12] Так, *«установка – это неосознанная склонность к реагированию на ситуацию таким образом.... сложившаяся в результате предшествующего опыта».*

В литературе можно встретить также понятие «катастрофизация», которое, по данным М.А. Кутлубаева [13], характеризуется дезадаптивной, негативной оценкой и повышенным вниманием к определенным симптомам.

В катастрофизации можно выделить три компонента:

- Руминация или постоянное размышление о сложившейся ситуации.
- Преувеличение (чаще степени тяжести патологического процесса).
- Чувство беспомощности, возникающее в ответ на болезнь.

Если вернуться к вопросу установки на боль, то можно проследить патологическое воздействие катастрофизации на восприятие боли, в частности, через усиление негативного влияния на качество жизни пациента, приводящее к нарушению комфортного состояния.

В стоматологии для оценки интенсивности боли и степени тревожности применяются различные шкалы и тесты, среди них визуально-аналоговая шкала (ВАШ), тест Спилбергера-Ханина, Шихана. Для объективной оценки применяют электроодонтодиагностику и регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга. Многие из используемых методов требуют специальной подготовки и временных затрат, а также навыков интерпретации результатов.

Интерес представляет психометрический тест для оценки катастрофизации боли [14]. Авторами было показано, что оценка руминации позволяет предугадать болевую реакцию пациента в ходе стоматологического лечения на примере профессиональной гигиены полости рта [15]. На основании этого можно сделать вывод об адаптации шкалы под потребности стоматологии, несмотря на отсутствие в отечественной литературе работ по этой проблеме.

Цель исследования – оценить степень катастрофизации боли у пациентов, имевших негативный опыт боли при предыдущем стоматологическом лечении.

USE OF THE SCALE
OF CATASTROPHIZATION PAIN
TO ASSESS THE FORMATION
OF PAINFUL INSTALLATIONS
IN DENTISTRY

C.A. Rabinovich¹, Y.L. Vasilyev²

¹Moscow state medico-stomatological
University

²First Moscow state medical University
n. a. I. M. Sechenov

Studied the degree of pain catastrophization use the questionnaire in patients who had a negative experience of pain during dental treatment against the backdrop of local anesthesia. The study showed the adaptability scale catastrophization pain to the needs of dentistry. The scale can be useful for specialists working with high risk patients with predictive prevention of common complications.

Keywords:

exaggeration of pain, rumination of pain, pain of installation, local anesthesia, dental care, comfortable state of the patient.

Contact:

Rabinovich S.A.;
solomon-rabinovich@mail.ru

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 добровольцев в возрасте 30–50 лет, имевших негативный опыт лечения у врача-стоматолога, связанный с ощущением боли различной степени интенсивности на фоне выполненной местной анестезии.

Каждому пациенту предлагалось заполнить шкалу катастрофизации боли (M.J.L. Sullivan, 1998) (Приложение 1). Шкала состоит из опросника с 13 утверждениями, которые предлагается оценить по 5-балльной шкале от 0 до 4. Максимальный балл составляет 52 условных единицы. Опросник разделен на 3 блока: «беспомощность» (пункты 1–5, 12 опросника), «преувеличение» (пункты 6, 7, 13), «руминация» (пункты 8–11), поэтому возможна оценка как катастрофизации боли в целом, так и выделение отдельных переживаний боли. Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Excel по стандартным формулам.

Результаты исследования

В обследованной группе больных проводился анализ блоков шкалы катастрофизации боли, таких как «беспомощность», «преувеличение» и «руминация».

При оценке ответов по блоку «беспомощность» оказалось, что пациентов в основном не беспокоит интенсивность боли. В данной группе ответу «никогда» соответствует среднее значение $20,3 \pm 2,5$ у 21 пациента и только 5 пациентов обращают внимание, что боль встречается «всегда» при лечении зубов с применением местного обезболивания, что соответствует среднему значению $4,0 \pm 2,8$ (рис. 1).

При анализе ответов блока «преувеличение боли» становится очевидным, что пациентов можно условно разделить на 3 группы по их отношению к склонности к преувеличению: в большинстве случаев при появлении боли на фоне проведенной анестезии пациенты не склонны к преувеличению (средний балл $18,5 \pm 3,8$, $n=27$, ответ «никогда»); 13 пациентов иногда были склонны к преувеличению боли (средний балл $11,0 \pm 3,0$, ответ «иногда») и 10 пациентов всегда (средний балл $8 \pm 3,1$, ответ «всегда») (рис. 2).

При оценке результатов анкетирования по блоку «руминация» было показано, что в большинстве случаев пациенты не отмечали склонности к осозанным мыслям о боли ($n=18$, средний балл $11,33 \pm 2,59$, ответ «никогда»). Однако 13 пациентов всегда были склонны к руминации по поводу боли (средний балл $12,1 \pm 3,58$, ответ «всегда») и ещё 15 пациентов – редко (средний балл $12,1 \pm 1,68$, ответ «редко») (рис. 3).

Обсуждение и выводы

Учитывая возросшую частоту обращений по поводу некачественных, с точки зрения пациентов, работ, врачу-стоматологу следует более внимательно относиться к психологическим особенностям пациентов и учитывать их в процессе лечения, а не только при появлении конфликтных ситуаций.

В МКБ-10 можно найти отдельный диагноз в случае преувеличения соматической симптоматики по психологическим причинам.

Формирование болевых установок у стоматологических больных

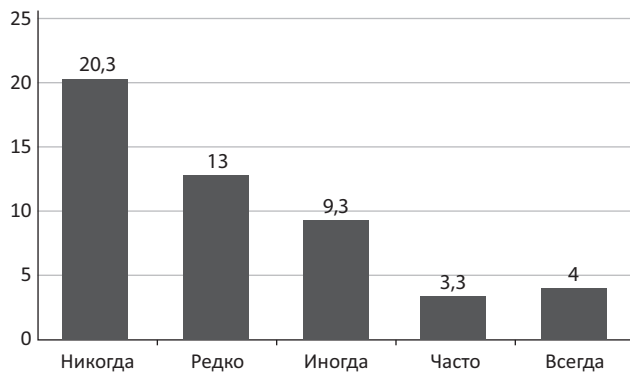


РИСУНОК 1
РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ, БЛОК «БЕСПОМОЩНОСТЬ».
ПО ОСИ Y – УСЛОВНЫЕ ЕДИНИЦЫ;
ПО ОСИ X – ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ.

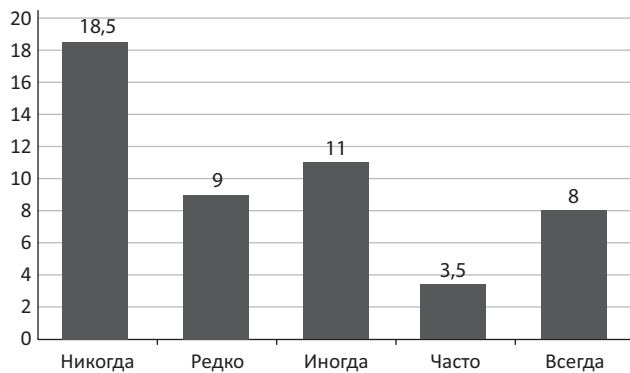


РИСУНОК 2
АНАЛИЗ ОТВЕТОВ БЛОКА «ПРЕУВЕЛИЧЕНИЕ» БОЛИ.
ПО ОСИ Y – УСЛОВНЫЕ ЕДИНИЦЫ;
ПО ОСИ X – ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ.

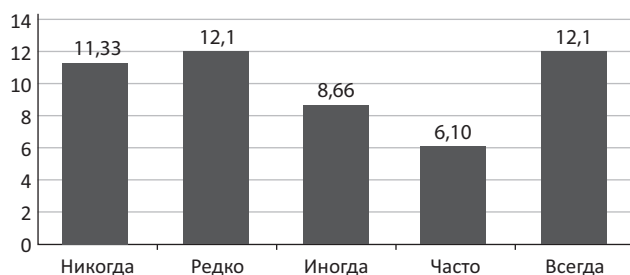


РИСУНОК 3
ОЦЕНКА РУМИНАЦИИ БОЛИ.
ПО ОСИ Y – УСЛОВНЫЕ ЕДИНИЦЫ;
ПО ОСИ X – ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ.

Такое состояние также можно назвать аггравацией. Известно, что аггравация – умышленное преувеличение симптомов имеющегося заболевания. При аггравации всегда прослеживается определенная зависимость преувеличиваемых симптомов от существующих или перенесенных в прошлом и сохранившихся остаточных болезненных расстройств [16]. Поскольку в основе местного обезболивания лежит принцип «эффективность, безопасность и прогнозируемость», необходимо следить за максимально допустимой дозой, которая не должна быть превышена из-за субъективных ощущений пациента.

Известно, что беспомощность относится к психологическим характеристикам, определяемым через пессимизм или негативные ожидания, которые, в свою очередь, могут быть одной из причин формирования болевых установок.

В последнем важную роль играет постоянное обдумывание и переживание полученного негативного опыта. Такое состояние можно назвать руминацией. Согласно мнению ряда авторов, феномен руминации – это сводное обозначение разных способов неадаптивного мышления, класс осознанных мыслей, которые циркулируют вокруг определенной темы и поддерживаются внешней средой [17, 18]. При интерпретации результатов шкалы катастрофизации боли руминация отводится важная роль, которую необходимо учитывать врачу-стоматологу. В блоке «руминация» интерес представляет вопрос 13 «Я опасаясь, что со мной может произойти нечто очень плохое», отражающий опасения возникновения неотложных ситуаций или осложнений проводимого лечения. В свою очередь, положительный ответ на данный вопрос выявляет основу для формирования ситуативной тревожности. Субъективные переживания тревожных пациентов могут быть направлены на формирование болевых установок, которые клинически могут представлять объективную проблему для обеспечения комфортного состояния пациента.

Проведенное исследование показывает адаптивность шкалы катастрофизации боли к потребностям стоматологии. Определена тенденция зависимости между катастрофизацией боли и формированием болевых установок. Данная шкала может быть полезной для врачей-специалистов, работающих с пациентами группы риска с предиктивной целью профилактики общих осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рабинович С.А., Васильев Ю.Л. Индивидуальный подход к пациенту в стоматологии как звено персонализированной медицины. Российская стоматология. 2014; 3: 12–14.
2. Рабинович С.А., Зорян Е.В., Добродеев А.С. Мониторинговая седация в сочетании с местной анестезией в амбулаторной стоматологической практике. Клиническая стоматология. 2014; 4 (72): 60–64.
3. Bilodeau L.P., Moody J.M., Rathbun J.D., Kraut R.A. Evaluation of ECG changes in dentists treating awake patients. *Anesth Prog.* 1983 Nov-Dec; 30(6): 193–6.
4. Anoop U.R., Ramesh, Verma K., Narayanan. The ECG made easy for the dental practitioner. *Indian J Dent Res.* 2014 May-Jun; 25(3): 386–9.
5. Кассиль Г. Н. Наука о боли. М.: Наука, 1975. 400 с.
6. Beecher H.K. *Measurement of Subjective Responses.* Oxford University Press, 1959. 494 p.
7. Keele C. A., Armstrong D. *Substances Producing Pain and Itch,* Edward Arnold, London, pp. 1964, p.107–219.
8. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain.* 2001; 92: 195–200.
9. Голубев В.Л. (ред.) *Болевые синдромы в неврологической парктике.* М.: МДпресс-информ, 2010.
10. Гончаров А.С., Новикова С.Г., Рабинович С.А. и др. Современные подходы к седации в стоматологии. *Российская стоматология.* 2014; 7(3): 15–18.
11. Узнадзе Д.Н. *Психология установки.* С.-Пб.; 2001. 414 с.
12. Голубев В.Л., Данилов А.Б. Психологические установки пациента и переживание боли. *РМЖ.* 2010; 18, спец. выпуск «Болевой синдром»: 25.
13. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Феномен катастрофизации при болевых синдромах и патологической усталости. *Неврологический журнал,* 2015; 5: 48–5.
14. Sullivan M.J.L., Bishop S., Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995, 7: 524–532.
15. Sullivan M.J.L., Neish N. Catastrophizing, anxiety and pain during dental hygiene treatment. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1998, 37: 243–250.
16. Жариков Н.М., Морозов Г.В., Хритинин Д.Ф. *Судебная психиатрия: Учебник для вузов.* Под общ. ред. акад. РАМН Г. В. Морозова, 3-е изд., перераб. и доп. М.: Нормма, 2004. 528 с.
17. Martin L.L., Tesser A. Some ruminative thoughts. R.S. Wyer Jr. (Ed.), *Ruminative thoughts.* Mahwah, NJ: Erlbaum, 1996; 1–47.
18. Колпаков Я.В., Ялтонский В.М. Феномен руминации в структуре тревожно-депрессивных переживаний у лиц молодого возраста [Электронный ресурс] // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2013; 3 (20). URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 22.08.2016).
19. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Современные представления о физиологической и патологической боли. *Патогенез.* 2015;13(1): 417.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ШКАЛА КАТАСТРОФИЗАЦИИ БОЛИ.

	НИКОГДА	РЕДКО	ИНОГДА	ЧАСТО	ВСЕГДА
1. Я БЕСПОКОЮСЬ, ЧТО МОЯ БОЛЬ НЕ ЗАКОНЧИТСЯ					
2. БОЮСЬ, ЧТО МОГУ НЕ ВЫДЕРЖАТЬ					
3. БОЛЬ УЖАСНА, И ДУМАЮ, МНЕ НИКОГДА НЕ СТАНЕТ ЛУЧШЕ					
4. БОЛЬ ГУБИТЕЛЬНА, И Я БОЮСЬ, ЧТО НЕ СПРАВЛЮСЬ С НЕЙ					
5. Я БОЛЬШЕ НЕ МОГУ ВЫНОСИТЬ БОЛЬ					
6. Я ОПАСАЮСЬ, ЧТО БОЛЬ БУДЕТ УСИЛИВАТЬСЯ					
7. Я ВСПОМИНАЮ О ДРУГИХ ЭПИЗОДАХ БОЛИ					
8. Я ЖДУ С БЕСПОКОЙСТВОМ, КОГДА БОЛЬ, НАКОНЕЦ, ПРЕКРАТИТСЯ					
9. Я НЕ МОГУ ВЫБРОСИТЬ ИЗ ГОЛОВЫ МЫСЛИ О БОЛИ					
10. Я ДУМАЮ О ТОМ, КАК СИЛЬНА МОЯ БОЛЬ					
11. Я ДУМАЮ О ТОМ, КАК СИЛЬНО Я ЖЕЛАЮ ПРЕКРАЩЕНИЯ БОЛИ					
12. Я НИЧЕГО НЕ МОГУ СДЕЛАТЬ, ЧТОБЫ УМЕНЬШИТЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ					
13. Я ОПАСАЮСЬ, ЧТО СО МНОЙ МОЖЕТ ПРОИЗОЙТИ НЕЧТО ОЧЕНЬ ПЛОХОЕ					

П.В. Кондрашкин^{1,2},
Е.В. Давыдова¹,
Д.З. Шибкова²

¹ГБУЗ Челябинская областная
клиническая больница,
Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО Южно-Уральский
государственный гуманитарно-
педагогический университет,
Челябинск, Россия

Контакты:

Кондрашкин Петр Владимирович;
kpv_mino@mail.ru

Исследовали динамику болевой чувствительности в паравертебральных точках спины и в верхнем пучке трапециевидной мышцы у 11 пациентов с распространённым остеохондрозом позвоночника (2-й период) при проведении рефлекторно-сегментарного массажа с мягкими мануальными техниками. Курс массажа привел к статистически значимому снижению выраженности болевого синдрома. Индивидуальная динамика порогов боли (БП) зависела от его исходных значений: при очень низких исходных значениях наблюдали его повышение до уровня соответствующего или превышающего значения для здоровых лиц; при высоком БП наблюдали противоположную динамику. Однако для большинства пациентов БП соответствовал значениям для здоровых лиц и существенно не изменился за время курса массажа.

ИЗМЕНЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО БОЛЕВОГО ПОРОГА В ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫХ ТОЧКАХ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ У ЛИЦ С ОТКЛОНЕНИЯМИ СОСТОЯНИЯ ПОЗВОНОЧНО- ДВИГАТЕЛЬНЫХ СЕКМЕНТОВ

Ключевые слова:

тензоалгометрия, болевой порог, паравертебральные точки, рефлекторно-сегментарный массаж.

Проблема периодических и постоянных болей в спине, особенно у лиц старше сорока лет, не утрачивает своей актуальности [2]. Боли часто связаны с изменениями состояния позвоночно-двигательных сегментов из-за длительного пребывания в вынужденных позах (работа за компьютером и т.п.) и малоподвижного образа жизни в целом. Снятие болевого синдрома – одна из задач реабилитационных мероприятий. Значительный интерес при реабилитационных мероприятиях представляют паравертебральные точки, которые при ряде заболеваний (например, остеохондрозе позвоночника) совпадают с триггерными точками [1]. С воздействием на триггерные точки связаны приемы рефлекторно-сегментарного массажа, точечного массажа и некоторых видов мануальной терапии [5, 6].

В качестве количественной характеристики индивидуальной болевой чувствительности используют значения индивидуального болевого порога (БП). Тензоалгометрия на сегодняшний день является одним из наиболее объективных методов определения индивидуальной болевой чувствительности [1, 8, 10, 11]. Ряд исследований был посвящен проблеме оценки и стандартизации значений болевой чувствительности в различных отделах тела человека [9, 13–16], при этом паравертебральные точки специально не изучались.

Процесс реабилитации при нарушениях в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) обычно включает массаж, который способствует

ет нормализации кровообращения в задействованных участках, снятию мышечных спазмов, а также воздействует на нервные окончания, вызывая рефлекторные реакции (действие на рефлексогенные зоны). Изменение болевой чувствительности в динамике реабилитационных мероприятий является недостаточно изученной темой, так как раньше ограничивались только субъективными оценками болезненности (выраженности болевого синдрома) в соответствующих участках спины. Ранее нами были проведены исследования диапазонов нормальных значений индивидуального болевого порога у лиц женского пола (1-я и 2-я группы здоровья) [4]. Полученные нами диапазоны нормальных значений позволяют правильно интерпретировать величины БП в динамике реабилитационных мероприятий при проведении массажа.

Цель настоящего исследования – оценить динамику значений индивидуального болевого порога в паравертебральных точках при проведении реабилитационных мероприятий (массажа).

Материалы и методы

Изучение БП проводили на базе ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (ЧОКБ), отделение физиотерапии. В исследовании участвовали добровольцы – сотрудники ЧОКБ женского пола в количестве 11 чел., в возрасте от 30 до 63 лет. Все испытуемые дали письменное согласие на проведение исследования и были ознакомлены с его содержанием. Диагноз на момент проведения массажа: распространенный остеохондроз позвоночника, 2-й период. Массаж как метод реабилитации был рекомендован врачом неврологом и/или физиотерапевтом. Испытуемые занимались трудовой деятельностью в обычном режиме, других реабилитационных мероприятий, кроме массажа, в период исследования не проводили.

Использованный метод представлял собой рефлекторно-сегментарный массаж в сочетании с мягким вытяжением ПДС, который проводил сотрудник ЧОКБ. Массаж проводили с интервалом 1–2 дня. Для 8 чел. было проведено 10 сеансов массажа, двое получили 5 сеансов, один человек – 7 сеансов. Общий курс массажа (с 1-го по 10-й сеанс) занимал около месяца. Исследования проводили в период с мая по июнь 2016 г., все манипуляции осуществлялись в первой половине дня.

Измерение болевой чувствительности проводилось с помощью тензоалгометра Wagner FPXtm (USA) в единицах $\text{кг}/\text{см}^2$ одним исследователем. БП определяли стандартно, как минимальное давление прибора, которое пациент воспринимал как болезненное. Определение БП проводилось однократно

в парных паравертебральных точках: поясничный отдел – на уровне 2–3-го поясничного позвонка ($L_{II}-L_{III}$), грудной отдел – на уровне 9–10-го позвонка ($D_{IX}-D_{X}$), шейный отдел – на уровне 7-го позвонка и первого грудного $C_{VII}-D_I$; а также парно на трапециевидной мышце в верхней части (m. Trapezius, далее – точка Tr). БП определяли перед первым сеансом и непосредственно после завершения первого сеанса. Далее определяли БП только перед началом массажа в течение первых 5 сеансов для оценки динамики изменений; перед заключительным сеансом проводилось повторное измерение БП.

Перед началом обследования проводилось стандартное измерение антропометрических характеристик (рост и масса тела, индекс массы тела). Для субъективной оценки болевого синдрома и нарушения жизнедеятельности использовали опросник Роланда-Морриса. Проводили также субъективную оценку болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); при этом пациента просили отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая – «максимальная невыносимая боль». Испытуемые отмечали состояние на момент обследования (первая шкала ВАШ-1) и максимальную боль, которую они испытывали в течение последней недели (вторая шкала ВАШ-2). При динамической оценке изменение интенсивности боли считали объективным и существенным, если настоящее значение ВАШ отличалось от предыдущего более чем на 13 мм.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензионных программ Microsoft Excel и SignaPlot-11 на персональном компьютере. В качестве среднегрупповых значений БП использовали среднее геометрическое значение, поскольку ранее было показано, что значения БП в группах испытуемых распределены логнормально [6]. Достоверность различий БП между парными точками или между локализациями (грудной, поясничной отдел и т.п.) определяли с помощью критерия Краскала-Уоллеса для связанных переменных. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Достоверность различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Серия исследований по изучению вариабельности индивидуальной болевой чувствительности была одобрена на заседании кафедры анатомии и физиологии человека и животных ЧГПУ, включая этическую сторону исследований (протокол № 4 от 11.12.2014 г.), продолжение исследований было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВПО «ЮрГГПУ» (протокол № 1 от 15 июня 2016 г.).

Формирование болевых установок у стоматологических больных

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ НА НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЙ (ПЕРЕД ПЕРВЫМ СЕАНСОМ МАССАЖА).

ПОКАЗАТЕЛЬ	ВОЗРАСТ, ЛЕТ	ДЛИНА ТЕЛА, СМ	МАССА ТЕЛА, КГ	ИМТ	ОПРОСНИК РОЛАНДА МОРРИСА (N)	ВАШ-1 (ТЕКУЩЕЕ)	ВАШ-2 (МАХ)
СРЕДНЕЕ±ОШИБКА	45,9±3,2	162,4±1,8	64,0±3,3	24,6±1,7	4,6±1,5	2,4±0,26	4,4±0,62

ТАБЛИЦА 2

СРЕДНЕГРУППОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ БП У ИСПЫТУЕМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ МАССАЖА.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	СРЕДНЕЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ (КГ/СМ ²) (25–75 ПЕРЦЕНТИЛИ)	
	ЛЕВАЯ СТОРОНА	ПРАВАЯ СТОРОНА
ТРАПЕЦИЕВИДНАЯ МЫШЦА TR	2,84 (2,66–3,73)	2,95 (2,55–4,08)
ШЕЙНЫЙ ОТДЕЛ C _{VII} -D _I	4,60 (3,70–6,70)	4,31 (3,36–6,30)
ГРУДНОЙ ОТДЕЛ D _{IX} -D _X	6,03 (4,78–8,62)	5,76 (4,50–7,80)
ПОЯСНИЧНЫЙ ОТДЕЛ L _{II} -L _{III}	5,67 (4,78–9,03)	5,37 (4,57–7,39)

Результаты

В табл. 1 представлены характеристики обследованной группы до начала массажа, которые включают антропометрические данные и характеристики болевого синдрома. Как видно, индекс массы тела близок к верхней границе нормы. Как следует

из табл. 1, на момент обследования степень болевого синдрома не являлась ярко выраженной, уровень интенсивности боли можно расценивать как низкий – 2,4 балла. Максимальный уровень интенсивности (ВАШ-2) в среднем был более 4 баллов, что свидетельствует о значительном дискомфорте, который пациент испытывает в момент обострения.

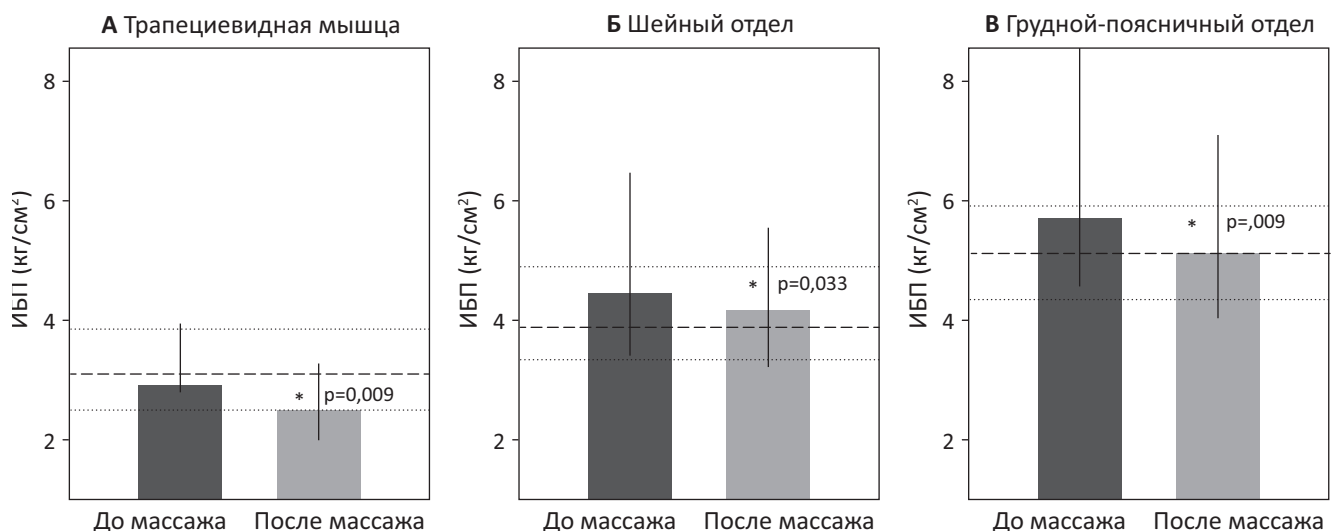


РИСУНОК 1

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ БП ДО И ПОСЛЕ ПЕРВОГО СЕАНСА МАССАЖА В ТРАПЕЦИЕВИДНОЙ МЫШЦЕ (А), ПАРАВЕТРЕБРАЛЬНЫХ ТОЧКАХ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА C_{VII}-D_I (Б), ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ D-L (В).

ВЕРТИКАЛЬНЫЕ ЛИНИИ ПОКАЗЫВАЮТ ГРАНИЦЫ 25-Й И 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ. ПУНКТИРНЫЕ ЛИНИИ ПОКАЗЫВАЮТ СРЕДНЕЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БП ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН [4] И ГРАНИЦЫ 25-Й И 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ.

* – РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ГРУППАМИ ДОСТОВЕРНЫ (ТЕСТ КРАСКАЛ-УОЛЛЕСА, p<0,05).

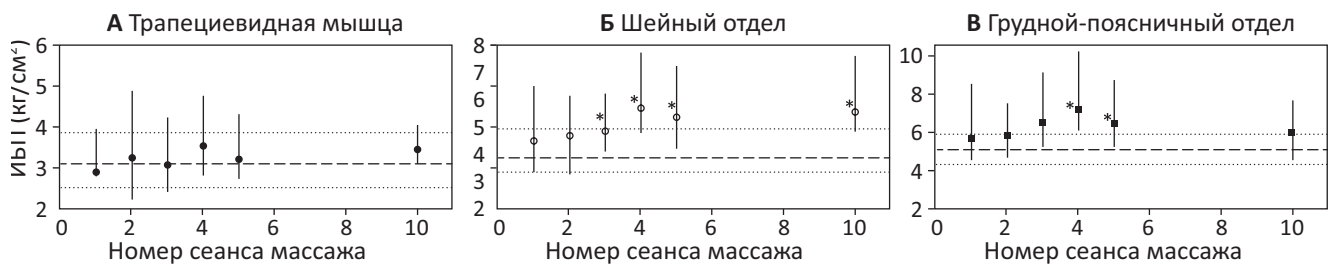


РИСУНОК 2

ИЗМЕНЕНИЯ БП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕАНСА МАССАЖА ДЛЯ ТРАПЕЦИЕВИДНОЙ МЫШЦЫ (А), ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫХ ТОЧЕК ШЕЙНОГО ОТДЕЛА $C_{VII}-D_I$ (Б), ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ D-L (В). ВЕРТИКАЛЬНЫЕ ЛИНИИ ПОКАЗЫВАЮТ ГРАНИЦЫ 25-Й И 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ. ПУНКТИРНЫЕ ЛИНИИ ПОКАЗЫВАЮТ СРЕДНЕЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БП ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН [4] И ГРАНИЦЫ 25-Й И 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ. * – ДОСТОВЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К КОНТРОЛЬНЫМ ЗНАЧЕНИЯМ (ТЕСТ КРАСКАЛ-УОЛЛЕСА, $p < 0,05$).

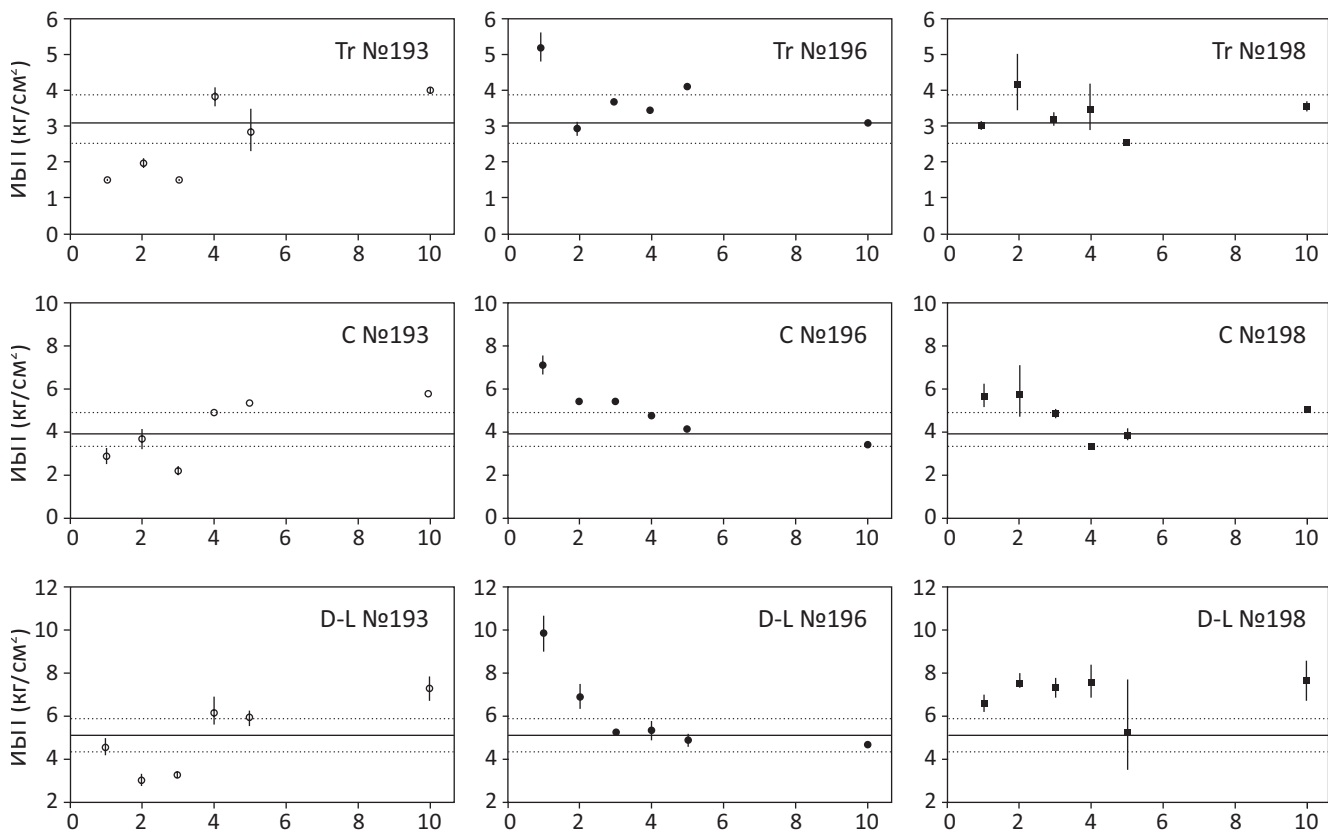


РИСУНОК 3

ПРИМЕРЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ БП В ТОЧКАХ Тr, С и D-L ДЛЯ ИСПЫТУЕМЫХ № 193, 196, 198; НОМЕР ОТРАЖАЕТ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ УНИКАЛЬНЫЙ НОМЕР В БАЗЕ ДАННЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ БП, ОСТАЛЬНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ – КАК НА РИС. 2.

В табл. 2 представлены значения БП у испытуемых до начала применения массажа. Как следует из анализа таблицы, значения БП слева и справа (при одинаковой локализации) оказались близки, тест Краскал-Уоллеса для связанных переменных не выявил достоверных различий между левыми

и правыми точками ($p > 0,1$). В этой связи значения для левой и правой частей спины (при одинаковой локализации) усреднялись при дальнейшем анализе. Как и ожидалось, значения БП в точках Tr и $C_{VII}-D_I$ достоверно отличались друг от друга, а также от точек $L_{II}-L_{III}$ и $D_{IX}-D_{X}$. Значения БП в точках $L_{II}-L_{III}$

CHANGES IN INDIVIDUAL
PAIN THRESHOLD
IN THE PARAVERTEBRAL POINTS
DURING THE REHABILITATION
OF PERSONS WITH ABNORMALITIES
IN SPINAL MOTION SEGMENTS

P.V. Kondrashkin^{1,2},
E.V. Druzhinina¹,
D.Z. Shibkova²

¹Chelyabinsk regional clinical hospital

²South Ural state humanitarian-
pedagogical University

Studied the dynamics of pain in the paravertebral points of the back and trapezius muscle in 11 patients with advanced osteoarthritis of the spine (2nd period) when performing reflex-segmental massage with a soft manual techniques. Massage course has led to a statistically significant decrease in the severity of pain. The individual dynamics of threshold of pain (PT) depended on its original values: at very low initial values observed its increase to the level corresponding to or greater than the values for healthy individuals; when high BP was observed the opposite trend. However, for most patients, PT corresponded to the values for healthy individuals and did not change significantly during the course of the massage.

Keywords:
pressure algometry, pain threshold, paravertebral points, reflex-segmental massage.

Contact:
Kondrashkin P.V.;
kp_v_mino@mail.ru

ТАБЛИЦА 3
ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА
ДЛЯ БП В РАЗЛИЧНЫХ ТОЧКАХ ЗА ВЕСЬ ПЕРИОД
ПРОВЕДЕНИЯ МАССАЖА.

	C _{vii} -D _i	L-D
TR	0,65 (P<0,001)	0,71 (P<0,001)
C _{vii} -D _i	–	0,83 (P<0,001)

и D_{IX}-D_X значимо не различались между собой, поэтому для дальнейшего анализа значения БП в этих точках усредняли, то есть далее для одного испытуемого рассматривали среднее геометрическое значение по 4-м точкам (L_{II}-L_{III} слева и справа, D_{IX}-D_X слева и справа), далее точка обозначается как D-L.

Изменения БП сразу после первого сеанса массажа иллюстрирует рис. 1. Для сравнения на нем приведены данные для здоровых молодых женщин без жалоб на проблемы в ПДС; эти данные были получены нами ранее для тех же паравертебральных точек [4]. Как видно, после сеанса массажа наблюдается достоверное снижение БП по всем исследованным отделам позвоночника. При этом можно отметить, что значения БП как до, так и после начала массажа сопоставимы со значениями для здоровых лиц.

Изменения среднегрупповых значений БП в процессе курса массажа зависели от локализации точек (рис. 2). В трапециевидной мышце изменения БП были незначимыми, во всех случаях они соответствовали контрольному уровню. В шейном отделе статистически значимое (относительно контроля) увеличение БП наблюдалось, начиная с 3-го сеанса и до конца курса. В грудном и поясничном отделе также наблюдалось значимое (относительно контроля) увеличение БП в середине курса массажа (4-й, 5-й сеансы), однако перед 10-м сеансом значения БП соответствовали нормальным. Таким образом, среднегрупповые значения БП до начала реабилитационных мероприятий оказались близкими к контролю и существенно не изменились при проведении массажа.

Напротив, анализ индивидуальных изменений БП в процессе выполнения массажа показывает, что эти изменения для некоторых испытуемых были весьма существенными, но носили разнонаправленный характер. Для примера на рис. 3 представлена динамика изменений БП в точках Tr, C и D-L для трех испытуемых. Как видно, направление изменения БП существенно зависело от того, каким был исходный уровень. Если БП был существенно ниже значений для здоровых лиц (№ 189), то наблюдалось увеличение БП ко 2–3-му сеансу. Если БП был существенно выше, чем у здоровых лиц (№ 196), то ко 2–3-му сеансу наблюдалось снижение БП. Однако для большей части испытуемых значения БП колебались около диапазона контрольных значений или были несколько выше (например, № 198).

На рис. 3 также видно, что для конкретных индивидов направленность изменения болевой чувствительности во всех обследованных точках была одинакова. Этот вывод подтверждают результаты корреляционного анализа, представленного в табл. 3. Как следует из табл. 3, наблюдается значимая корреляционная связь между значениями БП в обследованных точках спины. Коэффициенты корреляции состави-

ли от 0,65 (Tr vs C_{VII-D_1}) до 0,84 (C_{VII-D_1} vs L-D), т.е. организм реагирует на массаж как единое целое, и БП во всех точках спины меняется однонаправленно.

Следует отметить, что курс массажа оказал благоприятное воздействие на всех испытуемых. По данным опросника Роланда-Морриса, среднее число пунктов, указанных пациентом, снизилось с $4,6 \pm 1,5$ до $1,3 \pm 0,6$. По данным ВАШ, произошло существенное снижение интенсивности боли в области позвоночника, текущие оценки боли (ВАШ-1) снизились с $2,4 \pm 0,26$ до $0,9 \pm 0,2$; максимальные оценки (ВАШ-2) – с $4,4 \pm 0,62$ до $1,7 \pm 0,4$. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Обсуждение

Изменения в состоянии ПДС могут быть обусловлены различными причинами и проявляться различной симптоматикой. Пациенты отмечают как гиперчувствительность, так и онемение на уровне позвоночно-двигательных сегментов. Наблюдаемый перед сеансом массажа повышенный БП, вероятно, является следствием нарушения трофики периферического нерва или сплетения в данном сегменте [7]. Гиперчувствительности может способствовать нарушение кровотока в данном регионе, гипоксия мышц и воспалительные процессы [3]. Разнонаправленностью индивидуальных реакций пациентов можно объяснить отсутствие значительных изменений среднегрупповых значений БП в процессе выполнения массажа.

Достоверное снижение БП в результате массажных манипуляций сразу после первого сеанса (рис. 1) может свидетельствовать об уменьшении степени спазмированности мышцы и отека тканей. Следует отметить, что в изученной группе повыше-

ние БП после первого сеанса было отмечено только для двух пациентов с очень низкими (существенно ниже нормы) значениями БП (пример № 193 приведен на рис. 3).

Таким образом, измерения индивидуального БП в паравертебральных точках перед началом курса массажа позволяет выявить лиц с нарушением болевой чувствительности (очень низкие или очень высокие значения). Это необходимо учитывать при выборе тактики проведения массажных манипуляций. По нашим данным, после сеанса массажа у всех испытуемых значения БП соответствовали (или превышали) значения для здоровых лиц. Выявление на заключительном этапе массажа лиц со сниженными значениями БП (относительно здоровых лиц) будет свидетельствовать о неэффективности курса реабилитационных мероприятий для этих пациентов.

Выводы

1. Впервые получены данные о динамике БП при применении массажа в сочетании с мягкими мануальными техниками (после проведения курса массажа испытуемые отметили значительное улучшение самочувствия, снижение интенсивности болевого синдрома и повышение двигательной активности).
2. Немедленные (краткосрочные) изменения болевой чувствительности сразу после первого сеанса массажа были связаны со снижением БП.
3. Динамика БП при проведении курса массажа зависела от исходных значений БП, после окончания курса массажа значения БП соответствовали или превышали значения БП для здоровых лиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василенко А.М. Тензоалгометрия. Доступно по: <http://www.painstudy.ru/matls/review/tenzo.htm> / Ссылка активна на 28.03.2016.
2. 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 гг. Росс. журн. боли 2015; 3–4: 11–18.
3. Кассиль Г.Н. Наука о боли. 2-е доп. изд. М.: Наука, 1975. 168.
4. Кондрашкин П.В., Шибкова Д.З., Толстых Е.И. Характеристика нормальных значений болевого порога у девушек в области спины, полученных методом тен-

- зоалгометрии в различных условиях. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 1: 26–31.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Consilium medicum. 2005; 1(6): 547–555.
6. Михайлов В.П., Стебницкая С.А., Полосухин А.Д., Кузьмичев А.А. Боль в спине и попытки ее объективизации. Хирургия позвоночника. 2009; 3: 64–70.
7. Петрухин А.С. Детская неврология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2. 560.
8. Aboodarda S.J., Spence A.J., Button D.C. Pain pressure threshold of a muscle tender spot increases following local

Формирование болевых установок у стоматологических больных

- and non-local rolling massage. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 265.
9. Binderup A.T., Arendt-Nielsen L., Madeleine P. Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder and the low back regions in men and women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010. 11: 234.
10. Kadetoff D., Kosek E. The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain.* 2007 Jan; 11 (1): 39–47.
11. Kathleen R.T. An investigation of pressure algometry and thermal sensitivity tests for assessing pain associated with a sow lameness model and calf disbudding. Iowa State University. Graduate Theses and Dissertations. Paper 10234. 2011.
12. Leboeuf-Yde C., Nielsen J., Kyvik K.O., et al. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009; 10: 39.
13. Maquet D., Croisier J.L., Demoulin C., Crielaard J.M. Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Eur J Pain.* 2004; 8(2): 111–117.
14. Melia M., Schmidt M., Geissler B., et al. Measuring mechanical pain: the refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. *Behav Res Methods.* 2015; 47(1): 216–227.
15. Montenegro M.L., Braz C.A., Mateus-Vasconcelos E.L., et al. Pain pressure threshold algometry of the abdominal wall in healthy women. *Braz J Med Biol Res.* 2012; 45(7): 578–582.
16. Schenk P., Laeubli T., Klipstein A. Validity of pressure pain thresholds in female workers with and without recurrent low back pain. *Eur Spine J.* 2007; 16(2): 267–275.

М.И. Скоробогач¹,
З.Е. Степанова²,
С.Ю. Максюков²,
В.К. Татьянченко²,
С.Ю. Серпионов²

¹ФГБУ «Центр медицинской
реабилитации «Луч» МР»,
Кисловодск, Россия;

²ГБОУ ВПО «Ростовский
государственный медицинский
университет МЗ РФ»,
Ростов-на-Дону, Россия

Контакты:

Скоробогач Михаил Иванович;
m.scorobogach@mail.ru

На основании клинико-нейрофизиологического обследования 72 пациентов, прооперированных по поводу флегмоны околоушно-жевательной области, выделены три варианта полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга – норморефлекторный, гиперрефлекторный и гипорефлекторный. Установлено влияние тяжести оперативно-го вмешательства на уровень полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга и продолжительность ремиссии болевого миофасциального синдрома жевательной мышцы. Построение модели продолжительности ремиссии позволило определить степень влияния варианта полисинаптической рефлекторной активности ствола мозга, степени тяжести оперативного вмешательства на результаты лечения. С увеличением тяжести оперативного вмешательства и уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга укорачивается продолжительность ремиссии.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-НЕЙРО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МИОФАСЦИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ МЫШЦЫ

Ключевые слова:

мигательный рефлекс, полисинаптическая рефлекторная возбудимость, жевательная мышца, флегмона околоушно-жевательной области.

Введение

Диагностика и лечение одонтогенных флегмон – основная проблема в клинике челюстно-лицевой хирургии. Несмотря на большое количество методов хирургического лечения больных с воспалительными заболеваниями мягких тканей лица, у 9–60% больных в послеоперационном периоде отмечается появление болезненных триггерных зон, рубцов, а также нарушение функции жевательной мышцы на стороне операции [6]. Если тактика оперативного вмешательства продолжает совершенствоваться, то послеоперационная реабилитация пациентов не разработана. Остается неизученным функциональное состояние центральной нервной системы на сегментарном и супрасегментарном уровнях, включая ее высшие отделы, участвующие в анализе ноцицептивной афферентации.

В работах современных авторов подчеркивается информативность изучения мигательного рефлекса при болевом синдроме [2, 12–14]. Вместе с тем диагностическая и прогностическая ценность различных показателей полисинаптических рефлексов нуждается в уточнении. Важным представляется поиск клинико-электрофизиологических корреляций между уровнем полисинаптической рефлекторной возбудимости и особенностями течения миофасциального болевого синдрома у пациентов, прооперированных по поводу флегмон околоушно-жевательной области.

Прогнозирование результатов лечения дисфункции жевательной мышцы

Пациенты и методы исследования

Нейрофизиологическое исследование проведено 72 пациентам с перенесенной операцией по поводу флегмоны околоушно-жевательной области. Каждая группа делилась на три подгруппы в зависимости от степени миофасциальной дисфункции жевательной мышцы (ЖМ), возникающей в послеоперационном периоде. У пациентов с легкой степенью послеоперационной миофасциальной дисфункции ЖМ вскрытие флегмоны проводилось через мышечные пучки в нижней трети ЖМ, со средней – путем частичного отсечения ЖМ от нижней челюсти, с тяжелой степенью – путем полного отсечения сухожилия мышцы от нижней челюсти.

В послеоперационном периоде у всех пациентов развилась миофасциальная дисфункция ЖМ. Выраженность миофасциального болевого синдрома (ВМБС) определяли по сумме индексов мышечного синдрома следующих мышц: жевательной, височной, медиальной крыловидной, грудино-ключично-сосцевидной мышц, вертикальной порции трапециевидной мышцы на стороне операции [9]. В зависимости от ВМБС пациенты были разделены на подгруппы с легкой и средней степенью тяжести (соответственно до 45 и >45 баллов).

Нейрофизиологическое обследование включало изучение мигательного рефлекса (МР). Исследования проводились на двухканальном компьютерном электромиографе «Нейро-ЭМГ-Микро» (Нейрософт, Россия). МР регистрировали в круговой мышце глаза поверхностными электродами по стандартной методике путем электрической стимуляции первой ветви тройничного нерва в области надглазничного отверстия [4, 5]. Исследуемый находился в положении лежа на спине в состоянии максимального покоя. Дли-

тельность раздражающего импульса была равна 1 мс с силой 15–25 мА. Постепенно увеличивали силу тока до достижения уровня в 1,5–2 раза превышающую пороговое значение, приводившее к стабильной регистрации рефлекторных ответов. Во избежание габитуации стимуляция проводилась в ручном режиме запуска стимула в нерегулярном порядке с интервалом 10–15 сек. Записывалось по 5 наиболее типичных для каждого пациента рефлекторных ответов на стороне стимуляции. Анализировали порог (мА), латентность (мс), амплитуду (мкВ), длительность (мс) позднего полисинаптического R2 компонента МР.

С помощью кластерного анализа амплитудно-временных показателей R2 компонента МР все больные были разделены согласно известным вариантам стволовой активности (гиперрефлекторный, норморефлекторный и гипорефлекторный), которые адекватно характеризуют особенности адаптации центральной нервной системы к влиянию ноцицептивной импульсации [2, 7, 8, 11]. Анализировались показатели МР и ВМБС для выявления связей между ними.

Проводилось дифференцированное, этапное лечение в зависимости от степени послеоперационной миофасциальной дисфункции ЖМ пациентов основной группы наблюдения (табл. 1, 2).

На первом этапе (10–12 дней) проводилась магнито- и лазеротерапия, медикаментозная терапия, мануальная терапия (для пациентов с легкой степенью миофасциальной дисфункции ЖМ). На втором этапе, через 10–12 дней, после ослабления болей использовали ультразвук, электростимуляцию, мануальную терапию (для пациентов со средней и тяжелой степенью миофасциальной дисфункции ЖМ) и аппликации парафина на пораженную половину лица.

Таблица 1

Представленность лечения в зависимости от степени выраженности миофасциальной дисфункции жевательной мышцы.

Вид лечения	Степень миофасциальной дисфункции ЖМ		
	легкая (n=12)	средняя (n=14)	тяжелая (n=10)
Мануальная терапия	+	+	+
Медикаментозная терапия	+	+	+
Физиолечение	Магнитотерапия Аппликации озокерита Лазеротерапия		
	Фонофорез		
	Электростимуляция		

Таблица 2

Этапность лечения в основной группе наблюдения.

Вид лечения	Первый этап (до 10–12 дней)	Второй этап (после 10–12 дней)
Медикаментозное лечение	Трентал – 1 табл. 400 мг 2 раза 1 мес Траумель С – 2,2 мл внутримышечно через день № 15 Нейромидин – 1 табл. 20 мг 2 раза 1 мес (для пациентов со средней и тяжелой степенями дисфункции ЖМ)	
	Апликации 33% димексида с гидрокортизоном № 10	
Физиолечение	Магнитотерапия Лазеротерапия	Апликации озокерита Фонофорез гидрокортизона, электростимуляция
Мануальная терапия	Для пациентов с легкой степенью дисфункции ЖМ	Для пациентов со средней и тяжелой степенями дисфункции ЖМ

Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью пакета программы Statistica 10.0 [1, 10]. Полученные показатели не соответствовали закону нормального распределения, а в группах число наблюдений составляло до 30, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Для получения модели интенсивности срыва ремиссии использовали анализ выживаемости с построением регрессионной модели Кокса. Для оценки отдаленных результатов лечения нами использовался анализ данных времени жизни, отождествив продолжительность ремиссии с временем жизни, а срыв ремиссии – с ее завершением (смертью).

Результаты исследования и обсуждение

Нейрофизиологическая характеристика вариантов полисинаптической рефлекторной возбудимости (ПРВ) ствола мозга. У обследованных больных были выделены три варианта ПРВ ствола мозга.

Таблица 3

Значения основных параметров позднего компонента мигательного рефлекса у больных с миофасциальной дисфункцией жевательной мышцы.

Параметры МР	Варианты полисинаптической рефлекторной возбудимости					
	Норморефлекторный (N=23)		Гиперрефлекторный (N=38)		Гипорефлекторный (N=11)	
Группы	A, N=12	Б, N=11	A, N=17	Б, N=21	A, N=6	Б, N=5
Порог, мА	12,3±0,5	13,1±1,25	6,1±0,4*	5,1±1,76*	20,2±1,9*	19,4±2,16*
Латентность, мс	41,0±3,1	43,4±4,7	24,1±1,8*	24,6±5,1*	44,6±8,1	41,3±7,6
Длительность, мс	39,6±4,6	39,8±8,3	63,7±4,3*	65,4±10,1*	28,9±8,7*	31,2±9,7*
Амплитуда, мкВ	341±41,4	298,3±51,8	420±53,6*	419,1±64,8*	160±50,3*	168,7±59,8*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении гиперрефлекторного с норморефлекторным и гипорефлекторным вариантами, при сравнении гипорефлекторного с норморефлекторным и гиперрефлекторным вариантами.

Статистически значимых различий в выявляемости степени ВМБС в сравниваемых вариантах не обнаружено ($p > 0,05$). Данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, норморефлекторный вариант МР характеризовался промежуточными значениями порога, латентности, амплитуды и продолжительности. Данный вариант ПРВ выявлен у 12 (34%) и 11 (31%) пациентов с ВМБС $21,4 \pm 14,9$ и $22,1 \pm 15,1$ баллов соответственно в контрольной и основной группах наблюдения.

Гиперрефлекторный вариант МР выражался в растормаживании его позднего компонента. Уменьшались порог и латентное время позднего компонента МР, увеличивались его амплитуда и продолжительность за счет слияния R2 и R3 компонентов (по сравнению с нормо- и гипорефлекторными вариантами, $p < 0,05$). Данный вариант ПРВ встречался у 17 (48%) и 21 (59%) пациентов

Прогнозирование результатов лечения дисфункции жевательной мышцы

основной и контрольной групп. ВМБС составила 19,2–15,5 и 20,4–14,9 баллов соответственно. У пациентов установлены сильные и умеренные, прямые, значимые корреляционные связи между ВМБС и амплитудой МР (соответственно $r_{xy}=0,68$, $p=0,000$; $r_{xy}=0,71$, $p=0,000$). Это свидетельствует о повышении возбудимости интернейронов ствола мозга при реализации МР в условиях преобладания выраженности миофасциальной боли лицевой области на стороне операции.

Гипорефлекторный вариант МР характеризовался угнетением позднего рефлекторного ответа при стандартных условиях стимуляции. Увеличивался порог, уменьшались длительность и амплитуда позднего компонента МР (по сравнению с нормо- и гиперрефлекторными вариантами, $p<0,05$). Такой вариант ПРВ наблюдался у 6 (17%) и 5 (14%) больных, с ВМБС – 20,8±16,7 и 22,6±15,9 баллов соответственно в контрольной и основной группах наблюдения.

В возникновении хронической боли играет роль длительная интенсивная афферентация с периферии – из миофасциальных триггерных пунктов и области послеоперационного рубца. Клинически объективизировали миофасциальный компонент лицевой боли путем исследования ВМБС. Статистически значимых различий ВМБС у пациентов с различными вариантами ПРВ не выявлено ($p>0,05$). Связи между ВМБС и вариантами ПРВ не установлено ($p>0,05$). Для обнаружения влияния варианта ПРВ на ВМБС использовали логлинейный анализ: вариант ПРВ на ВМБС ($p>0,05$) не оказывает влияния.

Полученные данные свидетельствуют, что ВМБС не влияет на формирование вариантов ПРВ ствола мозга и не имеет прогностического значения для определения продолжительности ремиссии болевого синдрома ($p>0,05$). Поэтому диагностировать хроническую лицевую боль с точки зрения традиционных данных нейроортопедического осмотра, позволяющих тестировать выраженность или интенсивность болевого синдрома, недостаточно. Необходимо для составления полного представления о течении, тяжести патологического процесса, прогноза результатов лечения исследовать процессы восприятия и обработки болевой афферентации в центральной нервной системе путем нейрофизиологической диагностики.

Тяжесть течения оперативного вмешательства влияет на формирование вариантов стволочной ПРВ. Более травматичное оперативное вмешательство отмечалось у пациентов с гиперрефлекторным (2,0±0,9 и 2,1±0,7 баллов) вариантом по сравнению

с норморефлекторным (0,4±0,9 и 0,6±0,8 баллов, $p=0,000$ и $p=0,000$) и гипорефлекторным (0,8±0,7 и 0,7±0,6 баллов, $p=0,000$ и $p=0,004$) вариантами ПРВ ствола мозга соответственно в контрольной и основной группах. Между вариантами ПРВ и степенью тяжести оперативного вмешательства в основной группе наблюдения имеется сильная (хи-квадрат Пирсона равен 76,41, $p=0,000$), неярко выраженная связь (гамма-статистика составляет 0,48) и умеренная, прямая, значимая корреляционная связь ($r_{xy}=0,41$, $p=0,000$).

Выявленные связи отражают влияние тяжести оперативного вмешательства на уровень ПРВ ствола мозга. При увеличении тяжести оперативного вмешательства усиливается возбудимость ствола головного мозга. Гиперрефлекторный вариант выявляется наиболее часто и ассоциирован с более тяжелым оперативным вмешательством у пациентов с миофасциальной дисфункцией ЖМ. Это свидетельствует о возможной роли тяжести оперативного вмешательства в формировании уровня супраспинальной рефлекторной возбудимости. Изменение амплитудно-временных характеристик МР связано с осуществлением рефлекса, когда происходит активация интернейронов, ответственных за его реализацию. Возможными механизмами увеличения амплитуды и длительности МР является увеличение количества возбуждаемых интернейронов с их многократным повторным возбуждением при реализации полисиннаптического рефлекса. Наклонность к формированию гиперрефлекторного ответа МР у пациентов с более тяжелым оперативным вмешательством, вероятно, объясняется недостаточностью механизмов торможения на сегментарном уровне и дефицитом супрасегментарного нисходящего контроля. В условиях слабости тормозных процессов нейроны ствола мозга, участвующие в реализации МР, принимают свойства генераторов усиленного возбуждения [3, 7, 8]. МР позволяет объективно выявить уровни процессов возбуждения и торможения в стволе мозга, определяя особенности реактивности центральной нервной системы, открывая возможность представить механизмы развития хронической боли в послеоперационном периоде.

Прогнозирование течения послеоперационной миофасциальной дисфункции жевательной мышцы после лечения. Отдаленные результаты прослежены у 36 пациентов основной группы с норморефлекторным ($n=10$), гиперрефлекторным ($n=21$) и гипорефлекторным ($n=5$) вариантами стволочной активности, обратившихся повторно после проведенного лечения в сроки до 12 мес по поводу обострения миофасциального болевого синдрома. Различий в ВМБС в сравниваемых группах не было ($p>0,05$).

FORECASTING RESULTS
OF THE TREATMENT
OF VARIOUS CLINICAL
AND NEUROPHYSIOLOGICAL
OPTIONS POSTOPERATIVE
MYOFASCIAL DYSFUNCTION
MASSETER

M.I. Skorobogach¹,
Z.E. Stepanova², S.Y. Maslukov²,
V.K. Tatianchenko², S.Y. Serpionov²

¹Center of medical rehabilitation
"Luch", Kislovodsk, Russia

²Rostov state medical university,
Rostov-on-Don, Russia

Based on clinical and neurophysiological follow-up survey of 72 patients operated concerning the phlegmon of parotid-masticatory area three variants of polysynaptic reflex excitability of the brain-stem-normoreflex, hyperreflex and hyporeflex. Installed effect gravity surgery on polysynaptic level reflex excitability of the brain stem and duration of remission of pain myofascial syndrome of the masseter muscle. Building a model of the duration of remission made it possible to identify the extent to which version of the polysynaptic reflex activity of the brain-stem, the severity of surgical intervention on the treatment results. With increasing severity of surgical intervention and level of polysynaptic reflex excitability of the brain stem can be shortened duration of remission.

Keywords:
blink reflex, reflex excitability
polysynaptic, masseter muscle,
phlegmon of parotid-masticatory area.

Contact:
Skorobogach M.I.;
m.skorobogach@mail.ru

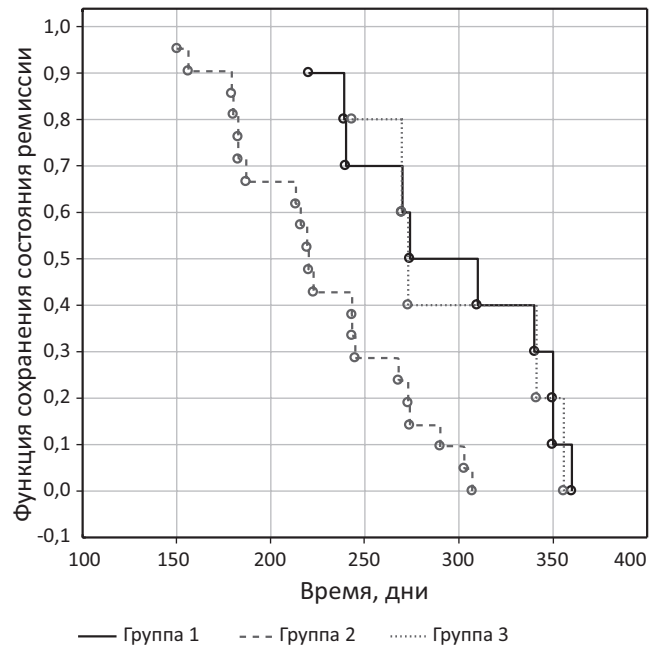


РИСУНОК 1
ФУНКЦИЯ СОХРАНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ РЕМИССИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА СТВОЛОВОЙ
АКТИВНОСТИ МОЗГА: 1 – НОРМОРЕФЛЕКТОРНЫЙ;
2 – ГИПЕРРЕФЛЕКТОРНЫЙ; 3 – ГИПОРЕФЛЕКТОРНЫЙ
ВАРИАНТЫ СПР.

Продолжительность ремиссии в группе с норморефлекторным вариантом составила $295,3 \pm 53,1$ дней, в группе с гиперрефлекторным – $226,4 \pm 47,1$ дней, с гипорефлекторным вариантом – $296,6 \pm 49,1$ дней. Оценку значимости нулевой гипотезы о соответствии функций состояния ремиссии в трех группах проводили по хи-квадрату Пирсона (хи-квадрат=10,94, $df=2$, $p=0,004$) и ранговому критерию WW-Гехана-Вилкоксона ($p=0,000$).

Выявлено существенное различие функций сохранения состояния ремиссии в сравниваемых группах (рис. 1). Установлено статистически значимое различие функций сохранения состояния ремиссии между гипер- и норморефлекторными вариантами ПРВ по ранговому критерию WW-Гехана-Вилкоксона ($p=0,004$) и между гипер- и гипорефлекторными вариантами ($p=0,024$). Различие между нормо- и гипорефлекторными вариантами незначимо ($p=0,902$). Полученные данные подтверждает влияние вариантов стволовой ПРВ на продолжительность ремиссии.

Для сравнения результатов лечения в группах пациентов с различными вариантами стволовой рефлекторной активности вычисляли квартили продолжительности ремиссии (в днях). Сохраняют состояние ремиссии 50% больных с нормо-, гипо- и гиперрефлекторными вариантами стволовой рефлекторной активности в течение 345, 271 и 256 дней соответственно, в то время как 75% больных с норморефлекторным вариантом удерживают это состояние 274 дня, гипорефлекторным – 271 день, гиперрефлекторным – 219 дней. Полученные данные показывают, что продолжительность ремиссии у пациентов с нормо- и гипорефлекторными вариантами в 1,1–1,3 раза больше,

Прогнозирование результатов лечения дисфункции жевательной мышцы

чем у пациентов с гиперрефлекторным вариантом стволовой активности.

Для определения степени влияния варианта рефлекторной стволовой активности на продолжительность ремиссии была построена ее модель. Первоначально в матрицу баз данных были включены группы пациентов с различными вариантами стволовой ПРВ, степенью тяжести оперативного вмешательства, ВМБС, показатели мигательного рефлекса. При анализе были исключены все показатели, не оказывающие значимого влияния на интенсивность срыва ремиссии ($p > 0,05$).

Построена модель для интенсивности срыва ремиссии, оцененная по хи-квадрат максимального правдоподобия (59,34, $df=3$, $p=0,000$). Все коэффициенты модели имели уровень значимости $p < 0,05$.

$$h(t; x) = h_0(t; x) \exp(0,761 * X_1 + 2,494 * X_2 + 0,012 * X_3),$$

где X_{1-3} – центрированные значения факторов, т.е. разности текущих и средних значений этих факторов (X_1 – вариант стволовой ПРВ, X_2 – степень тяжести оперативного вмешательства, X_3 – амплитуда позднего компонента МР).

По знакам коэффициентов модели видно, что показатели факторов варианта рефлекторной стволовой активности, тяжести оперативного вмешательства и амплитуды МР при возрастании уровней увеличивают интенсивность срыва ремиссии. Степень влияния на интенсивность срыва ремиссии максимальна для степени тяжести оперативного вмешательства (70%), меньше – для варианта стволовой ПРВ (29%), минимальна – для амплитуды МР (1%). Это значит, что интенсивность срыва ремиссии увеличивается при увеличении степени тяжести оперативного вмешательства, уровня стволовой рефлекторной возбудимости мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
2. Гайнуллин И.Р., Гайнутдинов А.Р. Рефлекторная возбудимость ствола мозга у больных плечелопаточным болевым синдромом. Практическая медицина 2013; 6 (75): 161–162.
3. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. М.: МИА, 2011. 252 с.
4. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто, 2013. 394 с.
5. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново: ПресСто, 2015. 488 с.

Построение модели продолжительности ремиссии позволило определить степень влияния варианта полисинаптической рефлекторной активности ствола мозга, степени тяжести оперативного вмешательства на результаты лечения. На продолжительность ремиссии максимально влияет степень тяжести оперативного вмешательства, меньше – вариант ПРВ ствола мозга. С увеличением тяжести оперативного вмешательства и уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга укорачивается продолжительность ремиссии. Клиническая интерпретация нейрофизиологических показателей позволяет получить представление о тяжести патологического процесса, выработать адекватное лечение и дать его прогноз с назначением в определенный срок профилактических мероприятий индивидуально для каждого пациента с учетом тяжести перенесенной операции и варианта ПРВ ствола мозга на основании построенной модели интенсивности срыва ремиссии.

Таким образом, клиническо-нейрофизиологическая характеристика миофасциальной послеоперационной дисфункции жевательной мышцы позволяет говорить о нарушении процессов торможения и функционального дефицита антиноцицептивной системы в механизмах прогрессирования лицевой боли. С утяжелением оперативного вмешательства на жевательной мышце увеличивается уровень полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга. У пациентов с гипервозбудимым вариантом полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга и с более тяжелым оперативным вмешательством формируются генераторы патологически усиленного возбуждения с участием нейронов ноцицептивной системы. Они способствуют более тяжелому течению миофасциального болевого синдрома, обуславливая высокий риск срыва ремиссии после проведенного лечения.

6. Серпионов С.Ю., Максюков С.Ю., Татьяначенко В.К. и др. Современные взгляды на проблему хирургического лечения флегмон околоушно-жевательной области. Современные проблемы науки и образования 2015; 4. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20666>.
7. Иваничев Г.А. Миофасциальный генерализованный альгический (фибромиалгический) синдром. Казань, 2002. 164 с.
8. Иваничев Г.А. Сенсорная дезинтеграция в невропатологии. Казань: Мед. книга, 2015. 400 с.
9. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. Казань, 1995. 207 с.

10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: лекции для адъюнктов и аспирантов. СПб.: ВмедА, 2002. 266 с.
11. Якупов Р.А. Клинико-электронейрофизиологическая характеристика и акупунктурная терапия синдрома хронической боли при заболеваниях периферической нервной системы: Дис. ... докт. мед. наук. Казань, 2001.
12. Naane D. Y., Plaum A., Koehler P. J., Houben M.P. High-flow oxygen therapy in cluster headache patients has no significant effect on nociception specific blink reflex parameters: a pilot study. *J Headache Pain* 2016; 17: 7. doi.org/10.1186/s10194-016-0597-x.
13. Ryan M., Kaminer J., Enmore P., Evinger C. Trigeminal high-frequency stimulation produces short- and long-term modification of reflex blink gain. *J Neurophysiol.* 2014; 15, 111(4): 888–895. doi.org/10.1152/jn.00667.2013.
14. Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clinical Neurophysiology* 2012; 1 (123): 13–20. dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.029.

И.А. Вышлова,
С.М. Карпов

ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный медицинский
университет Минздрава
России», кафедра неврологии,
нейрохирургии и медицинской
генетики, Ставрополь, Россия

Контакты:
Вышлова Ирина Андреевна;
irisha2801@yandex.ru

В настоящее время в понимании патогенеза и подходов к лечению хронического болевого синдрома большая роль отводится биопсихосоциальной концепции. Одним из способов реализации данного подхода является занятие йогой. Была проведена оценка эффективности йоги в коррекции тревоги, депрессии и нарушений сна у 60 пациентов с хроническими неспецифическими болевыми синдромами в нижней части спины по сравнению с симптоматической терапией. Проведенное исследование показало эффективность применения йоги для снижения уровня тревоги, депрессии и коррекции нарушений сна в комплексном лечении хронического неспецифического болевого синдрома в нижней части спины; необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования в данном направлении.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И НАРУШЕНИЙ СНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Ключевые слова:

йога, хронический неспецифический болевой синдром в нижней части спины, тревога, депрессия, инсомния.

Введение

Актуальность проблемы боли в нижней части спины (БНЧС) не вызывает сомнений. Некоторые формы хронической боли в пояснично-крестцовой области могут быть патогенетически близким состоянием к так называемым дисфункциональным болевым синдромам. В ряде случаев, кроме известных патофизиологических составляющих боли (невропатической, ноцицептивной и психогенной), при хронической боли можно выделить неврогенный дисфункциональный механизм, отражающий ведущую роль центральных механизмов в развитии клинических симптомов даже при наличии ноцицептивного или периферического невропатического компонента [4, 5].

Распространенность депрессивных расстройств у пациентов с хронической БНЧС составляет, по данным ряда авторов, от 55,8 до 72% [3], достоверно чаще они встречаются у женщин. Развитие депрессивных расстройств, вероятно, обусловлено как личностно-психологическими проблемами, так и дезинтеграцией нейромедиаторных моноаминовых структур антиноцицептивной системы в условиях длительной болевой стимуляции [3]. Доказано, что наличие хронической боли в спине приводит к различным проявлениям астено-депрессивного синдрома, в т.ч. нарушению социализации, что препятствует способности больных заниматься домашними делами, заботиться о детях и участвовать в семейном досуге [10].

В настоящее время в понимании патогенеза и подходов к лечению хронического болевого синдрома, в т.ч. и в нижней части спины, большая роль отводится биопсихосоциальной концепции [2]. Лечение, основанное на биопсихосоциальной модели, сосредоточено на снабжении пациента методиками для достижения ощущения контроля влияния боли на его жизнь путем изменения эмоциональных, поведенческих, когнитивных и сенсорных аспектов переживаний [2]. Немаловажную роль в реализации биопсихосоциальной модели отводится коррекции нарушенного двигательного стереотипа и расширению физической активности путем снижения в т.ч. уровня тревоги и депрессии. Когда диагноз депрессии у пациентов с хронической болью игнорируется, лечение, направленное только на болевой синдром, оказывается малоэффективным или неэффективным вообще.

Существуют убедительные эпидемиологические данные о благотворном влиянии регулярных физических упражнений, которые выходят за рамки снижения факторов риска только сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, польза физических упражнений может снизить прием распространенных препаратов, сочетая в себе профилактические, мультисистемные эффекты с меньшими затратами. При регулярной физической активности отмечено снижение уровня депрессии и тревоги, что повышает нейропластичность и эффективность лечения антидепрессантами [7, 8]. Одним из вариантов физической активности является занятие йогой. По данным ряда обзоров, показана эффективность йоги в качестве дополнительной терапии при лечении пациентов с хронической болью в поясничном отделе позвоночника [1,6].

Ввиду сложности и недостаточной эффективности стандартной терапии хронической неспецифической БНЧС, была сформулирована **цель исследования** – оценить эффективность использования йоги в комплексном лечении пациентов с хроническими неспецифическими болевыми синдромами в нижней части спины.

Материалы и методы

Обследовано 40 пациентов с хроническими неспецифическими болевыми синдромами в нижней части спины, которые были распределены по группам с помощью генератора случайных чисел; при этом не отмечалось существенных различий по профессиональной принадлежности, возрасту, полу.

Критерии включения: хроническая неспецифическая БНЧС, без симптомов потенциально опасных заболеваний (отсутствие анамнестических

данных о наличии злокачественных опухолей, отсутствие немотивированной потери массы тела; отсутствие длительного применения глюкокортикоидов; внутривенной наркомании; ВИЧ-инфекции, инфекции мочевыводящего тракта, травмы позвоночника. Отсутствие лихорадки; локальной болезненности и повышения местной температуры по ходу позвоночника и в паравертебральной области; указание на уменьшение боли в спине в покое). Из исследования были исключены: лица с дискогенной радикулопатией, спинальным стенозом, опухолью, инфекционными заболеваниями, спондилолистезом, пациенты с тяжелой соматической патологией, беременные; лица, которым было рекомендовано хирургическое лечение.

Пациенты проходили лечение амбулаторно. Исследование больных проводилось до лечения, через 2 нед, 1 мес и 2 мес.

20 (50%) пациентов составили контрольную группу: 11 женщин (55%) и 9 мужчин (45%), средний возраст составил $40,5 \pm 18,7$ лет. Основу лечения пациентов контрольной группы составляла симптоматическая терапия с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, физиотерапевтического лечения, массажа. Основную группу составили 20 (50%) больных: 12 женщин (60%) и 8 мужчин (40%), средний возраст больных $39,5 \pm 19,8$ лет. Пациенты данной группы в дополнение к симптоматическому лечению проходили занятия йогой дома по 30 мин 3 раза в неделю на протяжении месяца, получив предварительный инструктаж.

Первоначально использовались укрепляющие позы с целью уменьшения боли и мышечного напряжения, затем были введены позы, направленные на удлинение мышц позвоночника, задействование более глубокого слоя мышц спины. Предпочтение было отдано методике Айенгара [9] с использованием следующих асан: Тадасана, Ардха Уттасана, Адхо мукха Шванасана, Падангустхасана, Вирабдрасана, Уттхита Паршваконасана, Триконасана, Дандасана, Маричиасана, Адхо Мукха Вирасана, Паванмуктасана, Шавасана. Комплекс обследования больных включал: опрос, осмотр, оценку соматического, неврологического статуса; нейроортопедическое обследование; лабораторные методы исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови), ЭКГ, нейрофизиологические методы (ЭНМГ); шкалы и опросники: визуальная аналоговая шкала боли ВАШ-10, госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS-14, анкета балльной оценки субъективных характеристик сна. Обработка данных проводилась с использованием базовых статистических программ: Microsoft Excel, Statistica 6,0.

NEW APPROACH OF CORRECTION ANXIETY, DEPRESSION AND SLEEP DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-SPECIFIC LOWER BACK PAIN

I.A. Vyshlova, S.M. Karpov

Stavropol state medical university,
Department of neurology,
neurosurgery and medical genetic,
Stavropol, Russia

Currently, the understanding of the pathogenesis and approaches to the treatment of chronic pain biopsychosocial concept has a big role. One way to implement this approach is a yoga class. It was assessed in Yoga efficiency correction anxiety, depression and sleep disorders in 60 patients with chronic non-specific lower back pain of compared with symptomatic therapy. The study showed the effectiveness of the use of yoga to reduce the level of anxiety, depression and correction of sleep disorders in the treatment of chronic non-specific lower back pain. Further controlled randomized trials in this area is necessary

Keywords:
yoga, chronic nonspecific low back pain, anxiety, depression, insomnia.

Contact:
Vyshlova I.A.;
irisha2801@yandex.ru

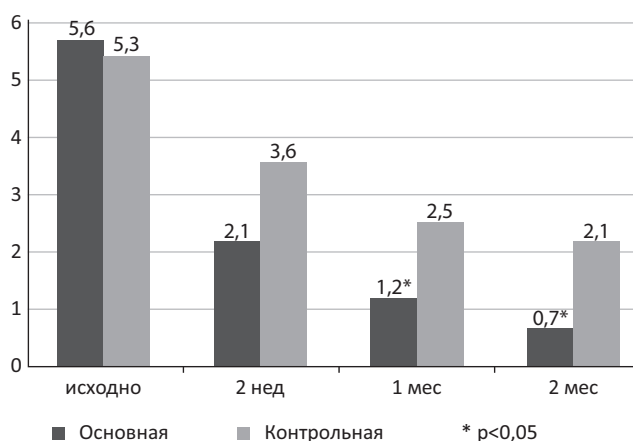


РИСУНОК 1
ДИНАМИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПО ВИЗУАЛЬНОЙ АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ (В БАЛЛАХ).

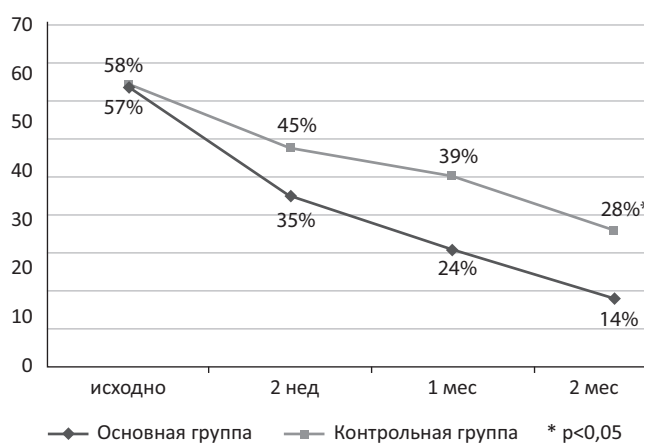


РИСУНОК 2
ЧАСТОТА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ПО HADS (% БОЛЬНЫХ).

Результаты исследования

Анализ результатов комплексной терапии у больных исследуемых групп выявил достоверное уменьшение болевого синдрома к концу наблюдения, по данным ВАШ. Динамика интенсивности болевого синдрома на протяжении 2 мес наблюдения представлена на рис. 1.

Результаты исследования указывают, что у пациентов основной группы наблюдался достоверный ($p<0,05$) регресс болевого синдрома в более короткие сроки (к концу 2-ой нед исследования), с преобладанием в его структуре легких форм по сравнению с больными контрольной группы.

Наличие тревоги и депрессии, по данным HADS, исходно отмечено более чем у каждого второго пациента (58% в основной группе, 57% – в контрольной). Динамика встречаемости тревоги и депрессии на протяжении 2 мес представлена на рис. 2.

Из данных рис. 2 видно, что у пациентов основной группы, занимающихся йогой, отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение уровня тревоги и депрессии, однако не в ранние сроки, а к концу второго месяца наблюдения.

Наблюдалась прямая корреляционная зависимость между уровнем тревоги, депрессии и нарушениями сна у пациентов исследуемых групп. Однако следует отметить, что четкой корреляционной зависимости между степенью выраженности болевого синдрома и уровнем тревоги и депрессии отмечено не было.

Обсуждение

Использование медикаментозных методов лечения зачастую сопряжено с риском побочных эффектов, высокой стоимостью терапии. Использование альтернативных методов, а именно йоги, как по данным различных литературных источников, так и по нашим данным, является эффективным, т.к. практически не имеет побочных эффектов и экономически менее затратно. Опасения по поводу безопасности йоги, выдвинутые в т.ч. в средствах массовой информации, были во многом опровергнуты зарубежными исследованиями последних лет, однако крупных российских исследований, посвященных данной

теме, не проводилось. Применяются типичные компоненты хатха-йоги, созданной Айенгардом, позы или «асаны», глубокое и ритмичное дыхание «пранаяма», что может быть выполнено практически любым пациентом вне зависимости от возраста и уровня физической подготовки.

Выводы

Проведенное исследование показывает эффективность применения йоги в комплексном лечении хронического неспецифического болевого синдрома в нижней части спины. Использование данной методики позволяет откорректировать нарушенный двигательный стереотип и расширить физическую активность, что нашло отражение как в уменьшении болевого синдрома, так и в снижении уровня тревоги и депрессии с улучшением качества ночного сна. Таким образом, реализуется биопсихосоциальная модель, направленная на достижение ощущения контроля влияния боли на жизнь пациента путем изменения эмоциональных, поведенческих, когнитивных и сенсорных аспектов переживаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вышлова И.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. Эффективность применения йоги при хроническом болевом синдроме в нижней части спины (обзорная статья). Современные проблемы науки и образования. 2014; 6:1106.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Биопсихосоциальная концепция боли. *Manage pain*. 2013; 1: 7–11.
3. Павленко С.С., Фомин Г.И., Торгашев М.Н. Распространенность депрессивных симптомов у лиц, страдающих хронической болью в нижней части спины. *Хирургия позвоночника*. 2014; 4: 74–78.
4. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Патофизиологические и терапевтические аспекты хронических болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. *Боль*. 2011; 2(31): 76.
5. Чурюканов М.В. Боль в спине: ключевые моменты правильной оценки и обоснованной коррекции. *Росс. журнал боли*. 2013; 3(40): 22–26.
6. Cramer H. A systematic review and meta-analysis of yoga for low back pain / H. Cramer, R. Lauche, H. Haller, G. Dobos// *Clinical Journal of Pain*. 2013; 29(5): 450–460.
7. Duman C.H., Schlesinger L., Russell D.S., Duman R.S. Voluntary exercise produces pressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res*. 2008; 1199: 148–158.
8. Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N.A., Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*. 2013 Sep; 28(5): 330–358.
9. Iyengar B.K.S. *Light on Yoga*. Schocken Books: Revised edition, 1995. 544 p.
10. Strunin L., Boden L.I. Family consequences of chronic back pain. *Soc Sci Med*. 2004 Apr; 58(7): 1385-93.

Р.С. Карасева¹,
М.А. Силаев²

¹Клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ» Минздрава России, Челябинск, Россия;
²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск, Россия

Контакты:

Карасева Рената Станиславовна;
renatakaraseva@mail.ru

В работе представлена оценка трех методов анестезиологического обеспечения ринологических операций: общей анестезии с интубацией трахеи, сочетанной анестезии (общая анестезия с интубацией трахеи с регионарной анестезией ветвей тройничного нерва) и сочетанной анестезии с добавлением дексаметазона к местному анестетику. В результате исследования выявлено, что добавление регионарной анестезии способствовало более стабильному течению анестезии, уменьшению потребности в анестетиках, более позднему возникновению и снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Добавление дексаметазона к раствору местного анестетика сопровождается улучшением качества послеоперационного обезболивания.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ РИНОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Ключевые слова:

анестезия, анальгетики, регионарная анестезия, ринологические операции, боль.

Введение

Искривление носовой перегородки является самой распространенной патологией внутриносовых структур и, по данным отечественной и зарубежной литературы, встречается у 95% населения [1]. В ряде случаев [8] деформация перегородки носа может потребовать хирургической коррекции. Показаниями к септопластике являются существенное нарушение респираторной функции носа и наличие сопутствующей патологии (экссудативный отит, рецидивирующие риносинуситы, бронхиальная астма и др.) [3]. В большинстве случаев септопластика проводится в сочетании с вазотомией, конхотомией нижних носовых раковин, микромаксиллотомией и полипотомией.

Продолжительное время основным методом анестезии при ринологических операциях считалась проводимая оператором местная анестезия (МА), в лучшем случае – в сочетании с различными вариантами гипноанестезии [5]. Однако с повышением требований к медицинской помощи и безопасности пациентов в периоперационном периоде все чаще к работе стали привлекаться анестезиологи [2, 10]. При выборе анестезиологического пособия при оперативном вмешательстве в ЛОР-операционной следует обратить внимание на ряд особенностей.

Во-первых, локализация операционного поля ограничивает доступ к лицу пациента. Это может затруднить клиническую оценку оксигенации тканей и подход к верхним дыхательным путям в случае проблем с их проходимостью или нарушением вентиляции при случайной экстубации или незамеченной разгерметизации контура дыхательного аппарата. Поэтому важным требованием проведения анестезиологического пособия ринологических операций является обеспечение тщательного мониторинга состояния газообмена.

Во-вторых, кровоточивость тканей в области операции из-за обильной васкуляризации и отсутствии надежных методов гемостаза приводит к попаданию крови в ротовую полость, что может спровоцировать развитие аспирации и гипоксии, а при попадании в желудок – послеоперационной тошноты, рвоты (ПОТР).

В-третьих, использование хирургами-оториноларингологами адреналина в виде аппликации или компонента раствора для гидропрепа-

ровки тканей в попытке получения «сухого» операционного поля может сопровождаться частичной его резорбцией и развитием вегетативных реакций (учащением пульса и повышением артериального давления) и возбуждением пациента. Применение другого способа местного гемостаза – тугой передней тампонады – вызывает у пациента серьезный дискомфорт в послеоперационном периоде.

И, наконец, высокая рефлексогенность (ганглий Забыбина) и болезненность слизистой носа могут способствовать развитию очень неприятных ноцигенных реакций, таких как головные боли, артериальная гипертензия, ринокардиальный и ринобронхиальный синдромы, особенно ощутимых в первые сутки после вмешательства.

Предотвращение подобных реакций существенно смягчит течение послеоперационного периода и повысит удовлетворенность пациента качеством оказания медицинской помощи.

Наиболее безопасным с точки зрения обеспечения проходимости дыхательных путей, профилактики аспирации крови и комфорта во время проведения операции является эндотрахеальный наркоз [5]. Однако традиционная общая анестезия (ОА) с интубацией трахеи (ИТ) наряду с безусловными достоинствами имеет и недостатки: задержка с пробуждением, остаточная мышечная релаксация, дискомфорт в виде неприятных болевых ощущений в раннем послеоперационном периоде. Указанные явления особо значимы в амбулаторной ринохирургии и анестезиологии, поэтому поиск эффективных методов надежной антиноцицептивной защиты продолжается. Для этой цели в качестве адъювантов исследована эффективность даларгина [4, 5], клофелина [4], жидких нитратов [7].

Одним из способов оптимизации ведения периоперационного периода у ринологических больных может быть использование в качестве компонента анестезии регионарной блокады ветвей тройничного нерва. При этом ряд исследований [9, 12] показывают возможность пролонгации обезболивающего эффекта локальной анестезии при добавлении к местному анестетику кортикостероида. Сочетание ОА с ИТ и регионарной анестезии (РА) может способствовать уменьшению потребности в общих анестетиках и наркотических анальгетиках, обеспечить более комфортное течение раннего послеоперационного периода, а также снизить риск хронизации болевого синдрома.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа течения периоперационного периода

у пациентов, оперированных по поводу патологии носа в условиях ОА и сочетанной анестезии (эндотрахеальный наркоз, ЭТН,+РА), с добавлением дексаметазона к местному анестетику и без него.

Материалы и методы

В исследование включено 223 пациента, оперированных в ЛОР отделении Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ Челябинска с ноября 2012 по сентябрь 2016 гг. (средний возраст 36 ± 11 лет, мужчин – 152, женщин – 71. ASA I-II). Пациенты были рандомизированы на три группы, не имеющие различий по полу, возрасту и функциональному классу. Первая группа (n=103) пациентов была оперирована в условиях ОА с интубацией трахеи (ИТ), вторая группа (n=64) – с помощью комбинированной анестезии (ОА с ИТ+РА ветвей тройничного нерва), третья группа (n=56) – ОА с ИТ+РА с дексаметазоном (Д). Критериями исключения являлись: аллергическая реакция на местные анестетики амидного ряда, инфекции в месте инъекции, нарушения свертывающей системы (тромбоциты менее 150, прием антикоагулянтов), отказ пациента от проведения РА, патология сердечно-сосудистой системы (нарушения проводимости).

Пациентам во всех группах накануне операции назначалась стандартная премедикация: на ночь – бензодиазепины; за 30 мин до операции – дексаметазон 8 мг (в качестве антиэметика и средства, уменьшающего отек мягких тканей лица).

Индукция в анестезию: тиопентал натрия или пропофол 2 мг/кг, фентанил (2–2,5 мкг/кг); миоплегия – рокурония бромид или атракурия бизелат (0,6 мкг/кг). ИВЛ в режиме нормокапнии. В первой группе анестезия поддерживалась севофлураном+миорелаксант+фентанил (по потребности). Во второй группе больным дополнительно проводилась РА терминальных ветвей тройничного нерва (надблокового, надглазничного и подглазничного) (рис. 1) [6, 11] 0,75%-ным раствором ропивакаина. В третьей группе в раствор ропивакаина (10 мл) добавлялся дексаметазон 4 мг.

Для блокады ветвей глазничного нерва (надглазничного и надблокового) определялась точка пересечения линии бровей и средней линии наружного носа. Иглу 29 G проводили через кожу в направлении медиального угла глаза (анестезия надблокового нерва), вводили 1 мл анестетика, подтягивали иглу и перенаправляли ее к надглазничной вырезке (надглазничный нерв) и вводили еще 1 мл анестетика. После этого манипуляцию повторяли с другой стороны (рис. 2).

Возможности оптимизации периоперационного обезболивания

При выполнении блокады терминальной чувствительной ветви верхнечелюстного нерва (инфраорбитальный нерв) пальпацией определялось подглазничное отверстие, которое обычно находится приблизительно на 2 см от латерального края носа. Иглу 29 G проводили через кожу на 0,5 см ниже предполагаемого уровня наружного отверстия канала более краниально. После идентификации отверстия вводили 2 мл раствора анестетика (рис. 3).

Дополнительно блокировали передний верхний альвеолярный нерв (одна из терминальных ветвей верхнечелюстного) с целью исключения анастомозов с противоположной стороны. Для проведения инфильтрационной анестезии иглу вкалывали в переходную складку несколько выше и медиальнее центрального резца и продвигали до кости и над верхушкой зуба вводили 1–1,5 мл анестезирующего раствора (рис. 4А) либо игла вводилась в основание колумеллы носа до упора в надкостницу, после чего вводили 2–3 мл анестетика (рис. 4 Б).

С целью снижения кровопотери в обеих группах применяли ингибиторы фибринолиза: транексамовую или аминокапроновую кислоты (в дозе 15 мг/кг и 5 г соответственно). В процессе операции оториноларингологами проводилась аппликационная анестезия полости носа и гидропрепаровка местным анестетиком с добавлением адреналина в соотношении 100:1.

После операции пациенты переводились в палату пробуждения, где обученный персонал проводил мониторинг гемодинамических показателей и определял интенсивность болевого синдрома по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), наличие других жалоб, которые фиксировались, как осложнения (головные боли, клинические проявления артериальной гипертензии – АГ), ПОТР) в течение первых послеоперационных суток.

При повышении показателя боли по ВАШ в покое до 3 баллов или достижении 4 баллов при нагрузке (мимические движения, прием пищи) проводилось обезболивание с помощью НПВС.

Оценка эффективности анестезии проводилась путем мониторинга гемодинамических параметров (САД, ЧСС), дозы анестетиков, уровня глюкозы, кортизола, пролактина в крови перед операцией, на высоте операционной травмы и через 3 час после операции. В ближайшем послеоперационном периоде оценивалось время возникновения болевого синдрома, потребность в обезболивании, а также интенсивность болевых ощущений по ВАШ через 1, 2, 3, 6, 12 и 24 час после оперативного вмешательства.

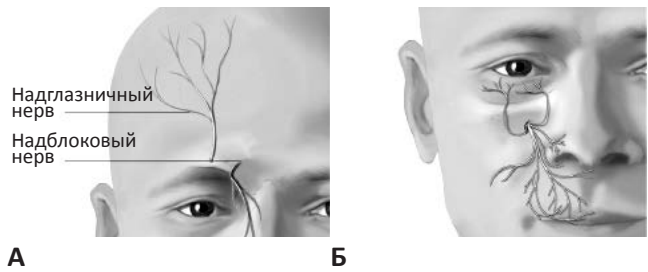


РИСУНОК 1
Точки выхода I (глазничный нерв) ветви ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА – НАДБЛОКОВЫЙ И НАДГЛАЗНИЧНЫЙ НЕРВ (А) И II (ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ) ВЕТВИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА – ПОДГЛАЗНИЧНЫЙ НЕРВ (Б).



РИСУНОК 2
Блокада надблокового и надглазничного нервов.

РИСУНОК 3
Блокада подглазничного нерва.

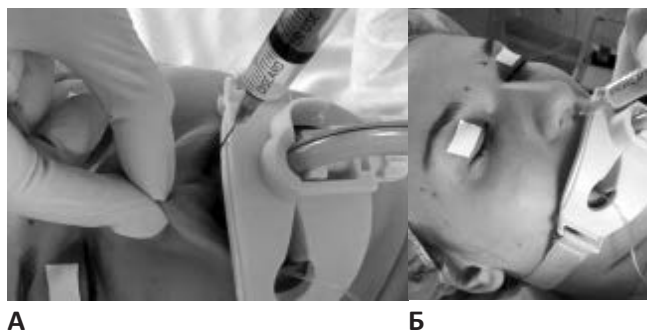


РИСУНОК 4
Блокада верхнего альвеолярного нерва.

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ.

	1 ГРУППА ОА	2 ГРУППА ОА+РА	3 ГРУППА ОА+РА+Д
САД НА ВЫСОТЕ ОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ (ММ РТ. СТ.)	116±7	103±8**	108±7**
ЧСС НА ВЫСОТЕ ОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ (УД/МИН)	74±7	65±7**	66±6**
ФЕНТАНИЛ (МКГ/КГ/ЧАС)	3,1±1,1	2,7±0,5**	2,4±0,7**
РЕЛАКСАНТЫ (МГ/КГ/ЧАС)	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1
СЕВОФЛЮРАН (ОБ%)	2,2±0,6	1,3±0,3**	1,2±0,2**
КРОВОПОТЕРЯ (МЛ)	234±126	221±92	202±10
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНЕСТЕЗИИ (МИН)	78,1±19,1	81,3±21,4	74,7±17,8
ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ (ЧАС)	4,9±0,8	13,1±5,0**	23,3±1,4**
ВАШ СР. ЗНАЧ. (БАЛЛЫ)	2,8±0,8	1,5±0,9**	0,4±0,5**
ПОТРЕБНОСТЬ ВО ВВЕДЕНИИ НПВС (АМПУЛ)	1,4±0,5	1,2±0,3*	0,6±0,5**
ОСЛОЖНЕНИЯ (ГОЛОВНЫЕ БОЛИ, АГ, ПОТР)	22%	8%*	0%**

ПРИМЕЧАНИЕ: ВЫДЕЛЕНА ПОКАЗАТЕЛИ, ДОСТОВЕРНО ОТЛИЧНЫЕ ОТ СРАВНИВАЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРВОЙ ГРУППЫ.

* – ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ $p < 0,05$; ** – ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ $p < 0,01$.

Данные обработаны методом вариационной статистики. Использован пакет прикладных программ SPSS Statistics 17.0 для Windows. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Результаты исследования

Сравнительная оценка показателей, характеризующих течение периоперационного периода в зависимости от метода анестезии, представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что:

1. Пациенты во всех группах не отличались в исходных показателях по возрасту, весу, а также уровню САД, ЧСС, глюкозы, кортизола, пролактина в крови в предоперационном периоде.

2. Не зафиксировано достоверных интраоперационных отличий между группами:

- по продолжительности анестезии (от индукции до экстубации);
- по уровню кровопотери;
- в интраоперационной потребности в миорелаксантах.

3. В сравнении с общей анестезией обе методики комбинированной анестезии (ОА+РА и ОА+РА+Д) характеризовались рядом достоверных отличий:

- ниже уровень САД и ЧСС;
- снижается интраоперационная потребность в фентаниле;
- отмечено существенное снижение расхода севофлюрана для поддержания анестезии;
- существенно увеличилось время возникновения болевого синдрома в послеоперационном

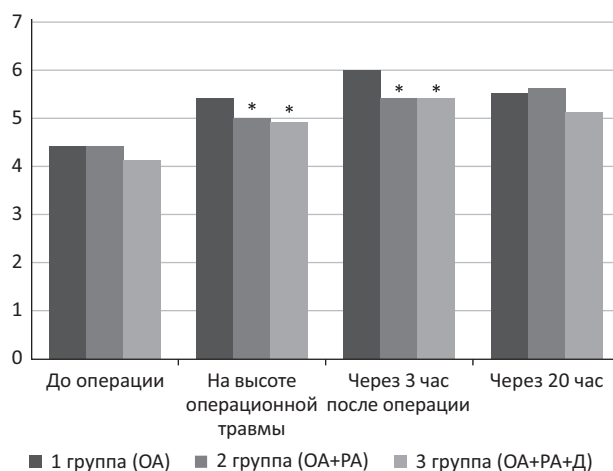


РИСУНОК 5

УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ (ММОЛЬ/Л).

ПРИМЕЧАНИЕ: * – ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ, $p < 0,05$.

Возможности оптимизации периоперационного обезбоживания

периоде. При этом применение комбинированной анестезии сопровождалось снижением интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде по ВАШ как в каждой точке мониторингования, так и в среднесуточном значении и, как следствие, потребности в обезболивании. Несмотря на проводимый мониторинг, в первой группе отмечались прорывы боли до 7 баллов по ВАШ при нагрузке;

- имело место снижение частоты послеоперационных осложнений: 22% случаев в 1 группе (из них 9 – головная боль, 7 – ПОТР, 3 – АГ), 8% (5 случаев головной боли) – во 2 группе и 0% в 3 группе.

При анализе уровня стресс-гормонов крови обнаружено повышение уровня глюкозы крови во время и после операции, но в группах с РА эта реакция существенно ниже на высоте операционной травмы (в 1 группе (ОА) $5,4 \pm 0,9$, во 2 группе (ОА+РА) $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,05$; и $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л 3 группе (ОА+РА+Д) $p < 0,05$) и через 3 час после операции ($6,0 \pm 1,0$ в первой, $5,4 \pm 1,0$ во второй ($p < 0,05$) и $5,4 \pm 1,1$ ммоль/л в третьей группах ($p < 0,05$)). Через сутки после операции уровень глюкозы крови во всех группах был практически одинаков ($5,5 \pm 1,0$, $5,6 \pm 1,0$ и $5,1 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$) (рис. 5).

Таким же образом реагирует и пролактин крови. Его уровень достоверно ниже в группах с РА как на высоте операционной травмы (1372 ± 699 мМЕ/мл в 1 группе (ОА), 1013 ± 392 мМЕ/мл во 2 группе (ОА+РА), $p < 0,05$;

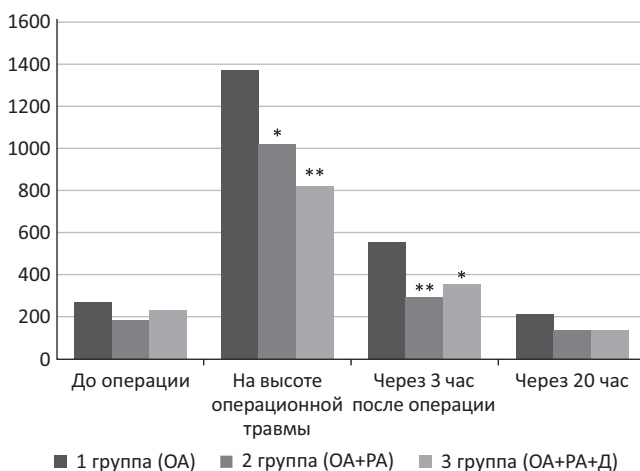


РИСУНОК 6

УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА КРОВИ (ММЕ/мл).

ПРИМЕЧАНИЕ: * – ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ, $p < 0,05$; ** – ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ, $p < 0,01$.

и 824 ± 420 мМЕ/мл в 3 группе (ОА+РА+Д), $p < 0,01$), так и через 3 час после операции (558 ± 405 , 298 ± 158 мМЕ/мл ($p < 0,01$); 357 ± 233 мМЕ/мл ($p < 0,05$) соответственно). На следующий день достоверных различий по уровню пролактина в группах нет (217 ± 143 , 141 ± 62 и 141 ± 62 мМЕ/мл соответственно, $p > 0,05$) (рис. 6).

Уровень кортизола в период наиболее травматичного этапа операции был также достоверно ниже в обеих группах с РА (474 ± 156 нмоль/л в 1 группе (ОА), 397 ± 180 нмоль/л во 2 группе (ОА+РА), $p < 0,05$ и 389 ± 121 нмоль/л в 3 (ОА+РА+Д) группе, $p < 0,05$). Достоверные различия сохраняются через 3 час после операции (543 ± 298 нмоль/л, 384 ± 269 нмоль/л ($p < 0,05$), 319 ± 125 нмоль/л ($p < 0,05$) соответственно). В отличие от уровня глюкозы и пролактина уровень кортизола достоверно отличался и на следующий послеоперационный день (соответственно 307 ± 254 нмоль/л, 105 ± 87 нмоль/л ($p < 0,05$), 101 ± 76 нмоль/л ($p < 0,05$)) (рис. 7).

4. Сравнение групп, в которых использовалась РА, как добавление к ОА.

Исследование показало отсутствие достоверных различий между группами, в которых использована регионарная анестезия (2 и 3 группы) по основным показателям (гемодинамика, дозы анестетиков, уровень кортизола, пролактина, глюкозы крови). Тем не менее добавление дексаметазона к местному анестетику достоверно увеличивало время возникновения болевого синдрома ($13,1 \pm 5,0$ ч во второй группе (ОА+РА) и $23,3 \pm 1,4$ ч в третьей (ОА+РА+Д), $p < 0,01$), снижало среднесуточную

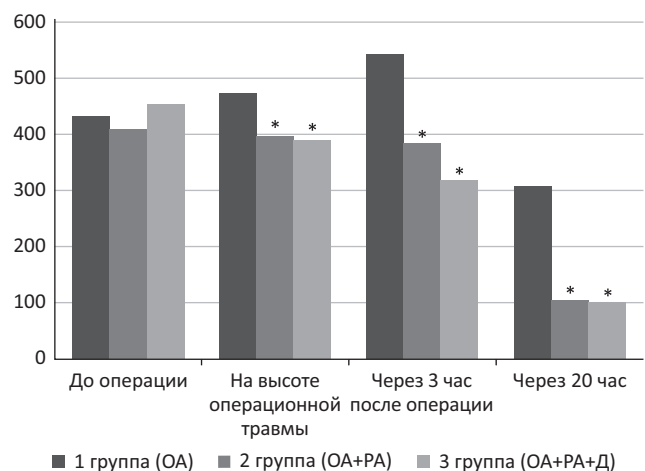


РИСУНОК 7

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА КРОВИ (НМОЛЬ/л).

ПРИМЕЧАНИЕ: * – ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ГРУППАМИ, $p < 0,05$.

THE POSSIBILITIES OF OPTIMIZING
THE PERIOPERATIVE.
ANESTHESIA IN NASAL SURGERYR.S. Karaseva¹, M.A. Silaev²¹*Clinica of FSBEI HE SUSMU MOH
Russia, Department of Anesthesiology
and Intensive Care, Chelyabinsk,
Russia;*²*"South-Ural State Medical University"
of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation,
Chelyabinsk, Russia*

The paper presents the comparative evaluation of the three methods of anesthetic management for nasal surgeries: the general anesthesia with tracheal intubation, the combined anesthesia (the general anesthesia with tracheal intubation and nerve blockade and combined anesthesia with the addition of dexamethasone to the local anesthetic). The study found that the addition of local anesthesia was characterized by a more stable hemodynamics, decrease the need for anesthetics, the later pain emergence and decrease the intensity of pain in the postoperative period. The dexamethasone addition to the local anesthetic leads to a further increase in the time of occurrence of pain, decrease its intensity.

Keywords:
*anesthesia, analgesics, regional
anesthesia, nasal surgery, pain.*

Contact:
Karasev R.S.;
renatakaraseva@mail.ru

интенсивность боли ($1,5 \pm 0,9$ баллов и $0,4 \pm 0,5$ баллов по ВАШ соответственно, $p < 0,01$), а также потребность в дополнительном использовании анальгетиков ($1,2 \pm 0,3$ и $0,6 \pm 0,5$ ампул НПВС соответственно, $p < 0,01$). Кроме этого, зафиксировано снижение частоты таких послеоперационных осложнений, как головная боль, АГ (8% во 2 группе (ОА+РА) и 0% в 3 группе (ОА+РА+Д), $p < 0,05$).

Обсуждение

Исследования в области периоперационного обезболивания у пациентов ринологического профиля проводятся по двум направлениям. С одной стороны, предпринимаются попытки оптимизировать общую анестезию добавлением адьювантных препаратов, глюкокортикоидов, включением в схему периоперационного обезболивания НПВП, а с другой, использовать анальгетический ресурс местной анестезии. Отношение практических врачей к комбинации общей анестезии с РА в области лица до последнего времени было неоднозначным: возможные сложности в технической реализации периферической блокады ветвей тройничного нерва и связанные с ней осложнения, временные затраты сдерживали популяризацию данной методики. К настоящему времени единого общепризнанного мнения о выборе оптимального периоперационного ведения пациентов обсуждаемого профиля пока не сложилось. Одним из препятствий к внедрению комбинированной (ОА+РА) методики являлась потеря времени на проведение регионарной анестезии. Однако в результате нашего исследования выявлено, что время, потраченное на проведение РА, нивелируется более ранним пробуждением пациента вследствие снижения расхода системных анестетиков (нет достоверной разницы по времени анестезии в разных группах).

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что использование комбинированной (ОА+РА) анестезии способствует более ровному течению интраоперационного периода: стабильной гемодинамике, уменьшению расхода системных анестетиков (севофлюрана и фентанила) во время операции. В послеоперационном периоде позже и с меньшей интенсивностью возникает болевой синдром, снижается количество таких осложнений, как ПОТР, головная боль, АГ, что коррелирует с менее выраженным ответом организма на операционную травму (снижение уровня кортизола, пролактина и глюкозы крови в группах с РА).

Добавление дексаметазона к местному анестетику для проведения РА привело к улучшению качества течения послеоперационного периода: отмечено удлинение продолжительности безболевого периода, снижение интенсивности боли, снизились потребность в дополнительном введении анальгетиков и количество послеоперационных осложнений (головная боль, АГ, ПОТР). Данное исследование выявило отсутствие достоверных различий в уровне стресс-гормонов в группах с РА, что может быть связано с системным введением дексаметазона.

Заключение

Таким образом, добавление регионарной блокады надблокового, надглазничного и подглазничного нервов к традиционной общей анестезии в ринологии приводит к оптимизации течения периоперационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гофман В.Р., Солдатов И.Б. Оториноларингология. Изд. 2-ое. СПб., 2001.
2. Гюсан А.О., Таушунаева Л.Я. Анестезиологическое обеспечение в ринохирургии. Современные наукоемкие технологии 2014; 10: 111–112.
3. Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Рыбалкин С.В. Современные подходы к лечению деформации носа у детей. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинич. рекомен. 2015. [www.nmaogu.org].
4. Истомин А.Н. Стресс-протекторная анестезия с управляемой гипотонией у больных с ринохирургической патологией. Новосибирск. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. disserCat. 2005.
5. Любошевский П.А., Тимошенко А.Л. Совершенствование анестезиологического пособия в оперативной ринологии. Российская ринология. 2003; 2: 77–78.
6. Малрой М. Местная анестезия. 3-е изд. М.: БИНОМ, 2009.
7. Сабуров Р.И. Оптимизация анестезиологической защиты при эндомикрохирургических оториноларингологических операциях с использованием управляемой гипотонии. Екб.автореф.дисс. канд.мед.наук. disserCat.2006.
8. Устьянов Ю.А. Метод реконструктивной операции при стойком сколиозе носа. Вестник оториноларингологии. 2007; 5: 43–47.
9. Abdolhosein Ma'somi, Hasan Abshirini, Mahmood Hekmatshoar. Comparison of Local Anesthetic Effect of Bupivacaine versus Bupivacaine plus Dexamethasone in Nasal Surgery. Iran J Otorhinolaryngol. 2013 Winter; 25(70): 7–10. [PubMed].
10. Chand G., Shafiq M., Khan A. The comparative study of submucosal resection of nasal septum under local and general anaesthesia. J.Pak Med Assoc. 2012 Oct; 62(10): 1020–2// PubMed.
11. Pulcini A., Guerin J.P. Handbook of regional anesthesia ESRA Large pics. 2007.
12. Rasmussen S.B., Saied N.N., Bowens C.J. et al. Duration of upper and lower extremity peripheral nerve blockade is prolonged with dexamethasone when added to ropivacaine: a retrospective database analysis. Pain Med. 2013 Aug; 14(8): 1239–47. [PubMed].

О.Н. Пулькина,
Д.В. Куклин,
А.А. Вишневский,
М.В. Беляков

ФГБУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский
институт
фтизиопульмонологии»
Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контакты:
Пулькина Ольга Николаевна;
olpulkina@yandex.ru

Адекватная оценка послеоперационной боли способствует подбору более качественной противоболевой терапии и тем самым обеспечивает возможность ранней реабилитации пациентов после травматичных операций на позвоночнике. В группе из 115 больных туберкулёзным спондилитом, перенёсших радикально-реконструктивные операции на позвоночнике, проведена оценка традиционно используемых критериев измерения интенсивности боли в послеоперационном периоде. Результаты показали, что наиболее значимыми критериями являются: интенсивность боли по ВАШ, количество потребляемых анальгетиков и активность больных, в то время как традиционно используемые показатели неинвазивного гемодинамического мониторинга (ЧСС и АД) не всегда отражают выраженность болевого синдрома у таких больных.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ СПОНДИЛИТОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНО- РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ

Ключевые слова:

послеоперационная боль, оценка интенсивности послеоперационной боли, туберкулёзный спондилит, радикально-реконструктивные операции на позвоночнике.

Актуальность

Обеспечение адекватного послеоперационного обезболивания является одним из основополагающих принципов, с помощью которого возможно максимально быстро активизировать больных после оперативных вмешательств высокой травматичности и добиться более ранней выписки из стационара [3, 5–7]. Для успешной реализации этой концепции необходимо проводить динамическую оценку качества послеоперационной анальгезии [3, 5, 9]. В практической деятельности врача-анестезиолога для оценки интенсивности боли в послеоперационном периоде чаще всего используют гемодинамические параметры, реже лабораторные показатели, а также различные одномерные шкалы, из которых наиболее часто используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [2, 3, 6, 7].

Больные туберкулёзным спондилитом являются специфической группой пациентов, у которых, кроме хронической боли в позвоночнике, имеется многочисленная сопутствующая патология, в т.ч. СПИД, наркозависимость, нарушения в психоэмоциональной сфере, иногда асоциальное поведение [1]. Всё перечисленное усложняет оценку боли и ставит под сомнение традиционно используемые гемодинамические параметры для объективизации боли в послеоперационном периоде.

Цель исследования – изучить связь между интенсивностью боли и критериями эффективности её лечения в раннем послеоперационном периоде у больных туберкулезом позвоночника.

Показатели интенсивности боли у больных туберкулёзным спондилитом

Материалы и методы

В исследование включены данные о 115 взрослых больных в возрасте от 18 до 60 лет, которым были выполнены радикально-реконструктивные операции по поводу туберкулёзного спондилита в СПбНИИФ Минздрава России.

Включение данных о больных в анализ результатов проведено на основании следующих критериев: бактериологическое или гистологическое подтверждение диагноза «туберкулёзный спондилит»; возраст пациентов старше 18 лет; отсутствие у пациентов психических заболеваний; физическое состояние пациентов, оценённое по ASA не выше 3 баллов; плановые радикально-восстановительные операции на позвоночнике.

Исключение пациентов из исследования проводилось при: уровне физического состояния пациента, оценённом по ASA выше 3 баллов, и наличии языкового барьера.

Дизайн исследования: рандомизированное, когортное. Рандомизация проводилась непосредственно перед исследованием, методом конвертов.

Средний возраст пациентов составил $44,0 \pm 2,8$ лет, вес – $75 \pm 3,3$ кг, при гендерном распределении М:Ж=64:51. Средние значения интенсивности боли по ВАШ при поступлении соответствовали $5,0 \pm 1,4$ баллам. Для косвенного представления об объёме ноцицептивной стимуляции из раны во время оперативного вмешательства у всех больных измеряли длину раны. У большинства пациентов длина раны находилась в пределах 10–20 см.

Радикально-реконструктивные операции выполнялись на грудном и грудно-поясничном отделах позвоночника. Все операции выполнены одной хирургической бригадой по единой тактической схеме. Анестезиологическое обеспечение было однотипным у всех больных: накануне операции вечером больной получал: феназепам – 1 мг per os, при жалобе больного на боль добавляли кетопрофен – 100 мг, или трамал – 100 мг, или тримеперидин – 20 мг. За 2 час до операции вводили феназепам – 1,0 мг в/м, за 40 мин – тримеперидин – 20 мг, хлоропирамин – 40 мг, при наличии брадикардии добавляли атропин – 0,01 мг/кг. Индукцию в наркоз проводили внутривенным введением тиопентала натрия – 4,0–6,0 мг/кг и фентанила – 0,1 мг. Для поддержания анестезии использовали ингаляцию паров севофлурана – 1,0–1,5 об.% в потоке кислородо-воздушной смеси с FiO_2 0,35. ИВЛ в режиме VCV. В качестве нейролептанальгезии использовали фракционное введение фентанила –

0,1–0,2 мг и дроперидол – 2,5–5,0 мг в одно введение каждые 20–30 мин. В конце операции всем больным вводили кетопрофен – 100 мг в/м с целью превентивного обезболивания.

Основным методом мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде были регионарные методы аналгезии или системное введение наркотических и ненаркотических аналгетиков.

В послеоперационном периоде для динамической оценки боли каждые 4 час в течение 3-х сут у больных оценивали следующие критерии:

- АД (систолическое и диастолическое (АДС и АДД), ЧСС, вегетативный индекс Кердо;
- интенсивность боли по ВАШ – в баллах от 1 до 10;
- потребление наркотических и ненаркотических аналгетиков в градациях дискретного признака формализованной шкалы аналгезии (ФША)[9].
- активность поведения пациентов в послеоперационном периоде по шкале активности больных. Данная шкала оценивает активность пациентов в градациях дискретного признака: 1 – активность не снижена: больной поворачивается без боли, нет боли при кашле и глубоком вздохе; 2 – активность снижена: боль средней интенсивности при переворачивании, при глубоком вдохе и кашле; 3 – активность значительно снижена: больной с трудом поворачивается, боль высокой интенсивности при кашле и при глубоком вдохе.

Все параметры оценивали в 1-е сут после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии, на 2-е сут все больные были переведены в хирургическое отделение, где регистрацию показателей продолжали до 72 час.

Процедуры статистического анализа выполняли с помощью статистических пакетов STATISTICA 10.0. и SPSS 22.0. Проводилась оценка параметров описательных статистик, проверка нормальности распределения, корреляционный анализ по Спирмену, кластерный анализ методом k-средних [4]. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки переменных, характеризующих наличие или отсутствие боли у больных туберкулёзным спондилитом, решено было провести их кластеризацию на 2 кластера. Для решения этой

ТАБЛИЦА 1
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПЕРЕМЕННЫХ
В КЛАСТЕРАХ.

ПЕРЕМЕННЫЕ	КЛАСТЕР 1 (БОЛЬ +), MEAN	КЛАСТЕР 2 (БОЛЬ -), MEAN	F
ВАШ	6,2	2,4	3378
Активность	1,7	1,2	308,9
ФША	2,2	1,5	136,7

Евклидово расстояние: КЛАСТЕР 1 – 5,1; КЛАСТЕР 2 – 2,3; $P < 0,05$

ТАБЛИЦА 2
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕМЕННЫХ
В КЛАСТЕРАХ.

ПЕРЕМЕННЫЕ	КЛАСТЕР 1 (БОЛЬ +), MEAN	КЛАСТЕР 2 (БОЛЬ -), MEAN	F
ЧСС	85,9	80,5	82,1
АДС	126,2	107,5	2092
АДД	78,9	65,8	1477

Евклидово расстояние: КЛАСТЕР 1 – 13,8; КЛАСТЕР 2 – 191,4; $P < 0,05$

задачи, мы использовали кластерный анализ методом k-средних. Принцип формирования кластеров основан на максимальном удалении средних значений исследуемых переменных друг от друга при заданном числе кластеров, равном 2. Результаты показали, что все анализируемые переменные обладают большей или меньшей диагностической значимостью. «Кластер наличия боли» показывает совокупность числовых значений переменных, при которых у пациента возникает боль. «Кластер отсутствия боли» – совокупность числовых значений, при которых боль отсутствует. В качестве основных показателей в кластерах, судя по их наиболее удалённым средним значениям и интегральным показателям евклидова расстояния, можно отнести совокупность переменных ВАШ, ФША, активность больных.

Интенсивная боль у пациента характеризуется высокой оценкой по ВАШ, высокой градацией по ФША и сниженной активностью пациента. К вспомогательным переменным, характеризующим выраженность боли: АДС, АДД и ЧСС. В табл. 1 и 2 представлены средние значения основных и дополнительных переменных в кластерах, а на рис. 1 и 2 – их схематичное расположение.

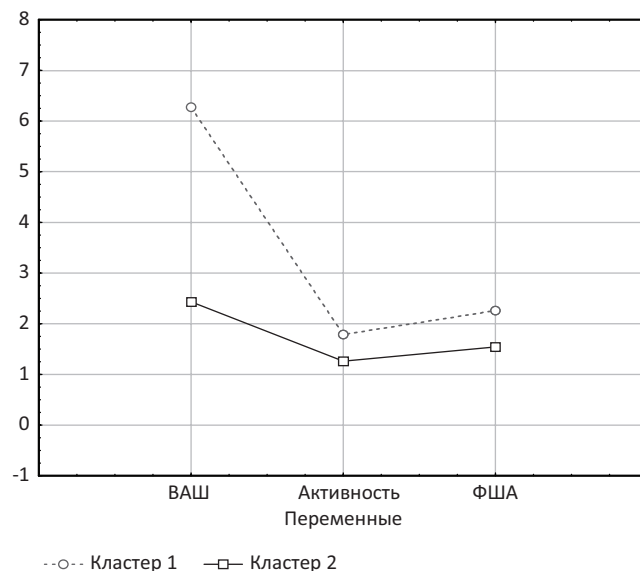


РИСУНОК 1
ЛИНЕЙНЫЙ ГРАФИК ПЕРЕМЕННЫХ ВАШ, ФША,
АКТИВНОСТЬ: КЛАСТЕР 1 – НАЛИЧИЕ БОЛИ, КЛАСТЕР
2 – ОТСУТВИЕ БОЛИ.

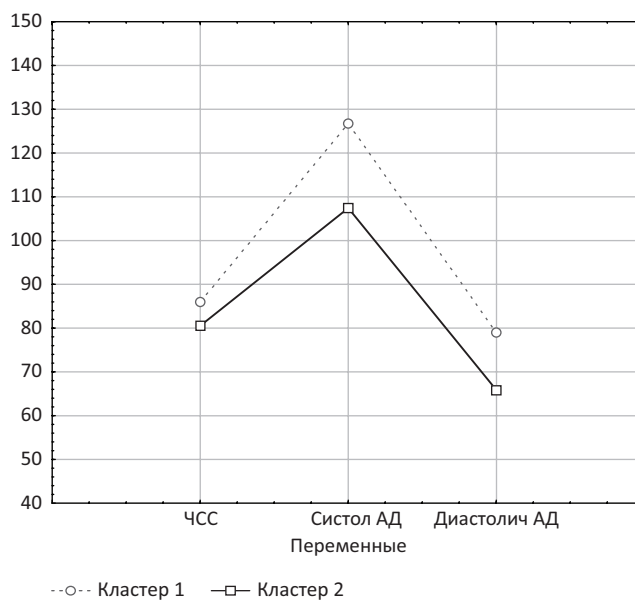


РИСУНОК 2
ЛИНЕЙНЫЙ ГРАФИК ПЕРЕМЕННЫХ АДС, АДД, ЧСС.
КЛАСТЕР 1 – НАЛИЧИЕ БОЛИ, КЛАСТЕР 2 – ОТСУТ-
СТВИЕ БОЛИ.

Проведённый корреляционный анализ по Спирмену подтвердил взаимосвязь основных и вспомогательных переменных кластера наличия боли.

Наибольшая корреляционная связь выявлена у переменной ВАШ с потреблением анальгетиков

Показатели интенсивности боли у больных туберкулёзным спондилитом

по шкале ФША ($r = 0,567$; $p < 0,05$), активностью больных ($r = 0,463$; $p < 0,05$), и очень небольшая корреляция с ЧСС ($r = 0,188$; $p < 0,05$), что подтвердило предыдущие результаты кластерного решения и включение переменной ЧСС в число вспомогательных критериев оценки боли.

Переменные АДС и АДД также не показали сильной корреляции с другими переменными, что определяет использование показателей неинвазивного гемодинамического мониторинга только как вспомогательного диагностического критерия оценки интенсивности боли. Нелинейная взаимосвязь основных диагностических критериев оценки представлена на рис. 3.

Числовое значения анализируемого показателя (интенсивность боли по ВАШ), расположенного на оси Z, меняется в ответ на изменение корреляционных показателей на оси X и Y (активность больных и потребление анальгетиков). При увеличении интенсивности боли по ВАШ отмечается увеличение потребления анальгетиков в градациях ФША и снижается активность больных, оцененная также в более высоких градациях.

В практической работе врач, оценивая боль у пациента в послеоперационном периоде, чаще всего ориентируется на показатели неинвазивного гемодинамического мониторинга, меньше на ВАШ, и практически не использует активность пациента и количество используемых анальгетиков в раннем послеоперационном периоде. Результаты данного исследования демонстрируют, что активность пациентов больше характеризует выраженность боли, нежели АД и ЧСС, что также подтверждалось в других исследованиях [8]. Кроме того, пациенты с туберкулёзным спондилитом имеют многочисленную сопутствующую патологию, в том числе гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца, и принимают препараты, которые могут повлиять на показатели центральной гемодинамики [1]. После оперативных вмешательств на позвоночнике, особенно грудного отдела, очень важно, чтобы больной смог безболезненно поворачиваться в постели, покашливать и глубоко вдохнуть, именно с этой целью проводится динамическая оценка активности пациента.

Количество потребляемых анальгетиков по шкале ФША позволяет провести условно количественный анализ применяемых с анальгетической целью препаратов, не прибегая к расчётам абсолютных доз вводимых препаратов и каким-либо формулам их пересчёта. Кроме того, использо-

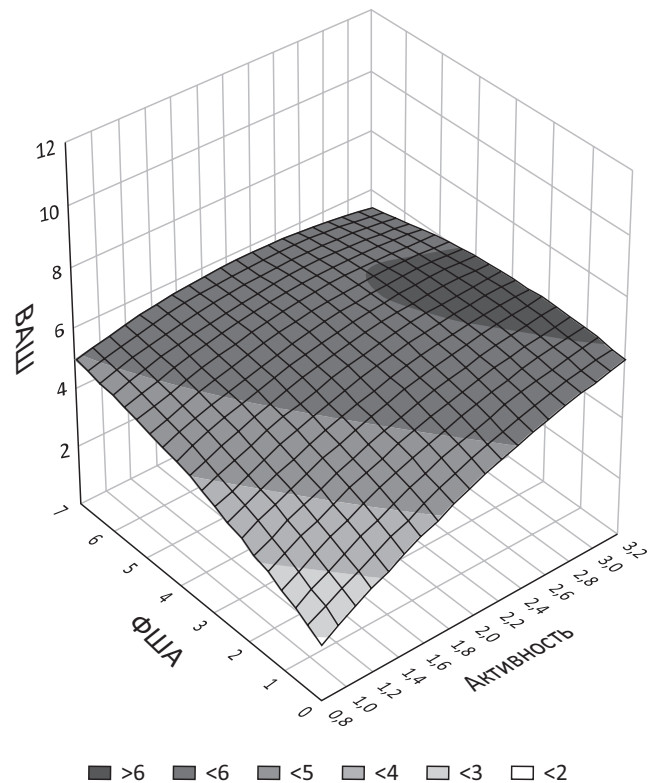


РИСУНОК 3
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПЕРЕМЕННЫМИ ВАШ (АНАЛИЗИРУЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ), ПОТРЕБЛЕНИЕМ АНАЛЬГЕТИКОВ И АКТИВНОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ($p < 0,05$).

вание ФША позволяет контролировать правильность применяемой противоболевой терапии и может использоваться при сравнительном анализе эффективности обезболивания препаратами разных классов [9].

Для подтверждения чувствительности используемых признаков интенсивности боли был проведён ROC-анализ. При минимальной интенсивности боли (ВАШ 2–3 балла) все анализируемые признаки (ФША, активность, ЧСС, АД, индекс Кердо) не проявляют свою специфичность. При высокой интенсивности боли (ВАШ >5 баллов) наибольшую специфичность показали переменные: активность больных ($AUC = 0,688$), ФША ($AUC = 0,615$), индекс Кердо ($AUC = 0,620$) и ЧСС ($AUC = 0,631$). ROC-кривые, полученные в группе пациентов с болью высокой интенсивности, представлены на рис. 4.

Заключение

Результаты рандомизированного исследования у больных с инфекционным спондилитом после радикально-реконструктивных операций на грудном

THE MAIN INDICATORS
OF PAIN INTENSITY IN PATIENTS
WITH TUBERCULOUS SPONDYLITIS
AFTER RADICAL RECONSTRUCTIVE
OPERATIONS ON THE SPINE

O.N. Pulkina, D.V. Kuklin,
A.A.Vishnevskiy, M.V. Belakov

Saint-Petersburg Research Institute
of Phtisiopulmonology,
Saint-Petersburg

An adequate assessment of postoperative pain contributes to the selection high-quality pain therapy, and thus leads to early rehabilitation of the patients after traumatic operations. In a group of 115 patients of spondylitis of tuberculosis who underwent radical reconstructive operations on spine, the traditional criteria for assessment of pain in the postoperative period were evaluated. The results showed that the most important criteria are: pain intensity by VAS, the number of analgesics consumed and activity of patients, while the traditionally used indicators of non-invasive hemodynamic monitoring (heart rate and blood pressure) do not always show the intensity of pain in such patients.

Keywords:
postoperative pain, assessment of postoperative a pain, spondylitis of tuberculosis, operation by spinal pathologies

Contact:
Pulkina O.N.;
olpulkina@yandex.ru

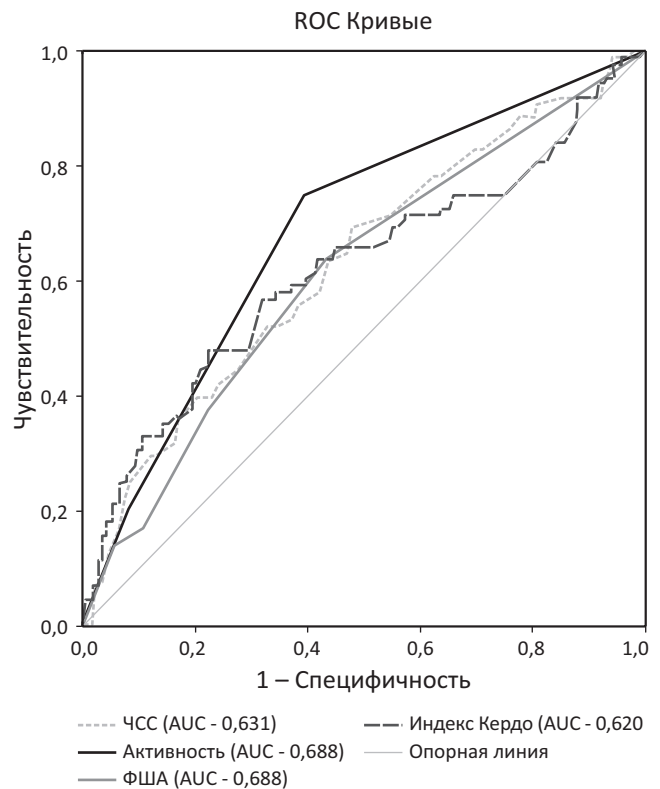


РИСУНОК 4
ROC-КРИВЫЕ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ
ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ.

и грудно-поясничном отделах позвоночника соответствуют доказательству II-го уровня. В проведенном исследовании было продемонстрировано, что показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, такие как АД, ЧСС, вегетативный индекс Кердо, не всегда могут коррелировать с уровнем боли у пациента. Основными диагностическими критериями интенсивности боли являются: оценка интенсивности боли по ВАШ, активность поведения больных и учёт потребления анальгетиков по ФША. Именно эти переменные показали наибольшую диагностическую значимость и наибольшую специфичность при возникновении боли у больных в послеоперационном периоде.

Авторы выражают признательность врачам отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ СПбНИИФ: Корепину А.В., Смирновой Н.Ю., врачу хирургу-ортопеду, к.м.н. Родновой И.Г., выполнявшим практическую работу по проведению анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боль как симптом туберкулёзного спондилита (комплексный анализ в рамках моноцентровой когорты) / О.Н. Пулькина, Д.В. Куклин, А.Ю. Мушкин, Ю.В. Калинин // *Боль*. 2016; 1: 55–60.
2. Вишневский А.А. Неврологические проявления и особенности болевого синдрома у больных туберкулёзным спондилитом / А.А. Вишневский, Ю.В. Диденко, С.В. Бурлаков // *Медицинский альянс*. 2016; 1: 43–49.
3. Лечение послеоперационной боли – качественная клиническая практика: общие рекомендации и принципы успешного лечения боли / Пер. и общ. ред. А.М. Овечкина. М.: AstraZeneka, 2006, 55 с.
4. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов [и др.]. М: РКНПК, 2012. 42 с.
5. Молчанов И.В. Практические аспекты послеоперационной анальгезии / И.В. Молчанов, Н.В. Буров, Н.Н. Пулькина // *Клиническая практика*. 2012; 1: 64–73.
6. Овечкин А.М. Послеоперационная боль и обезболивание [Электронный ресурс] : современное состояние проблемы / А. М. Овечкин // *Медицина неотложных состояний*. 2011; 6 (37). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22662>.
7. Ван Роен Дж.Х. Диагностика и лечение боли / Дж. Х. Ван Роенн, Дж. А. Пэйс, М. И. Преодер ; пер. с англ. под ред. М.Л. Кукушкина. М.: БИНОРМ, 2012, 494 с.
8. Смекалов А.С. Анализ ритма сердца в оценке уровня анестезии и физиологичности хирургических манипуляций при удалении опухолей головного мозга / А.С. Смекалов // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. 1998, СПб. 25с.
9. Формализация учёта анальгетиков в послеоперационном периоде на примере пациентов с патологией позвоночника. /О.Н. Пулькина, Д.В. Куклин, Ю.В. Калинин, В.М. Брагилевский, А.Ю. Мушкин // *Хирургия позвоночника*. 2017; 1: 85–90.

О.А. Громова¹,
Л.В. Стаховская³,
И.Ю. Торшин²,
М.В. Филимонова⁴,
Е.А. Ковражкина³

¹ФГБОУ ВО Ивановская
государственная медицинская
академия Минздрава России,
Иваново, Россия;

²ФГАУ ВО «Московский
физико-технический институт
(государственный университет)»
(МФТИ), Москва, Россия;

³НИИ ЦВПиИ РНИМУ
им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия;

⁴Национальный медицинский
исследовательский
радиологический центр МЗ РФ,
Москва, Россия

Контакты:

Громова Ольга Алексеевна;
unesco.gromova@gmail.com

В неврологии витамин В12 используется для лечения болевого синдрома и восстановления миелина. Витамин В12 принципиально необходим для фолатного метаболизма и важен для обезвреживания гомоцистеина, метилирования ДНК, биосинтеза нуклеотидов, профилактики анемических состояний. Нарушение протекания этих процессов, происходящее на фоне дефицита витамина В12 и других витаминов группы В, способствует канцерогенезу. Показана перспективность использования препаратов витамина В12 в качестве адъювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию.

О ПОТЕНЦИАЛЬНОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ ВИТАМИНА В12

Ключевые слова:

цианкобаламин, гипергомоцистеинемия, тиамин, пиридоксин, фолаты, противоопухолевое действие.

Введение

Среди используемых в неврологии лекарственных средств витамин В12 (цианкобаламин и др.) и другие витамины группы В занимают особое место. Витамин В12 используется, прежде всего, для лечения болевого синдрома и восстановления миелиновых оболочек нервов. У пациентов с гиповитаминозом В12 отмечаются онемение или покалывание конечностей, атаксия, возможно возникновение стойкого парапареза нижних конечностей. Осмотр невролога часто выявляет нарушение чувствительности (болевой, тактильной, вибрационной), повышение сухожильных рефлексов, симптомы Ромберга и Бабинского, признаки периферической полиневропатии и фуникулярного миелоза. При тяжёлой В12-дефицитной анемии могут развиваться психические нарушения – бессонница, депрессия, психозы, галлюцинации, деменция [1].

Дефицит витамина В12 наиболее часто встречается у пациентов в пожилом и старческом возрасте. Дефицит витамина В12 у пожилых людей является проблемой во всем мире и затрагивает не менее 10–15% людей в возрасте старше 60 лет [2]. Атрофический гастрит, в т.ч. возрастной, является основной причиной дефицита В12 вследствие ухудшения всасывания витамина В12 из пищи [3]. Кроме того, гипохлоргидрия при атрофическом гастрите приводит к избыточному росту патогенных бактерий в желудке и тонком кишечнике, что не только приводит к дальнейшему ухудшению всасывания витамина В12, но и к захвату патогенными бактериями витамина В12 для собственных нужд [4].

Последствия дефицита витамина В12 в пожилом возрасте весьма разноплановы. Во-первых, при дефиците кофермента 5-дезоксадеозилкобаламина накапливаются токсичные метилмалоновая и пропионовая кислоты, которые повреждают миелиновые оболочки, нейроны и провоцируют болевой синдром. Во-вторых, недостаток метилкобаламина нарушает синтез нуклеиновых кислот и метилирование ДНК, что приводит к расстройству образования и созревания эритроцитов, нарушению функции транспорта кислорода и, следовательно, к развитию анемического синдрома. В-третьих, нарушения фолатного метаболизма, обезвреживания гомоцистеина, метилирования ДНК, биосинтеза нуклеотидов, возникающие на фоне дефицита витамина В12, способствуют канцерогенезу [1].

Роль гиповитаминоза В12 как фактора канцерогенеза зачастую недооценивается. Между тем опухолевые заболевания (в частности, опухоли желудка и кишечника) сопровождаются дефицитом витамина В12. При этом, с одной стороны, было показано, что некоторые виды опухолей являются своего рода «ловушками» витамина В12, захватывая

витамины из организма пациента и создавая недостаточность витамина В12 в организме. При распаде клеток таких опухолей у пациентов отмечаются кратковременные периоды повышения концентрации витамина В12 в плазме крови. С другой стороны, результаты многочисленных экспериментальных исследований указали на то, что витамин В12 может ингибировать рост опухолевых клеток. Данных о стимулирующем действии витамина В12 на рост опухолей не имеется [5].

Более того, витамины группы В проявляют противоопухолевые эффекты. Например, витамин В12, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота защищают от возникновения плоскоклеточного рака шейки матки [6]. Другой пример – при сниженных уровнях витамина В12 в сыворотке крови у женщин в постменопаузе риск развития рака молочной железы достоверно повышается [7]. Аджьювантная терапия витаминами группы В снижает тяжелые токсические осложнения при проведении химиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого препаратом пеметрексед за счет снижения гипергомоцистемии и уровней метилмалоната в крови [8].

В то же время у врачей может отмечаться своего рода «фобия» к использованию препаратов витамина В12 у пожилых пациентов и в особенности у пациентов с уже имеющимся онкологическим диагнозом. Ядром этой «фобии» являются вольные интерпретации повышенного уровня витамина В12 в сыворотке крови. Нельзя забывать, что повышенные уровни витамина В12 (более 650 пмоль/л) могут возникать вследствие многочисленных причин: распад тканей печени при остром и хроническом гепатите, циррозе печени, эритролейкемии, миелолейкозе, опухоли печени, метастазов печени, хронической почечной недостаточности, повышенных уровней белка-транспортера витамина В12 (транскобаламина) и др. [1].

При этом эпизоды повышения уровня витамина В12 в сыворотке крови могут наблюдаться даже при дефиците витамина В12 в тканях организма (в первую очередь в печени). Поэтому однократные измерения уровней витамина В12 в сыворотке малоинформативны, и только оценка динамики уровней витамина В12 позволяет делать гораздо более обоснованные выводы. Игнорирование многообразия возможных причин, приводящих к повышению уровней витамина В12 в сыворотке крови, как раз и порождает необоснованные опасения вроде «препараты витамина В12 стимулируют развитие опухолей».

Анализ взаимосвязей между обеспеченностью организма витамином В12 и риском опухолевых заболеваний не может быть рассмотрен в отрыве

от фактов, указывающих на важность витамина В12 и др. витаминов группы В в качестве факторов противоопухолевой защиты организма, без учета результатов фундаментальных исследований взаимосвязи дефицита витамина В12 и риска развития опухолевых заболеваний, а также без анализа факторов, «вмешивающихся» в ассоциацию между витамином В12 и риском возникновения опухолевых заболеваний. Все эти направления рассмотрены далее в настоящей статье. Показана перспективность использования препаратов витамина В12 у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Витамины группы В как факторы противоопухолевой защиты организма

Витамин В12 проявляет свои биологические свойства в контексте других витаминов группы В. Прежде всего, следует отметить, что метаболизм фолатов осуществляется при участии витаминов В2, В6, В12 и необходим не только для эпигенетического метилирования геномной ДНК и обезвреживания гомоцистеина, но также для процессов синтеза и репарации ДНК, в особенности синтеза пуринов и пиримидинов. Следовательно, обеспеченность организма этими витаминами существенно влияет на процессы канцерогенеза [9].

Одним из наиболее явных проявлений дефицита витаминов В12, В6 и фолатов является повышение уровней гомоцистеина, который является доказанным фактором риска цереброваскулярной патологии и, кроме того, повышается при опухолевых заболеваниях. Например, средний уровень общего гомоцистеина у пациентов с ларингеальной карциномой (n=25) составил $2,84 \pm 1,62$ мг/л, в контрольной группе (n=80) – $0,99 \pm 0,24$ мг/л ($p < 0,001$) [10].

Восполнение дефицита витаминов группы В у пациентов способствует устранению гипергомоцистемии и снижает риск возникновения опухолевых заболеваний. Уровни рибофлавина и витамина В6 в плазме крови обратно пропорциональны риску развития рака груди у женщин 35–65 лет: повышение уровня этих витаминов в плазме крови снижает риск заболевания до 50% [11]. Анализ баз данных медицинской документации за 1993–1998 гг. (проанализировано 63 257 мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет) показал, что более высокие уровни потребления витамина В6 и холина были связаны со статистически значимым снижением риска развития рака поджелудочной железы (витамин В6: ОР 0,52, 95% ДИ 0,36–0,74, $p=0,001$, холин: ОР 0,67, 95% ДИ 0,48–0,93, $p=0,04$) [12].

Фолаты в количестве 224–454 мкг/сут, особенно в сочетании с витамином В12 (2,6–7,5 мкг/сут)

достоверно снижают риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе [13]. У детей 3–14 лет более высокое потребление фолиевой кислоты ассоциировано с уменьшением риска опухолей мозга (ОП 0,63, 95% ДИ 0,41–0,97) [14]. В метаанализе 47 когортных исследований более высокое потребление фолатов (ОП 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95), витамина D (ОП 0,87, 95% ДИ 0,77–0,99), витамина В6 (ОП 0,88, 95% ДИ 0,79–0,99), витамина В2 (ОП 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97), витамин А (0,87, 95% ДИ 0,75–1,03) и витамина С (ОП 0,92 95% ДИ 0,80–1,06) были ассоциированы с более низким риском колоректального рака [15]. В крупномасштабном исследовании значительной когорты участников (n=492 293) повышенный риск плоскоклеточного рака пищевода был ассоциирован с низким потреблением фолатов (ОП 1,91, 95% ДИ 1,17–3,10), тогда как потребление витаминов В6 и витамина В12 не влияло на риск заболевания [16].

Фундаментальные исследования взаимосвязи дефицита витамина В12 и риска развития опухолевых заболеваний

Витамин В12 является принципиально важным кофактором биосинтеза молекул-источников ме-

тильных групп (например, S-аденозилметионина) для метилирования ДНК и способствует переработке метилфолата в процессе биосинтеза нуклеотидов. Дефицит витамина В12, как известно, индуцирует гипергомоцистеинемию, нарушает процессы биосинтеза и метилирования ДНК. В12-дефицитная диета способствует развитию анемических состояний, нарушает фолатный гомеостаз, приводит к уменьшению геномного метилирования ДНК и увеличению числа ошибочных включений урацила в последовательность ДНК. Все перечисленные механизмы напрямую способствуют канцерогенезу [1, 5, 17].

Реметилирование гомоцистеина в метионин, катализируемое В12-зависимым ферментом метионин синтазой (МС), играет важную роль в метаболизме метильной группы и метионина. Получающийся из гомоцистеина метионин преобразуется в S-аденозилметионин, который и является молекулой-источником метильной группы для реакций метилирования ДНК, РНК, липидов, белков и других молекул [18] (рис. 1).

Ферментативно-активные производные витамина В12, метилкобаламин и 5²-деоксиаденозилкобаламин, значительно увеличивают время выжи-

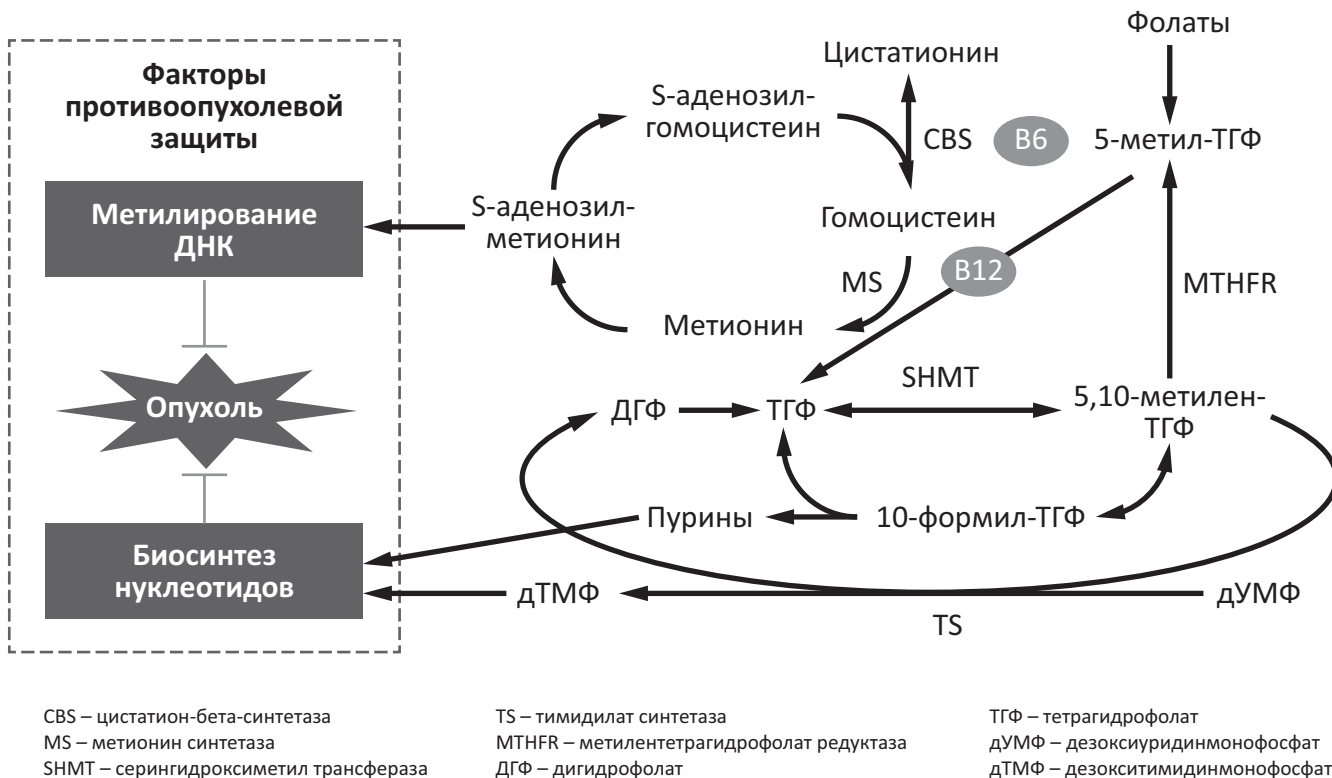


РИСУНОК 1

ВИТАМИН В12 В ФОЛАТНОМ ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12, КОФАКТОРА МЕТИОНИН СИНТАЗЫ, СТИМУЛИРУЕТ ДИСБАЛАНС МЕТИЛФОЛАТА И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЕТИЛИРОВАНИИ ДНК И БИОСИНТЕЗЕ НУКЛЕОТИДОВ.

О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В12

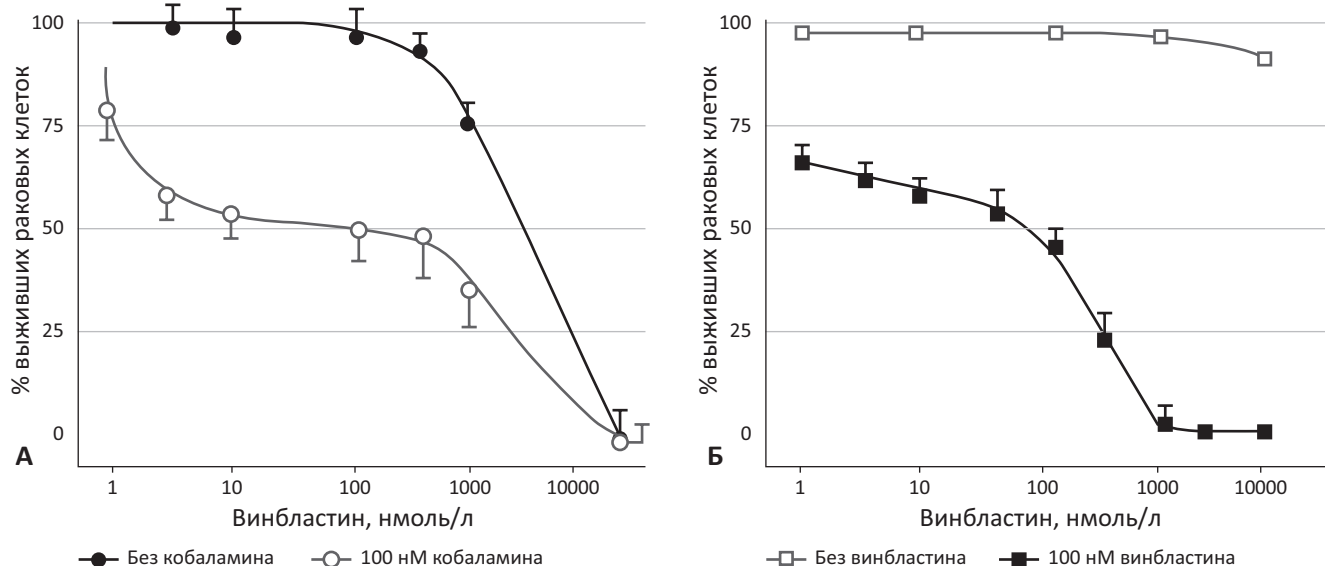


РИСУНОК 2

ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК НЕРG2:

А – винбластин был добавлен на 48 ч в концентрациях от 1 нМ до 30 мкМ к клеткам, предварительно инкубированным со 100 нМ кобаламина в течение 24 ч (светлые кружки) или без добавления кобаламина (темные кружки);

Б – повышение концентрации кобаламина в отсутствии винбластина (светлые квадраты) или в присутствии 100 нМ дозы винбластина (темные квадраты).

вания мышей с внутрибрюшинной имплантацией опухолевых клеток [19]. Витамин В12 в сочетании с тиоловыми антиоксидантами глутатионом и N-ацетилцистеином индуцирует апоптоз клеток лимфоцитарного лейкоза человека. Цитотоксический эффект тормозился ингибиторами каспаз и железо-хелатирующим агентом дефероксамином. Таким образом, апоптоз клеток лимфоцитарного лейкоза человека может быть вызван железо-зависимой дестабилизацией лизосом [20].

Кобаламин потенцирует противоопухолевое действие химиотерапевтического препарата винбластин посредством снижения экспрессии гена MDR-1 в опухолевой линии клеток НерG2. Р-гликопротеин, синтезируемый из гена MDR-1 (ген «множественной лекарственной устойчивости-1»), является одним из основных механизмов защиты клеток опухолей от противораковых препаратов. Добавление кобаламина в клетки привело к увеличению активности метионин синтетазы и к значительному снижению экспрессии гена MDR-1. Иными словами, витамин В12 увеличил чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии винбластином. Кроме того, кобаламин усиливал чувствительность клеток к винбластину и предотвращал метотрексат-индуцированное повышение экспрессии гена MDR-1 [21]. В результате применения

комбинации «винбластин+витамин В12» гибель опухолевых клеток возрастала (рис. 2).

Установлено, что комбинация витаминов В1, В6, В12 (в виде тиамин дисульфида, пиридоксина гидрохлорида и цианкобаламина в составе препарата Нейробион) в дозе 110 мг/кг/сут обладает противоопухолевым эффектом. При субхроническом внутрижелудочном введении животным-опухоленосителям (мыши-гибриды F₁) в течение 3 нед наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста карцинома лёгких Льюис (в среднем, на 10...20%), причем препарат Нейробион не влиял на метастазирование опухолей. Таким образом, результаты данного экспериментального исследования указывают на то, что комбинация витаминов В1, В6, В12 проявляет слабо выраженный, но достоверный противоопухолевый эффект (p=0,0062 по тесту Колмогорова-Смирнова) [22].

Витамин В12 и «вмешивающиеся» факторы, влияющие на риск опухолевых заболеваний: результаты клинических исследований

Как было отмечено выше, повышенные уровни сывороточного кобаламина могут быть признаком тяжелой патологии, сопровождающейся массивной гибелью клеток печени или клеток крови. Например, некоторые заболевания печени

ТАБЛИЦА 1

АССОЦИИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ВИТАМИНА В12 В КРОВИ, УКАЗЫВАЮЩИМИ НА СТЕПЕНЬ ЦИТОЛИЗА КЛЕТОК, И РАЗЛИЧНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕНЫ ПРИ СКРИНИНГОВОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРОВ [23].

ЗАБОЛЕВАНИЯ	200–600 пмоль/л	601–1000 пмоль/л	1000 пмоль/л
АЛКОГОЛИЗМ	1,59 (0,77–3,30)	3,96 (2,02–7,78)	5,74 (2,81–11,75)
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ	1,66 (0,67–4,11)	3,63 (1,57–8,41)	7,76 (3,33–18,08)
РАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1,51 (0,80–2,85)	1,45 (0,74–2,82)	6,45 (3,41–12,19)
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК	1,19 (0,52–2,72)	2,20 (1,01–4,77)	1,30 (0,49–3,47)
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	0,78 (0,36–1,72)	0,95 (0,43–2,09)	1,23 (0,52–2,92)
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1,34 (0,75–2,38)	1,67 (0,93–2,98)	2,49 (1,33–4,66)
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1,06 (0,64–1,78)	1,07 (0,62–1,82)	1,68 (0,94–3,01)
ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1,20 (0,76–1,90)	1,30 (0,81–2,10)	0,74 (0,40–1,36)
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА	0,72 (0,40–1,31)	0,49 (0,25–0,98)	0,81 (0,39–1,66)
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	0,76 (0,42–1,37)	1,28 (0,73–2,25)	1,69 (0,91–3,13)
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ	0,91 (0,58–1,45)	1,35 (0,85–2,15)	0,95 (0,54–1,68)

(острый гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, метастатические заболевания печени) сопровождаются периодами нарастания концентрации кобаламина в сыворотке крови пациентов. Это явление обусловлено потерями кобаламина при цитолизе гепатоцитов или снижением клиренса кобаламина при дисфункции печени, нарушении желчевыведения, при дисфункции почек. Гематологические расстройства (хронический миелогенный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, полицитемия, гиперэозинофильный синдром) также ассоциированы с повышенными уровнями кобаламина [5].

В частности, скрининговое исследование пациентов многопрофильных стационаров (n=818) показало, что аномально высокие уровни кобаламина в сыворотке достоверно ассоциированы с рядом диагнозов. В исследование вошли пациенты старше 18 лет с низкими (<200 пмоль/л, n=200), нормальными (200–600 пмоль/л, n=202) высокими (601–1000 пмоль/л, n=217) и очень высокими (>1000 пмоль/л, n=199) уровнями кобаламина в крови. Для сахарного диабета 2-го типа установлен небольшой защитный эффект более высоких уровней В12 в сыворотке крови. С очень высокими уровнями В12 в сыворотке крови были ассоциированы алкоголизм (ОР 5,74, 95% ДИ 2,76–11,96), заболевания печени (ОР 8,53, 95% ДИ 3,59–20,23) и опухолевые заболевания (ОР 5,48, 95% ДИ 2,85–10,55) [23] (табл. 1).

Группа пациентов с опухолевыми заболеваниями была подразделена на три подгруппы, соответ-

ствующие миелоидным, лимфатическим и солидным (твердым) опухолям. Для этих трех подтипов опухолей была отмечена более частая встречаемость очень высоких уровней витамина В12 (более 1000 пмоль/л), что указывало на активное протекание цитолиза клеток опухолей и высвобождение витамина В12 в кровь [23].

В ряде исследований, проведенных в Дании, было подтверждено наличие повышенных уровней витамина В12 в крови у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Например, в когорту, включающую данные медицинских реестров (1998–2014), входила информация о 25 017 пациентах с опухолевыми диагнозами и с уровнями В12, измеренными за 1 год до установления диагноза. Вероятность выживания была ниже среди пациентов с повышенным уровнем В12 (200–600 пмоль/л: 69%, 601–800 пмоль/л: 50%, >800 пмоль/л: 36%, контроль – 72%) [24]. При метаанализе данных для пациентов из 6 когорт (суммарно, 6 875 случаев рака простаты и 8 104 участника в контрольной группе) было показано, что более высокие концентрации фолатов и витамина В12 в сыворотке крови ассоциированы с небольшим увеличением риска рака простаты: фолаты – на 13% (95% ДИ 2–26%, p=0,018), витамин В12 – на 12% (95% ДИ 1–25%, p=0,017) [25] (рис. 3).

Однако само по себе установление статистически достоверной ассоциации между повышенными уровнями витамина В12 в сыворотке/плазме крови и наличием у пациентов опухолевых заболеваний не позволяет сделать никаких практически

О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В12

важных выводов. Это обусловлено тем, что при установлении такого рода «однобоких» ассоциаций исследователи зачастую пренебрегают другими факторами. Например, несмотря на достаточно большой суммарный размер датской когорты (более 14 900 участников) в метаанализе [25], данную работу отличают многочисленные грубые ошибки в анализе данных. Из наиболее вопиющих ошибок следует отметить, во-первых, практически полное отсутствие анализа подгрупп пациентов и, во-вторых, отсутствие адекватного анализа взаимозависимости между другими факторами, имеющимися в наличии у пациентов (в частности, наличие диеты и употребления алкоголя) и риском развития рака.

Важно отметить, что в тексте статьи [25] не встречается даже упоминания о диетических факторах вообще, не говоря о более детальных факторах риска опухолей (таких, как употребление красного мяса и копченостей). В то же время, потребление красного мяса является весьма важным фактором, обеспечивающим взаимосвязь риска опухолевых заболеваний и обеспеченности организма витамином В12.

Как известно, мясо является не только важным источником белка и железа, но и источником витамина В12. С другой стороны, высокий уровень потребления красного и переработанного мяса ассоциирован с повышенным риском развития диабета 2-го типа, опухолей (в частности, ободочной/прямой кишки, простаты и др.) и смертности. Здоровыми альтернативами мясу

являются рыба, орехи, овощи и фрукты, бобовые [1, 26].

Поскольку при проведении метаанализа [25] не были проведены адекватный анализ подгрупп и анализ эффектов диетических факторов, то установление ассоциации между риском рака простаты и более высокой концентрацией витамина В12 в плазме крови может иметь весьма тривиальный характер. А именно, более высокое потребление красного мяса (которое, подчеркнём, является доказанным фактором риска опухолей простаты) приводит одновременно и к повышению риска заболевания, и к повышению уровней витамина В12 в крови.

Учет диетарного потребления мяса может приводить к «исчезновению» ассоциации между повышенными уровнями витамина В12 и раковыми заболеваниями. Например, более высокое диетарное потребление фолиевой кислоты и/или витамина В6 ассоциировано с более низким риском рака носоглотки (фолаты ОР 0,66, 95% ДИ 0,48–0,91, $p < 0,001$, витамин В6: ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–1,00, $p < 0,001$), в то время как для витамина В12 не было установлено значимых ассоциаций [27]. В данном исследовании диетарное потребление мяса было принято во внимание: по сравнению с контрольной группой пациенты с установленным диагнозом потребляли большее количество мяса (рак носоглотки – 240 г/сут, 95% ДИ 27–802 г/сут, контроль – 216 г/сут, 95% ДИ 14–583, $p < 0,001$) на фоне более низкого потребления свежих овощей и фруктов.

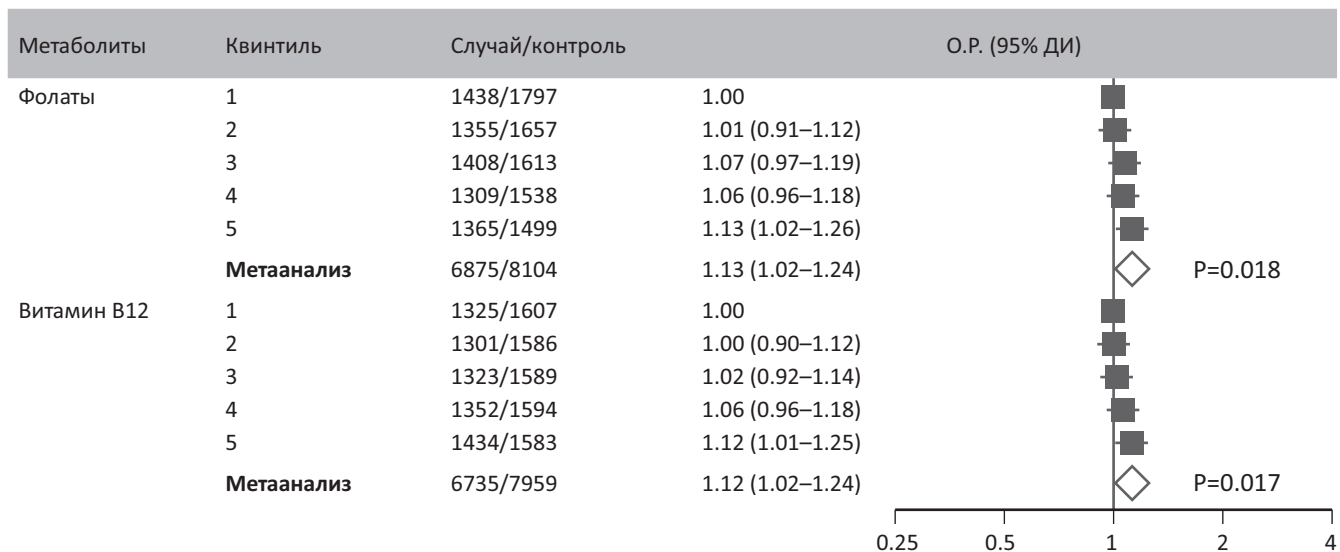


РИСУНОК 3
ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ И 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВЗАИМОСВЯЗИ РАКА ПРОСТАТЫ И УРОВНЕЙ ФОЛАТОВ И ВИТАМИНА В12 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ.

Потребление красного мяса также было учтено в метаанализе 5 наблюдательных исследований, в котором суммарно были проанализированы данные 133 995 пациентов, в т.ч. 2 441 случай рака почки. С поправкой на потребление мяса, сравнение подгруппы пациентов с более высокими уровнями витамина В12 в сыворотке крови с подгруппой с самыми низкими уровнями риск развития рака был ниже на 28% (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–1,00, $p=0,048$). Заметим, что более высокие уровни в сыворотке витамина В6 (ОР 0,83, 95% ДИ 0,77–0,89, $p<0,001$) и витамина В2 (увеличение на каждые 5 нмоль/л связано с 6%-ым снижением риска, ОР 0,94, 95% ДИ 0,89–1,00, $p=0,045$) также способствуют снижению риска рака почки [28].

Помимо потребления красного мяса, существуют и другие факторы, которые также могут «вмешиваться» в ассоциацию между витамином В12 и риском опухолевых заболеваний. Например, сравнение группы пациенток с подтвержденным

раком молочной железы ($n=2\ 491$) с контрольной группой ($n=2\ 521$) показало, что у женщин, потребляющих алкоголь выше среднего уровня, наблюдаются более высокие уровни витамина В12 и больший риск заболевания (ОР 1,26; 95% ДИ 1,00–1,58; $p=0,05$). Данная ассоциация вполне очевидна: под воздействием алкоголя происходит частичная гибель гепатоцитов (что приводит к повышению уровней витамина В12 в сыворотке) и одновременно повышается риск рака молочной железы (вследствие токсических примесей в составе алкогольных продуктов и канцерогенного действия метаболитов этанола). Ассоциация между уровнями В12 и повышением риска заболевания также отмечена у участниц с пониженными уровнями фолатов в плазме крови (ОР 1,29; 95% ДИ 1,02–1,62, $p=0,03$) [29].

Различия между дизайном исследований (проспективные или рандомизированные исследования), включенных в метаанализ, могут являться существенным фактором, влияющим

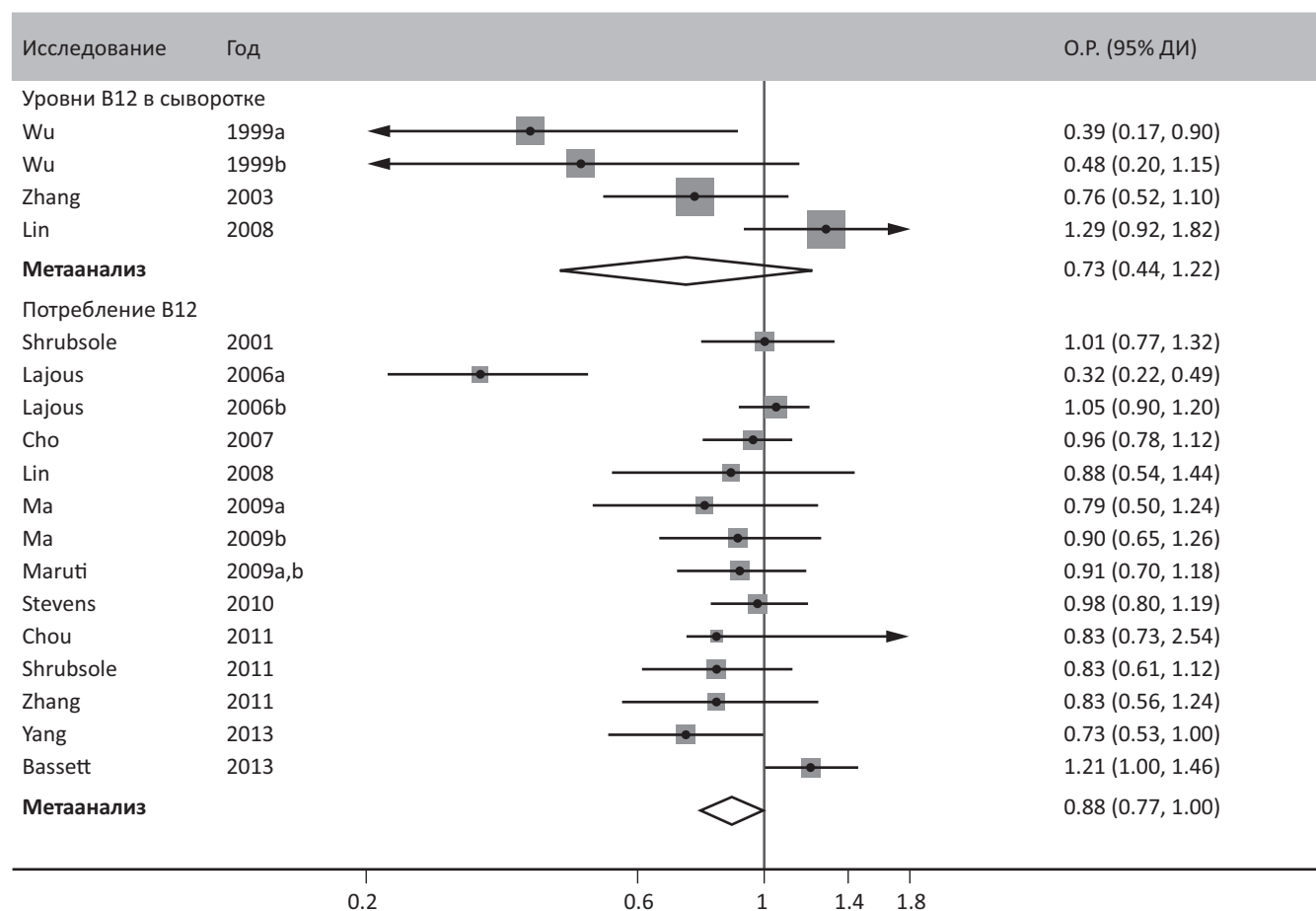


РИСУНОК 4

РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СНИЖАЕТСЯ ПРИ БОЛЕЕ ВЫСОКИХ УРОВНЯХ ВИТАМИНА В12 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПРИ БОЛЕЕ ВЫСОКОМ ПОТРЕБЛЕНИИ ВИТАМИНА В12.

О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина B12

на достоверность ассоциаций между уровнем витамина B12 в крови и риском опухолевых заболеваний. Например, метаанализ эпидемиологических исследований показал, что более высокие уровни витамина B12 в сыворотке не были ассоциированы с риском рака молочной железы (ОР 0,73, ДИ 0,44–1,22, p=0,23). В то же время значимое снижение риска при более высоких уровнях витамина B12 в сыворотке было установлено для исследований типа «случай–контроль» (ОР 0,74, 95% ДИ 0,56–0,98, p=0,04), но не для проспективных исследований. Метаанализ также подтвердил, что более высокие уровни пиридоксаль-5'-фосфата (активная форма витамина B6) в сыворотке достоверно ассоциированы со сниженным риском рака молочной железы [30] (рис. 4).

В целом результаты клинико-эпидемиологических исследований и метаанализов не позволяют сделать вывод об «онкогенности» витамина B12 и других витаминов группы В. Более того, канцерогенез может быть ассоциирован с недостаточной обеспеченностью тканей организма витаминами B6 и B12. Например, метаанализ 17 исследований (n=10 601) указал на дозозависимую ассоциацию между диетарным потреблением витамина B12 и риском развития колоректального рака: прирост ежедневного потребления витамина B12 каждые 4,5 мкг/сут соответствовал снижению риска заболевания на 4% (ОР 0,96, 95% ДИ 0,93–1,00, p<0,001) [31] (рис. 5, 6).

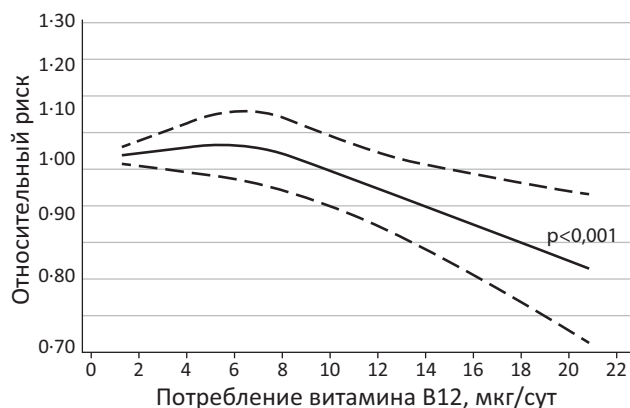


РИСУНОК 5
ДОЗАЗАВИСИМАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ СУТОЧНЫМ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ВИТАМИНА B12 И РИСКОМ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.

СПЛОШНАЯ ЛИНИЯ – ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК, ПУНКТИРНАЯ – ГРАНИЦ 95% ДИ.

Об использовании препаратов витамина B12 у пациентов с опухолевыми заболеваниями

Витамин B12 и фолаты применяются для компенсации глубоких дефицитов этих микронутриентов у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Например, дефицит витамина B12 и гипергомоцистеинемия характерны для пациентов после хирургического удаления рака желудка. Установлено, что степень резекции желудка является незави-

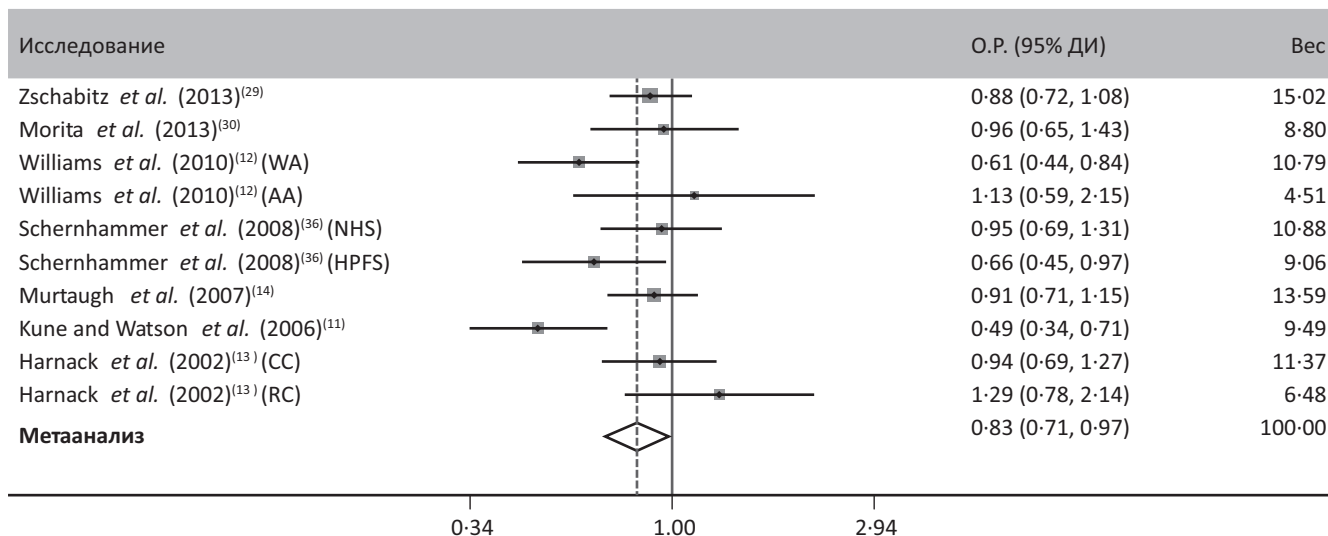


РИСУНОК 6
МЕТААНАЛИЗ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА УКАЗАЛ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БОЛЕЕ ВЫСОКОМ ПОТРЕБЛЕНИИ ВИТАМИНА B12 (>8 мкг/сут). ОР и 95% ДИ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ЧЕРНОЙ ТОЧКОЙ И ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ ЛИНИЕЙ СООТВЕТСТВЕННО; ПЛОЩАДЬ СЕРОГО КВАДРАТА ПРОПОРЦИОНАЛЬНА ВЕСУ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕТААНАЛИЗЕ.

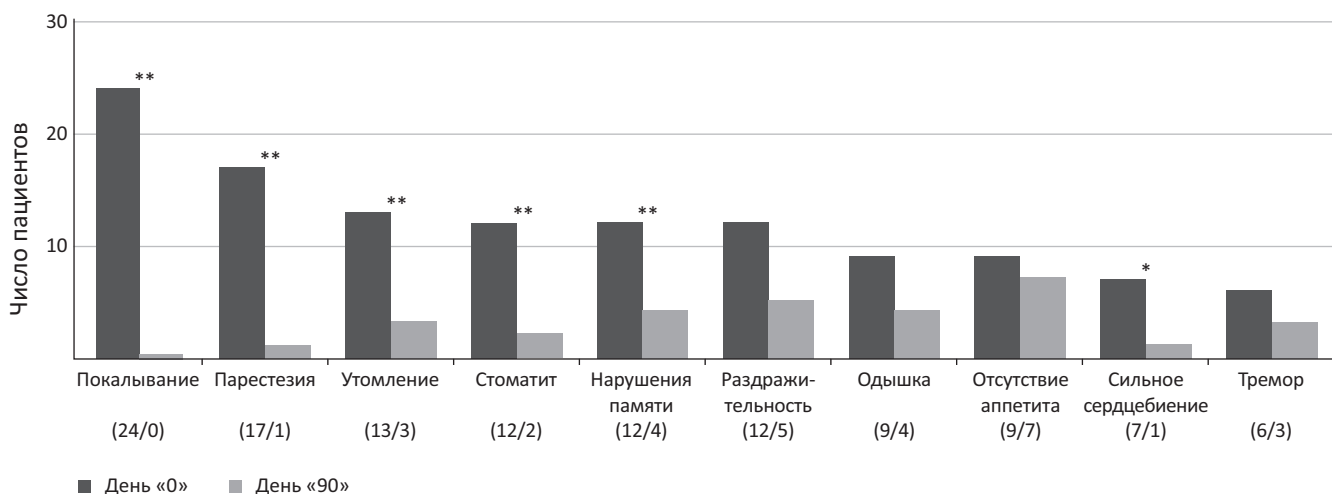


РИСУНОК 7

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ДО И ПОСЛЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА ВИТАМИНА В12.

ЧИСЛА В СКОБКАХ УКАЗЫВАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ИСПЫТАЛИ СИМПТОМ

ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ. «*», $p < 0,05$ ПО ТЕСТУ МАКНАМАРА; «**», $p < 0,01$.

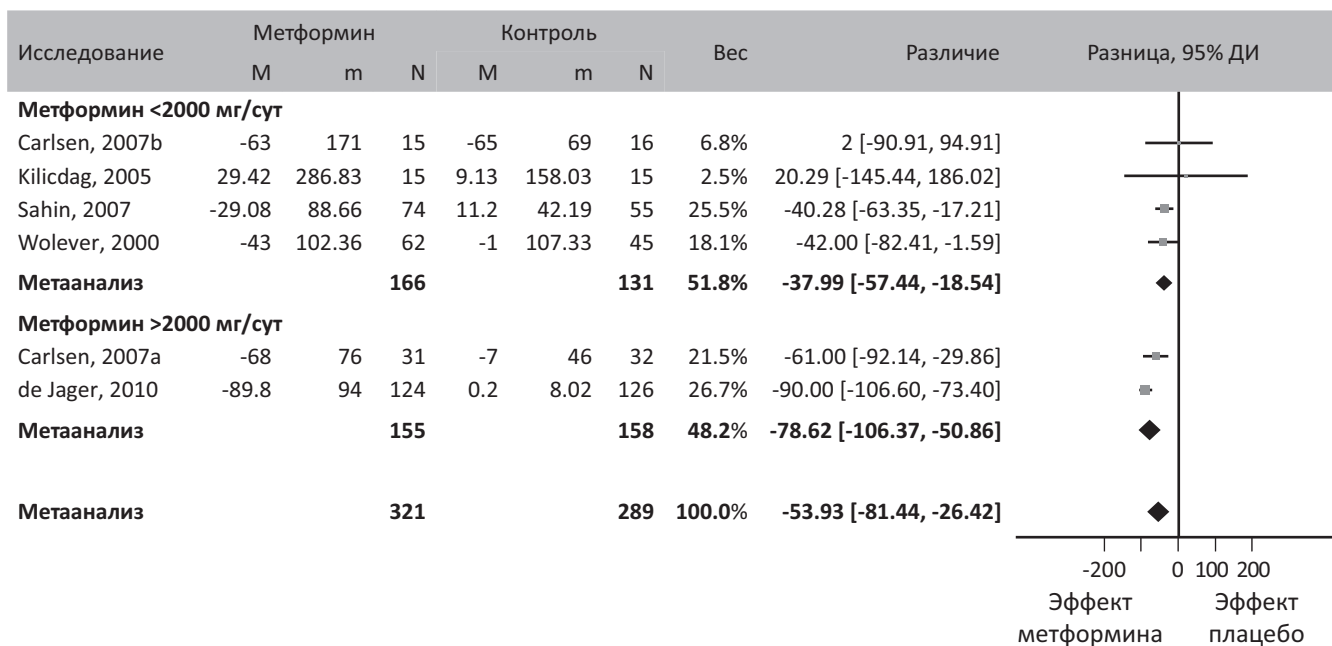


РИСУНОК 8

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ВИТАМИНА В12.

симым фактором риска дефицита витамина В12. В то время как уровни сывороточного В12 у пациентов были значительно ниже (221 ± 126 пг/мл), чем у здоровых (309 ± 174 пг/мл, $p = 0,002$), уровни гомоцистеина были значительно выше у пациентов с карциномой желудка (14 ± 7 мкмоль/л, контроль – $12,5 \pm 6,1$ мкмоль/л, $p = 0,016$) [32]. В группе 645 пациентов, перенесших дистальную субтотальную резекцию желудка (ДР, $N = 469$) или тотальную га-

строэктомию (ТГ, $n = 176$) дефицит витамина В12 установлен у 100% для ТГ и у 16% для ДР через 4 года после операции ($p < 0,001$). Таким образом, дефицит витамина В12 является неизбежным метаболическим осложнением гастроэктомии.

Глубокий дефицит витамина В12, который присутствует в пациентов после тотальной гастроэктомии в связи с опухолевыми заболевани-

ON THE ANTITUMOR POTENTIAL
OF VITAMIN B12

O.A. Gromova¹,
L.V. Stakhovskaya³,
I.Yu. Torshin²,
M.V. Filimonova⁴,
E.A. Kovrazhkina³

¹Ivanovo State Medical Academy
of the Ministry of Health of Russia

²Moscow Institute of Physics
and Technology (State University)"
(MIPT)

³NII ZVPil RNIMU him. N.I. Pirogova

⁴National Medical Research
Radiological Center of the Ministry
of Health of the Russian Federation

In neurology, vitamin B12 is used to treat pain syndrome and restore myelin sheath of the neurons. Vitamin B12 is essential for folate metabolism and is important for neutralizing homocysteine, DNA methylation, biosynthesis of nucleotides and prevention of anemic conditions. Violation of the course of these processes, taking place against a background of deficiency of vitamin B12 and other B vitamins, contributes to carcinogenesis. The results of clinical studies show that the relationship between vitamin B12 and the risk of tumor diseases is mediated by such factors as the consumption of red meat, alcohol and deficiencies of B vitamins (primarily folates). The prospects of using vitamin B12 preparations as adjuvant therapy in patients with tumorous diseases undergoing chemotherapy are shown herewith.

Keywords:

cyanocobalamin, hyperhomocysteinemia, thiamine, pyridoxine, folate, antitumor effect.

Contact:

Gromova Olga A.;
unesco.gromova@gmail.com

ями желудка, сопровождается соответствующими неврологическими симптомами. Пациенты с дефицитом витамина B12 (<200 пг/мл, n=30) получали перорально витамин B12 (1500 мкг/сут) в течение 3-х мес. До начала лечения у 29 пациентов отмечены неврологические симптомы, характерные для гиповитаминоза B12. После курсового приема витамином B12, 28 из 29 пациентов испытали облегчение симптомов, а у 16 пациентов симптомы полностью регрессировали [33] (рис. 7).

У пациентов, страдающих раком прямой кишки (n=37), проводилось лечение пеметрекседом (500 мг/сут) за 3 нед до операции, что существенно снижало уровни фолатов и B12 в биоптатах опухолевой ткани и в прилегающей слизистой оболочке. Адьювантная терапия фолиевой кислотой и витамином B12 per os не приводила к каким-либо нежелательным эффектам и позволяла компенсировать развивающиеся у пациентов глубокие дефициты витамина B12 и фолатов [34].

Таким образом, препараты витамина B12 могут быть весьма эффективны и безопасны для компенсации дефицита витамина B12, в частности, после резекции желудка. Заметим, что мальабсорбция витамина B12 также происходит после тазового облучения при гинекологических опухолях (как следствие возникающей при этом энтеропатии) [35].

Фолиевая кислота и витамин B12 играют решающую роль в снижении риска тяжелых форм интраэпителиальной неоплазии шейки матки, вызываемой папилломавирусом человека. При исследовании HPV16-положительных женщин (n=315) участницы с более высокими уровнями витамина B12 в плазме крови характеризовались снижением риска рака шейки матки 2-ой, 3-ей, 4-ой стадий заболевания на 60% (p=0,02) [36].

У пациентов с опухолевыми заболеваниями и гиперинсулинемией часто используется метформин. Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований показал, что метформин (особенно в дозах свыше 2000 мг/сут) вызывает недостаточность витамина B12 [37] (рис. 8), которая также должна компенсироваться препаратами витамина B12.

Заключение

Витамин B12 принципиально необходим для фолатного метаболизма, обезвреживания гомоцистеина, метилирования ДНК, биосинтеза нуклеотидов и профилактики анемических состояний. Нарушение протекания этих процессов, происходящее на фоне дефицита витамина B12 и др. витаминов группы В, способствует канцерогенезу. Результаты клинических исследований показывают, что взаимосвязь между уровнем витамина B12 в организме и риском опухолевых заболеваний опосредуется такими факторами, как потребление красного мяса, алкоголя и дефицитом других витаминов группы В (прежде всего, фолатов). Показана перспективность использования препаратов витамина B12 у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящими химиотерапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, микро- и макроэлементы. М., ГэотарМед, 2008, 956 с.
2. Baik H.W., Russell R.M. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19: 357–377.
3. King C.E., Leibach J., Toskes P.P. Clinically significant vitamin B12 deficiency secondary to malabsorption of protein-bound vitamin B12. *Dig Dis Sci.* 1979; 24(5): 397–402.
4. Suter P.M., Golner B.B., Goldin B.R., et al. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology.* 1991; 101(4): 1039–1045.
5. Volkov I. The master key effect of vitamin B12 in treatment of malignancy – a potential therapy? *Med Hypotheses.* 2008; 70(2): 324–8 Epub 2007 Jul.
6. Hernandez B.Y., McDuffie K., Wilkens LR, et al. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12. *Cancer Causes Control.* 2003; 14(9): 859–870.
7. Wu K., Helzlsouer K.J., Comstock G.W., et al. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(3): 209–217.
8. Nakagawa K., Kudoh S., Matsui K., et al. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B12 in Japanese patients with solid tumours. *Br J Cancer.* 2006; 95(6): 677–82 Epub 2006 Au.
9. Gruber B.M. B-Group Vitamins: Chemoprevention? *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(3): 561–8 doi.
10. Nacci A., Dallan I., Bruschini L., et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 134(12): 1328–33 doi.
11. Agnoli C., Grioni S., Krogh V., et al. Plasma Riboflavin and Vitamin B-6, but Not Homocysteine, Folate, or Vitamin B-12, Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Varese Cohort. *J Nutr.* 2016; 146(6): 1227–34 doi.
12. Huang J.Y., Butler L.M., Wang R., et al. Dietary Intake of One-Carbon Metabolism-Related Nutrients and Pancreatic Cancer Risk: The Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(2): 417–24 doi.
13. Lajous M., Lazcano-Ponce E., Hernandez-Avila M., et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(3): 443–448.
14. Greenop K.R., Miller M., Bailey H.D., et al. Childhood folate, B6, B12, and food group intake and the risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2015; 26(6): 871–9 doi.
15. Liu Y., Yu Q., Zhu Z., et al. Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med Oncol.* 2015; 32(1): 434 doi.
16. Xiao Q., Freedman N.D., Ren J., et al. Intakes of folate, methionine, vitamin B6, and vitamin B12 with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer.* 2014; 110(5): 1328–33 doi.
17. Friso S., Choi S.W. The potential cocarcinogenic effect of vitamin B12 deficiency. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43(10): 1158–1163.
18. Choi S.W., Mason J.B. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr.* 2000; 130(2): 129–132.
19. Tsao C.S., Myashita K. Influence of cobalamin on the survival of mice bearing ascites tumor. *Pathobiology.* 1993; 61(2): 104–108.
20. Solovyeva M.E., Faskhutdinova A.A., Solovyev V.V., Akatov V.S. Thiol antioxidants in combination with vitamin B12 induce apoptotic death of human lymphocytic leukemia cells by destabilization of lysosomes with the involvement of iron ions. *Bull Exp Biol Med.* 2013; 154(4): 449–452.
21. Marguerite V., Beri-Dexheimer M., Ortiou S., et al. Cobalamin potentiates vinblastine cytotoxicity through down-regulation of *mdr-1* gene expression in HepG2 cells. *Cell Physiol Biochem.* 2007; 20(6): 967–976.
22. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю. и др. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В1, В6 и В12. *Неврология, психиатрия, психосоматика*, № 2, 2017, 53–58.
23. Arendt J.F., Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45979 doi.
24. Arendt J.F., Farkas D.K., Pedersen L., et al. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 158–65 doi.
25. Price A.J., Travis R.C., Appleby P.N., et al. Circulating Folate and Vitamin B12 and Risk of Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of Individual Participant Data from Six Cohorts Including 6875 Cases and 8104 Controls. *Eur Urol.* 2016; 70(6): 941–951 doi.
26. Ekmekcioglu C., Wallner P., Kundi M., et al. Red meat, diseases and healthy alternatives: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; Crit Rev F:0.
27. Zeng F.F., Liu Y.T., Lin X.L., et al. Folate, vitamin B6, vitamin B12 and methionine intakes and risk for nasopharyngeal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(2): 417–24 doi.

О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В12

- ryngeal carcinoma in Chinese adults: a matched case-control study. *Br J Nutr.* 2016; 115(1): 121–8 doi.
28. Mao B., Li Y., Zhang Z., et al. One-Carbon Metabolic Factors and Risk of Renal Cell Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0141762 doi.
29. Matejčić M., de Batlle J., Ricci C., et al. Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast cancer risk: Report from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2016; *Int J Canc:* 101002/ijc30536.
30. Wu W., Kang S., Zhang D. Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013; 109(7): 1926–44 doi.
31. Sun N.H., Huang X.Z., Wang S.B., et al. A dose-response meta-analysis reveals an association between vitamin B12 and colorectal cancer risk. *Public Health Nutr.* 2016; 19(8): 1446–56 doi.
32. Bilici A., Sonkaya A., Ercan S., et al. The changing of serum vitamin B12 and homocysteine levels after gastrectomy in patients with gastric cancer: do they associate with clinicopathological factors? *Tumour Biol.* 2015; 36(2): 823–8 doi.
33. Kim H.I., Hyung W.J., Song K.J., et al. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(13): 3711–7 doi.
34. Stoffregen C.C., Odin E.A., Carlsson G.U., et al. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B12 supplementation. *Anticancer Drugs.* 2016; 27(5): 439–46 doi.
35. Snijders-Keilholz A., Griffioen G., Davelaar J., et al. Vitamin B12 malabsorption after irradiation for gynaecological tumours. *Anticancer Res.* 1993; 13(5C): 1877–1881.
36. Piyathilake C.J., Macaluso M., Chambers M.M., et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation-associated risk of developing higher grades of CIN. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014; 7(11): 1128–37 doi.
37. Liu Q., Li S., Quan H., Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100379 doi.

Л.А. Медведева,
О.И. Загорулько,
Г.Е. Шевцова

ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии имени
академика Б.В. Петровского»
РАН, Москва, Россия

Контакты:
Медведева Людмила
Анатольевна;
ludmila.medvedeva@gmail.com

Методы рефлекторного обезболивания используются в клинической практике на протяжении столетий. Однако невозможность создания плацебо-модели акупунктуры обуславливает низкий уровень доказательности данных способов лечения. В статье представлен обзор международных исследований по применению методов рефлексотерапии при боли. Отдельно рассматриваются проблемы формирования доказательной базы исследований при хронической боли.

РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ключевые слова:

боль, хроническая боль, лечение боли, рефлексотерапия, иглорефлексотерапия, рефлекторное обезбоживание.

Доказательная медицина (Evidence Based Medicine) – это понятие, широко используемое в современной клинической практике для аргументации выбора метода диагностики и лечения. В медицинскую литературу термин введен в 1992 г. канадскими учеными во главе с G. Guyatt для обозначения практики, основанной на данных хорошо спланированных клинических исследований [14]. Более чем за 20-летний период своего существования понятие доказательности в медицине определяет не только клиническую целесообразность, но и экономическую эффективность. На сегодняшний день доказательная клиническая практика является базисом для принятия решения в выборе эффективного, безопасного и современного метода диагностики и лечения. Созданы постоянно пополняемые базы данных систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), а также метаанализов, которые систематизируют и обобщают результаты и используются как актуальный источник информации для принятия клинических решений, планирования исследований и разработки клинических рекомендаций во всех направлениях медицины, в т.ч. и в области болевых синдромов[3].

На сегодняшний день основным методом лечения болевых синдромов для большинства специалистов остается применение фармакотерапии. Спектр лекарственных средств, которые могут использоваться с целью обезбоживания при хронической боли, неуклонно увеличивается. Но необходимость длительного их применения, а в большинстве случаев, и потребность в одновременном использовании нескольких препаратов, закономерно сопряжена с возникновением побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Интервенционные методы лечения хронической боли, находящие все более широкое применение в медицине боли, тоже имеют ряд ограничений, несут в себе определенные риски и должны использоваться только при недостаточной эффективности консервативной терапии. В этой связи закономерным является изучение возможностей немедикаментозных методов воздействия в комплексной патогенетической терапии хронической боли.

Рефлексотерапия является одним из наиболее широко востребованных направлений немедикаментозного лечения, профилактики обострений и прогрессирования хронических заболеваний и используется во многих клинических дисциплинах. Основой такой популярности является формирование при применении методов рефлекторных воздействий комплекса саногенетических реакций организма, обеспечивающих увеличение его функциональных резервов, восстановление нарушенных механизмов регуляции отдельных органов, функциональных систем и организма в целом к неблагоприятному воздействию повреждающих факторов.

В последние годы периодические профессиональные медицинские издания широко обсуждают возможности применения методов рефлекторного обезболевания при хронической боли. Однако доказательная база эффективности рефлексотерапии боли до сегодняшнего дня недостаточно сформирована, а порой и противоречива ввиду невозможности воспроизведения адекватной контрольной группы акупунктурного воздействия, регламентации глубины и способа постановки игл, различий в методологиях количества и частоты проведения сеансов в клинической практике. И если в случаях медикаментозной терапии и инструментальных воздействий, их можно измерять и имитировать, создавая группы контроля и сравнивая аналогичные методики между собой, то методы классической иглорефлексотерапии исключают такую возможность.

В 2011 г. С.А. Smith и соавт. проанализировали возможные причины неоднородности клинических исследований с применением методов рефлексотерапии в клинической практике. Они указали на наличие более чем 20 факторов (диаметр и длина игл, количество, глубина и способ их постановки, длительность процедуры, число и локализация точек воздействия, периодичность и число сеансов, культурологические аспекты и особенности национальных школ рефлексотерапии, методы оценки и др.), которые могут значимо влиять не только на эффективность проводимого лечения, но и на дальнейший анализ полученных результатов [33]. Кроме того, говоря о рефлекторном обезболевании, нельзя забывать, что боль, и особенно хроническая, сама по себе очень сложный патофизиологический феномен, не имеющий объективных критериев измерения [28].

Тем не менее широкое использование методов рефлекторных воздействий на протяжении столетий в клинической практике, ежегодное увеличение числа публикуемых РКИ, систематических обзоров

и метаанализов свидетельствуют в пользу не только жизнеспособности методов рефлекторного обезболевания, но и их клинической эффективности.

Высокую степень надежности имеет систематический обзор 31 РКИ, опубликованных с 1966 по 2007 г. в базах данных Medline, CINAHL, Cochrane Central Register и Scopus с периодом наблюдения не менее 4 недель, включивший 3 916 пациентов старше 18 лет с хронической головной болью. Из них 17 исследований объединяли пациентов с мигренью, 10 – с головной болью напряжения и 4 – со смешанным типом головной боли (мигрень и головная боль напряжения). Эффективность акупунктурного воздействия сравнивали с имитацией акупунктуры, медикаментозным и физиотерапевтическим лечением. Авторы подчеркивают, что рефлексотерапия превосходит плацебо-эффект и эффективнее медикаментозной терапии при мигрени и головной боли напряжения. Отмечено также уменьшение интенсивности и частоты болевых эпизодов, а также улучшение качества жизни, оцениваемое по вопроснику SF-36 в течение года наблюдения, особенно у пациентов с головной болью напряжения. Побочные эффекты были незначительными и проявлялись в виде кровоподтеков и парестезий в области постановки игл, а в одном случае терапия спровоцировала приступ мигрени. При медикаментозной терапии головной боли, напротив, частота побочных эффектов была выше, чем при рефлексотерапии. Подчеркивается необходимость дальнейшего анализа эффективности рефлексотерапии при различных типах головной боли, особенно в группах одной модальности по технике постановки игл, частоте и длительности сеансов, а также стандартизации и унификации используемых методов оценки проводимого лечения [38].

В библиотеке Cochrane представлен систематический обзор эффективности профилактического лечения мигрени методом иглорефлексотерапии, выполненный коллективом европейских и американских авторов. Опубликованные до 2008 г. 22 РКИ с 4 419 участниками, со сроком наблюдения после рандомизации не менее 8 недель, были отобраны из баз данных Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Complementary Medicine. Анализировали интенсивность головной боли, длительность отдельных болевых пароксизмов, их частоту, а также количество употребляемых анальгетиков для купирования отдельных эпизодов головной боли. Доказана одинаковая эффективность рефлексотерапии в качестве профилактического лечения в сравнении с применяе-

мыми антиконвульсантами и антидепрессантами, и сделан вывод о целесообразности ее использования как эффективного метода профилактики приступов у пациентов с мигренью [19]. Продолжая изучение данного вопроса в последующие годы, тот же авторский коллектив, добавив в анализ еще 12 РКИ, подтвердил эффективность рефлексотерапии для лечения мигрени и опубликовал подробные результаты систематического обзора в декабре 2015 года. Сделан вывод о целесообразности применения иглорефлексотерапии, как для купирования отдельных приступов мигрени, так и в качестве профилактического лечения, а также о меньшем количестве побочных эффектов рефлексотерапии, по сравнению с медикаментозной терапией [20].

В 1998 г. Национальный институт здоровья (National Institute of Health) США пришел к консенсусу в отношении использования акупунктуры в качестве альтернативного метода лечения головной боли [29].

В 2010 г. в Европейском журнале неврологии (European Journal of Neurology) был опубликован доклад экспертов Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS), разработавших руководство по лечению пациентов с головной болью напряжения, в котором указывается необходимость применения немедикаментозной терапии во всех случаях лечения головной боли. В работе подчеркивается более высокая эффективность применения рефлексотерапии по сравнению с физиотерапевтическим лечением, методиками релаксации, массажем или их комбинацией. Рекомендуется использовать рефлексотерапию для ведения пациентов с частыми эпизодами головной боли и продолжить дальнейшее изучение возможностей рефлекторного обезболевания при различных типах головной боли [7].

Метаанализ, проведенный в 2013 г. группой исследователей из Великобритании, США и Германии, демонстрирует неоднозначные результаты эффективности акупунктуры для лечения хронической боли. В анализ были включены 29 РКИ (n=17 922), изучались возможное влияние стиля постановки игл, рецептура точек, количество используемых игл для одной процедуры, частота, продолжительность и количество сеансов воздействия, опыт специалиста, дополнительное использование электростимуляции игл и их прогревание. Было выявлено, что стиль постановки игл, локализация точек, применение электростимуляции и прогревания, опыт специалиста, частота и продолжительность сеансов не оказывали существенного влияния на регресс болевых ощущений. В то же время количество игл, используемых для одной процедуры, и число проведенных сеансов имели прямую

корреляционную связь с эффективностью проводимого обезболевания [23]. Спустя год, в 2014 г., этот же исследовательский коллектив публикует результаты метаанализа 29 РКИ (n=19 827), в котором оценивалась эффективность классической акупунктуры и «имитационной» (проникающей и непроникающей) акупунктуры. Авторы пришли к выводу, что «истинная» акупунктура достоверно и значительно превосходит её имитацию и медикаментозную терапию по эффективности. С другой стороны, авторы делают вывод о том, что «проникающая плацебо-акупунктура» сама по себе оказывает значимое физиологическое действие, стимулируя антиноцицептивную систему, вследствие чего рекомендуется отказаться от подобного вида плацебо-вмешательств в дальнейших исследованиях [24].

Изучая возможности методов традиционной восточной медицины для лечения боли в спине L. Liu и соавт. в 2015 г. выполнили систематический обзор 75 РКИ с участием 11 077 пациентов. Обзор демонстрирует более значимый клинический эффект иглорефлексотерапии для лечения хронической боли в шее и пояснице по сравнению с плацебо и группами, где использовались нестероидные противовоспалительные препараты. Отмечено отсутствие нежелательных явлений рефлекторных воздействий. Отдельные клинические исследования демонстрируют эффективность прижиганий и кровопусканий в ближайшем периоде после их применения у пациентов с болью в спине, но систематизировать эти данные не представляется возможным ввиду неоднородности протоколов исследований [22]. Двумя годами ранее были опубликованы результаты метаанализа долгосрочных влияний акупунктуры для лечения хронической боли в пояснице. Анализ 13 РКИ с участием 2 678 больных подтверждает большую эффективность рефлекторного обезболевания, проявляющегося в виде улучшения двигательных функций и качества жизни, восстановления трудоспособности пациентов с хронической болью в спине при сравнении аналогичных показателей в исследуемых группах без лечения и на фоне медикаментозной терапии. Однако при сравнении групп пациентов, лечившихся методами рефлексотерапии с группами больных, где проводили «имитацию иглокалывания», не было получено значимых отличий. По результатам работы сделан вывод о том, что акупунктура является эффективным методом для лечения хронической боли в пояснице, но этот результат может быть также получен с помощью «имитации рефлексотерапии». Авторы указывают на необходимость дальнейшего исследования применения акупунктуры в медицине боли [25].

Ирландские ученые провели систематический обзор эффективности иглорефлексотерапии для лечения боли в спине, в котором анализировали 32 РКИ, 25 из которых были включены в метаанализ. Авторы указывают на хорошее обезболивающее действие рефлексотерапии, особенно при ее сочетании с медикаментозным лечением. В работе также подчеркивается неоднородность методов воздействия в РКИ [18].

Систематический обзор применения классической акупунктуры у пациентов ревматологического профиля, включил 30 РКИ, опубликованных в период с 2000 по 2010 гг. Анализировали эффективность рефлексотерапии при фибромиалгии, боли в шейном, поясничном отделах позвоночника, плече, при остеоартрозе, ревматоидном артрите и скелетно-мышечной боли. Исследователи пришли к заключению о целесообразности применения акупунктуры при остеоартрозе, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника и скелетно-мышечной боли. Неоднозначными были результаты применения метода при боли в плече, и отрицательные – при анализе эффективности в случаях ревматоидного артрита и фибромиалгии [12].

В метаанализе 10 РКИ с участием 1 456 пациентов авторы констатируют, что акупунктура является эффективным методом лечения боли при артрозе коленного сустава и способствует сохранению его функциональной активности [32]. Аналогичные данные были получены канадскими учеными в метаанализе 12 РКИ (n=1 763) по применению акупунктурного обезболивания у пациентов с хронической болью в суставах, опубликованные в период с 1989 по 2013 гг. Сравнивали эффекты акупунктуры, медикаментозной терапии и «имитации акупунктуры». Период наблюдения в РКИ составлял от 4 до 52 недель, а длительность лечения – от 2 до 12 недель. Наибольшую эффективность акупунктура проявляла в отношении функциональной мобильности сустава, а также уменьшения боли и улучшения качества жизни. Отмечено, что наиболее успешное купирование болевого синдрома наступает при применении 10 сеансов акупунктуры, выполненных в течение 4 недель [26].

Возрастающая популярность рефлексотерапии среди немедикаментозных методов лечения боли демонстрирует рост РКИ, анализирующих эффективность ее использования при невропатической боли, которая считалась прежде резистентной к методам акупунктурного обезболивания [30]. Так, систематический обзор и метаанализ, опубликованные в 2015 г. в неврологическом журнале Американской академии неврологии, доказывают целесообразность применения рефлексотерапии для лечения невропатической боли. В исследование

были включены только методологически правильно выполненные работы (показатель качества SASQI-CAM>9) из баз данных Medline, AMED, Cochrane, Scopus, CINAHL и clintrials.gov с момента создания и до мая 2013 г. Систематический обзор объединил 15 РКИ, 6 из которых вошли в метаанализ. Были изучены данные 680 респондентов с невропатической болью на фоне сахарного диабета, туннельного синдрома запястного канала, вируса иммунодефицита человека, а также с идиопатической невропатической болью. Обязательным условием было наличие 2-х групп в РКИ: основной группы, которая получала акупунктурное обезболивание, и контрольной, где проводилось «симуляционное» иглоукальвание или иное контрольное лечение. Была отмечена неоднородность применяемых методов рефлексотерапии, тем не менее большинство РКИ демонстрировало очевидные преимущества акупунктурного обезболивания по сравнению с контрольной группой для диабетической полиневропатии и туннельного синдрома. Менее выраженный эффект обезболивания имел место у пациентов с невропатической болью на фоне вируса иммунодефицита, и не было достаточных доказательств его эффективности у больных с идиопатической невропатической болью. Результаты метаанализа подтверждают более эффективное купирование боли при использовании рефлексотерапии у пациентов с диабетической невропатией и туннельным синдромом по сравнению с контрольной группой [10].

В 2011 г. журнал Pain опубликовал систематический обзор, включивший анализ 57 уже проведенных систематических обзоров, опубликованных в период с 2000 по 2009 г., по эффективности и безопасности акупунктурного обезболивания. Подавляющее число систематических обзоров было посвящено лечению боли в спине (19) и суставного болевого синдрома (12), реже они касались лечения головной боли (8), ревматоидного артрита (5), фибромиалгии (3), послеоперационной боли (3), постгерпетической невралгии (2), дисменореи (2), миофасциального болевого синдрома лица (2) и онкологической боли (1). В общей сложности в анализ были включены 676 РКИ, большинство из которых были опубликованы за последние два года и свидетельствовали об эффективности применения методов рефлексотерапии для лечения боли. Неоднозначными были результаты применения акупунктуры в контроле послеоперационной боли и неудовлетворительными – для фибромиалгии. Осложнения рефлексотерапии чаще всего проявлялись в виде локальных нарушений (местное раздражение, гематомы, кровотечение в месте введения иглы), вегетативных реакций, парестезий, тошноты, рвоты, головной боли и головокружений.

Все они, как правило, не требовали прекращения лечения. Среди серьезных осложнений акупунктуры были отмечены: повреждения акупунктурной иглой внутренних органов у 42 пациентов (чаще всего это был пневмоторакс, у 4 больных он был причиной летального исхода), в 38 случаях имела место бактериальная инфекция, эпилептический приступ развился у 2 пациентов, а гемодинамический шок – у 1 больного [13].

Методы рефлекторного обезболивания широко используются в отделении терапии боли РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Результаты применения классической корпоральной иглорефлексотерапии демонстрируют её эффективность у пациентов с невропатической болью [2, 6, 27], при хронической головной боли [4, 5, 39] и боли в спине [1].

Современные тенденции рефлекторного обезболивания характеризуются не только более широким её клиническим применением, но и формированием доказательной базы у пациентов с неспецифической болью в пояснично-крестцовом и шейном отделах позвоночника, при мышечно-скелетных болях, при хронической боли при артрозе коленного сустава, головной боли и многих других болевых феноменах. Подобная ситуация не могла не вызвать интереса к оценке экономической составляющей применения акупунктуры для лечения пациентов с хронической болью.

Исследование итальянских ученых, опубликованное в 2000 г., демонстрирует не только эффективность применения рефлексотерапии для лечения пациентов с мигренью, но и его экономическую целесообразность при сравнении с традиционной фармакологической терапией [21]. В РКИ были включены 120 пациентов с мигренью без ауры, рандомизированные на две группы (в одной применяли акупунктуру, в другой – медикаментозное лечение). Частота приступов головной боли при использовании рефлексотерапии (9,8 раз в мес до лечения; 1,9 раз в мес через полгода и 1,5 раза в месяц спустя 12 мес лечения) была ниже, чем в группе фармакологического лечения (8,4 раз/месяц до начала терапии, 3,9 раз/месяц и 3,1 раз/месяц через 6 и 12 мес терапии). Число дней нетрудоспособности в группе применения акупунктуры составило 1 120 за год, а стоимость лечения, включая затраты пациента и социальные издержки, – 186,677,000 итальянских лир. В группе лекарственной терапии данные показатели были значимо выше, составив 1 404 рабочих дней в год с общей стоимостью 266,614,000 итальянских лир. Если учесть, что в Италии пациентов, страдающих мигренью без ауры около 800 тыс., и что иглоукальвание способно сохранить 1,332,000 итальянских лир, то применение акупунктуры у паци-

ентов с мигренью без ауры позволило бы сократить расходы на здравоохранение в Италии более чем на 1000 млрд лир в год [21].

Экономическую целесообразность использования иглорефлексотерапии для лечения хронической мигрени демонстрируют и английские ученые. В РКИ с участием 401 пациента была проведена рандомизация на две группы лечения: в основной группе проводили 12 сеансов акупунктуры, пациенты группы контроля получали стандартную медикаментозную терапию. Период наблюдения составил 12 мес. Оценивали интенсивность и частоту головной боли, обращаемость за медицинской помощью, число дней нетрудоспособности и использование анальгетиков для купирования головной боли. Через 12 мес наблюдения отмечено уменьшение интенсивности головной боли в основной группе на 34%, тогда как в контрольной группе этот показатель составил только 16%. Частота приступов за истекший год также была меньше в группе акупунктуры (22), чем при медикаментозном лечении (38). По сравнению с контрольной группой пациенты, получавшие иглорефлексотерапию, использовали на 15% меньше анальгетиков, на 25% реже посещали врача и были на больничном листе на 15% реже [35].

Немецкие исследователи, оценивая экономическую составляющую применения акупунктуры для лечения пациентов с хронической болью в шее, пришли к иному выводу. РКИ включило 3 451 пациента (1 753 получали рефлексотерапию, 1 698 составили контрольную группу, получавшую медикаментозное лечение). Период наблюдения составил 3 мес. Лечение иглоукальванием было связано со значительно более высокими затратами по сравнению с традиционной терапией (€ 925,53±551,06 по сравнению с € 648,06±1,459,13; средняя разница: € 277,47 [95% ДИ: € 175,71–€ 379,23]). Такое увеличение расходов на лечение было обусловлено в основном затратами на сеансы акупунктуры (€ 361,76±90,16) [36]. Аналогичные результаты получены этими же авторами и в другом краткосрочном РКИ, в котором оценивали экономическую целесообразность применения акупунктуры для лечения головной боли. Исследование включило 3 182 пациентов с головной болью, рандомизированных на две группы: 1 613 пациентов получали сеансы иглорефлексотерапии, а 1 569 – медикаментозное лечение. Прямые затраты на 3 мес терапии были выше у пациентов, получавших акупунктуру по сравнению с контрольной группой (€ 857,47; 95% ДИ: 790,86–924,07, по сравнению с € 527,34 (459,81–594,88), $p < 0,001$, среднее различие: € 330,12 (235,27–424,98)). Это увеличение расхо-

REFLEXOLOGY IN CHRONIC PAIN
PATIENTS IN TERMS
OF SCIENCE-BASED MEDICINE

L.A. Medvedeva,
O.I. Zagorulko,
G.E. Shevtsova

State Federal-Funded Scientific
Establishment "Petrovsky National
Research Centre of Surgery"

Reflexology pain relieve methods have been used in clinical practice for ages. Nevertheless, this approach is quite controversial in terms of science-based medicine. The low level of evidence is caused by impossibility of placebo acupuncture model performance. In this article you can find a review of international studies of reflexology methods in patients with pain. The issue of creating an evidence base of reflexology in chronic pain is also reviewed.

Keywords:
pain, chronic pain, pain treatment, reflexology, acupuncture, reflexology pain relief.

Contact:
Medvedeva L.A.;
ludmila.medvedeva@gmail.com

дов также было в основном за счет затрат на акупунктуру (€ 365,64 (362,19–369,10)) [37].

Анализ стоимости акупунктурного обезболивания для 489 пациентов с артрозом коленных или тазобедренных суставов провели исследователи университетской клиники Charité (Германия) в 2008 г. Экономическая составляющая включала стоимость каждого сеанса акупунктуры, расходы на медикаментозную терапию, посещение врача и госпитализацию, а также косвенные затраты, связанные с временной утратой трудоспособности. Для решения поставленной задачи пациенты были разделены на две группы (основная – 246 респондентов, которые получали иглорефлексотерапию, и 243 чел. составили контрольную группу). Среднее количество сеансов акупунктуры, проведенных за 3 мес, составило 10,6±2,8. Суммарные затраты за 3 мес лечения в основной группе составили € 1,204,15 (95% ДИ: 969,70–1,438,61) и € 734,66 (95% ДИ: 498,75–970,56) в группе контроля (разница была обусловлена только проводимыми сеансами акупунктуры).

Дополнительный анализ экономической эффективности рефлекторных воздействий в зависимости от вида болевого синдрома и пола пациентов, позволил сделать выводы о том, что лечение иглоукальванием у женщин, особенно при артрозе коленного сустава, было более эффективным, чем у мужчин. Напротив, для артроза тазобедренного сустава, авторы не нашли существенных гендерных различий. При этом подчеркивается, что применение иглорефлексотерапии для лечения артроза коленного и тазобедренного суставов повышает эффективность лечения, хотя и обуславливает большие финансовые затраты. Одновременно указывается на недостаточность периода наблюдения для объективной оценки экономической целесообразности применения подобного подхода в лечении, который предполагает линейное уменьшение эффекта акупунктуры в течение от 3 до 12 мес после проведенной терапии. Рассматривая экономическую целесообразность, авторы делают вывод о значимой клинической и относительной экономической эффективности применения иглоукальвания для лечения пациентов с остеоартрозом [31].

Южнокорейские ученые, проанализировав экономическую составляющую применения акупунктуры для лечения боли в пояснице (длительность наблюдения составила 5 лет) подтвердили не только клиническую эффективность, но и экономическую целесообразность применения рефлексотерапии для лечения боли в спине в составе комплексной терапии [17]. Аналогичные результаты для лечения боли в нижней части спины, мигрени и головной боли напряжения демонстрируют немецкие ученые при стоимости сеанса акупунктуры не более € 35 [9, 11, 15].

В настоящее время рефлексотерапия перешла из разряда эмпирических в разряд научно обоснованных лечебно-профилактических методов и интегрирована в систему здравоохранения большинства развитых стран мира. Применение методов акупунктурной анальгезии может не только значимо повысить эффективность лечения острой и хронической боли, но и уменьшить потребность в медикаментозной терапии, тем самым повышая безопасность лечения. Прослеживается четкая тенденция к улучшению качества клинических исследований в отношении применения акупунктуры в клинической практике за последние два десятилетия. Работы по оценке её экономической целесообразности также демонстрируют привлекательность данного метода лечения в медицине боли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гнездилов А.В., Загорулько О.И., Медведева Л.А. Возможности рефлекторного воздействия в терапии вертеброгенного болевого синдрома. *Рефлексотер. и комплемент. медицина.* 2014; 4(10): 35–39.
2. Загорулько О.И., Медведева Л.А. Возможности рефлекторного обезболивания нейропатической боли. *РЖБ.* 2015; 1(44): 88–89.
3. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. Самара. СамГМУ, 2000, 114 с.
4. Щербакова Н.Е., Медведева Л.А., Загорулько О.И., Гнездилов А.В. Лечение головных болей напряжения с применением лечебных блокад и методов рефлекторного обезболивания. *Анест. и реаним.* 2012; 5: 72–75.
5. Щербакова Н.Е. Комплексный подход к лечению и реабилитации пациентов с хроническими головными болями напряжения. *Рефлексотер. и комплемент. медицина.* 2014; 4(10): 49–53.
6. Щербакова Н.Е., Медведева Л.А., Загорулько О.И. Эффективность рефлексотерапии в лечении компрессионно-ишемических невропатий верхних конечностей. *РЖБ.* 2015; 1(44): 97.
7. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology.* 2010; 17: 1318–1325.
8. Brennan F., Carr D.B., Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *J. Anest. Analg.* 2007; 105(1): 205–221.
9. Diener H.C., Kronfeld K., Boewing G. et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol.* 2006; 5(4): 310–316.
10. Dimitrova A., Murchison C., Oken B. Effects of Acupuncture on Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jour. Neurology.* 2015; 6: 1526–1532.
11. Endres H.G., Bowing G., Diener H.C. et al. Acupuncture for tension-type headache: a multicentre, sham-controlled, patient-and observer-blinded, randomised trial. *J Headache Pain.* 2007; 8(5): 306–314.
12. Ernst E., Lee M.S. Acupuncture for rheumatic conditions: an overview of systematic reviews. *Rheumatology.* 2010; 49(10): 1957–1961.
13. Ernst E., Lee M.S., Choi T.Y. Acupuncture: Does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *J. Pain.* 2011; 12: 755–764.
14. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al. Evidence-Based Medicine Working Group. “Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.” *JAMA.* 1992; 268: 2420–2425.
15. Haake M., Muller H.H., Schade-Brittinger C. et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med.* 2007; 167(17): 1892–1898.
16. International Organization for the Study of Pain (IASP). List of Task Force Members. Available at: <http://www.iasp-pain.org/AboutIASP/Content.aspx?ItemNumber=1997>. Accessed October 01, 2014 and archived: <http://www.webcitation.org/6Szl4AxX4>.
17. Kim N., Yang B., Lee T., Kwon S. An economic analysis of usual care and acupuncture collaborative treatment on chronic low back pain: a Markov model decision analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2010; 10(74): 1–12.
18. Lam M., Galvin R., Curry P. Effectiveness of acupuncture for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J. Spine.* 2013; 15(24): 2124–2138.
19. Linde K., Allais G., Brinkhaus B. et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 21(1):CD001218. doi: 10.1002/14651858.CD001218.pub2.
20. Linde K., Allais G., Brinkhaus B. et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Sao Paulo Med J.* 2015; 133(6):540. doi: 10.1590/1516-3180.20151336T1.
21. Liguori A., Petti F., Bangrazi A. et al. Comparison of pharmacological treatment versus acupuncture treatment for migraine without aura – analysis of socio-medical parameters. *Jour. of Traditional Chinese Medicine.* 2000; 20: 231–240.
22. Liu L., Skinner M., McDonough S. et al. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015: 328196. doi: 10.1155/2015/328196. Epub 2015 Mar 4.
23. MacPherson H., Maschino A.C., Lewith G. Characteristics of Acupuncture Treatment Associated with Outcome: An Individual Patient Meta-Analysis of 17,922 Patients with Chronic Pain in Randomised Controlled Trials. *PLoS One.* 2013; 8(10):e77438. doi:10.1371/journal.pone.0077438.
24. MacPherson H., Vertosick E., Lewith G. Influence of Control Group on Effect Size in Trials of Acupuncture for Chronic Pain: A Secondary Analysis of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93739. doi:10.1371/journal.pone.0093739.
25. Mai Xu, Shi Yan, Xu Yin et al. Acupuncture for Chronic Low Back Pain in Long-Term Follow-Up: A Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials. *Am. J. Chin. Med.* 2013; 41(1):1–19.

26. Manyanga T., Froese M., Zarychanski R. et al. Pain management with acupuncture in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14(1):312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158087/>
27. Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Shevtsova G.E., Syrovegin A.V. Reflex therapy for patients with diabetic polyneuropathy. *Abstr. books of 5th International Congress on Neuropathic Pain.* 2015, p. 135.
28. Mersky H., Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*, 2nd edition. IASP Press. Seattle. 1994, p. 6-164.
29. National Institute of Health. Consensus Conference. *Acupuncture.* *JAMA* 1998; 280: 1518–24.
30. Pittler M.H., Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain.* 2008; 24: 731–733.
31. Reinhold T., Witt C.M., Jena S. et al. Quality of life and cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with osteoarthritis pain. *Europ. J. of Health Economics.* 2008; 3: 209–219.
32. Selfe T.K., Taylor A.G. Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a review of randomized, controlled trials. *Fam. Community Health.* 2008; 31: 247–54.
33. Smith C.A., Zaslowski C.J., Zheng Z. et al. Development of an instrument to assess the quality of acupuncture: Results from a delphi process. *J Altern Complement Med.* 2011; 17: 441–452.
34. The Societal Impact of Pain. European positioning statement: chronic pain fundamental for European health. International multi-stakeholder platform acknowledges chronic pain as disease in its own-European policy-makers challenged to respond. 2012. [Accessed on June 27, 2012]. Accessed from <http://www.sip-platform.eu/sip-2012.html>.
35. Vickers A., Rees R., Zollman C., et al. Acupuncture for migraine and headache in primary care: a protocol for a pragmatic, randomized trial. *Complement Ther Med.* 1999; 7: 3–18.
36. Willich S.N., Reinhold T., Selim D. et al. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with chronic neck pain. *J. Pain.* 2006; 125:107–113.
37. Witt C.M., Reinhold T., Jena S. et al. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia.* 2008; 28(4): 334–345.
38. Yanxia Sun, Tong J. Gan acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anest. Analg.* 2008; 107(6): 2038–2047.
39. Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V., Medvedeva L.A., Samoylova N.V. Reflex analgesia in treatment of chronic tension headaches. *Europ J Anaessth.* 2014; 31(S52): 215.

Х. Паломар¹,
А.И. Исайкин²,
М.С. Свет¹,
А.В. Алексеев^{2,3}

¹“P-DTR Rehabilitation
and research center”,
Geneva, Switzerland

²Кафедра нервных болезней
и нейрохирургии лечебного
факультета Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия;

³ООО «Медицина Альфа
Страхования», клиника
«Альфа Центр Здоровья»

Контакты:

Алексеев Алексей Владимирович;
alekseevalexey@mail.ru

В статье рассмотрены современные подходы с позиций доказательной медицины к нелекарственным методам лечения, входящие в схемы реабилитации при различных заболеваниях в ортопедии и неврологии. Особое внимание уделено методике, основанной на использовании проприоцептивного глубокого сухожильного рефлекса, которая разработана доктором Хосе Паломаром.

НЕЙРОРЕЦЕПТОРНАЯ ТЕРАПИЯ. МЕТОД ГЛУБОКОГО СУХОЖИЛЬНОГО РЕФЛЕКСА (P-DTR) В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИИ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Ключевые слова:

скелетно-мышечная боль, мануальная терапия, P-DTR-метод.

Медицинская реабилитация – одно из наиболее эффективных направлений в современной практической медицине для лечения хронических болей различного генеза. Активное развитие получают методы мануальной терапии, применяемые для восстановления нарушений суставно-связочного и мышечного аппаратов. В 2017 г. опубликованы обновленные клинические рекомендации American College of Physicians (2017) по неинвазивному лечению острых, подострых и хронических поясничных болей. При острой боли рекомендовано отдавать предпочтение немедикаментозным методам лечения – поверхностному тепловому воздействию, массажу, акупунктуре, мануальной терапии. Если планируется медикаментозное лечение, то следует предпочесть НПВС, миорелаксанты. При лечении хронической поясничной боли также рекомендовано начинать с нелекарственных методов, показано применение: гимнастики, мультидисциплинарной реабилитации, акупунктуры, техники снижения стресса путем осознанной концентрации внимания, тай чи, йоги, упражнений на двигательный контроль, прогрессивной релаксации, БОС с электромиографией, низкоэнергетического лазера, поведенческой терапии, когнитивно-поведенческой терапии, мануальной терапии. При недостаточной эффективности немедикаментозных подходов следует использовать лекарственную терапию НПВС (в качестве препаратов первой линии) или трамадолом либо дулоксетином (препараты второй линии). Назначение опиоидов возможно в качестве исключения при условии, если потенциальная польза превосходит риски. [1]

В рекомендациях (OPTIMA) Collaboration (Канада, 2016) по терапии поясничных болей, на основании анализа и синтеза 13 Клинических Руководств, изданных в течение последних лет, сделаны следующие выводы:

1. Всем пациентам с острой или хронической болью в поясничной области следует сообщить о причинах заболевания, благоприятном прогнозе и мерах по уменьшению болевого синдрома в домашних условиях.

2. Пациенты с острой болью должны быть мотивированы на сохранение повседневной двигательной активности. Применение НПВС и/или спинальных манипуляций обеспечивает улучшение состояния этих пациентов.

3. Лечение хронических поясничных болей должно включать: упражнения, НПВС или парацетамол, акупунктуру, мануальную терапию, а также мультимодальную реабилитацию (в виде комбинации физических и психологических методов лечения).

4. Состояние пациента с дискогенной радикулопатией может улучшиться при использовании мануальной терапии.

В целом в большинстве руководств по лечению неспецифических болей в спине рекомендованы образовательные программы для пациентов, сохранение активности, гимнастика, мануальная терапия и применение НПВС в качестве препаратов первой линии. [2]

В последние годы резко возрос интерес к одному из направлений мануальной медицины – остеопатии, что в конечном итоге привело к включению остеопатии в перечень медицинских специальностей. Остеопатия – методика реабилитации, при которой используются «мягкие» техники мануальной терапии, – широко применяется при заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата во всем мире. В то же время попытки применять данную методику при соматических заболеваниях не имеет необходимого обоснования и доказательной базы.

Профилактика и реабилитация являются наиболее развивающимися направлениями медицины, в то же время неврология в практическом воплощении в основном сводится к установлению диагноза и подбору медикаментозной терапии, возможности которой достаточно ограничены. Имеются методики, в обосновании которых лежат свои гипотезы, подтвердить или опровергнуть состоятельность которых сложно, однако их клиническая эффективность не вызывает сомнений и подтверждается в ходе исследований, проведенных по канонам доказательной медицины. Примером может служить применение акупунктуры или иглорефлексотерапии – при проведении крупных исследований подтвержден эффект. Методика

входит во многие международные рекомендации по лечению: неспецифической боли в нижней части спины и плече, профилактике мигрени и лечению хронической головной боли напряжения и т.д. При проведении исследований с применением функциональных методов нейровизуализации – выявляется активация опиоидных рецепторов при проведении акупунктуры. [3] Однако крупное исследование, в ходе которого сравнивалась эффективность истинной и ложной (наносимой вне каких-либо активных точек) акупунктуры, не дало значимых различий в эффективности, показав, таким образом, эту методику как без сомнения эффективную, но все же не специфичную и по сути не отличимую от плацебо. [4] Сравнения истинной и ложной акупунктуры при помощи методов функциональной нейровизуализации не проводилось. Сходная картина наблюдается для лечебной гимнастики: в системном обзоре Cochrane 2017 показана эффективность различных вариантов лечебной гимнастики при болевых синдромах различной локализации и этиологии [5], при этом механизм действия неизвестен. Согласно заключению экспертов IASP (2017), уменьшение боли наблюдается при тренировке не только мышц пораженного региона, но и мышц, отдаленных от источника боли. Тренировки влияют на все компоненты биопсихосоциальной теории боли. Наиболее доказанным механизмом является активация опиоидных систем. В экспериментальных моделях было показано, что при блокаде опиоидных рецепторов анальгетического эффекта тренировок не происходит. Кроме того, отмечается изменение регуляции иммунной системы, уменьшение вегетативной дисфункции, активация каннабиоидных рецепторов и центральное подавление боли. [6] Мануальная терапия, которая широко практикуется во всем мире, несомненная эффективность которой позволила включить этот метод лечения в большинство современных рекомендаций по лечению боли в спине, имеет самое условное и во многом мало доказанное теоретическое обоснование.

Новым словом в реабилитации является известная очень малому кругу неврологов и получившая достаточно большее распространение в среде остеопатов и кинезиологов методика, основанная на применении проприоцептивного глубокого сухожильного рефлекса (ПГСР – Proprioceptive Deep Tendon Reflex, P-DTR). Метод ПГСР разработан практикующим врачом ортопедом-травматологом и спинальным хирургом Хосе Паломаром (г. Гвадалахара, Мексика). Методика ПГСР в течение нескольких лет применяется с хорошим терапевтическим эффектом в клинической практике врачами различных специальностей. P-DTR

на русском языке звучит как проприоцептивный глубокий сухожильный рефлекс (ПГСР). Сам термин описывает рефлекторную дугу, афферентным звеном которой являются импульсы от проприоцепторов (рецепторов, расположенных в мышечной ткани, сухожилиях, капсулах суставов), а её эфферентный ответ меняет функциональную активность мышечной ткани. В отличие от классической неврологии используются рефлекторные дуги, связанные с малоизученными и редко учитываемыми в рутинной клинической практике текто-, рубро- и вестибулоспинальными путями. Методика пытается дифференцированно воздействовать на различные модальности рецепторов (Гольджи, Фаттера–Пачини и т.д.). Понятие ПГСР вмещает в себя не только термин физиологии, но и набор терапевтических манипуляций, направленных на нормализацию работы нервной системы, что позволяет использовать его как синоним фразы «методика ПГСР».

Метод является в значительной степени эмпирическим, достаточные трудности вызывает отсутствие понятийного глоссария, методов объективизации. Предположительно, методика ПГСР – это метод неврологической реабилитации, основанный на принципах топической неврологии, нейрофизиологии и биомеханики, с использованием мануальных методик и приемов прикладной кинезиологии. ПГСР представляет собой систему лечения, построенную на основных законах функционирования нервной системы с активным вовлечением рефлекторной связи (в частности, глубокого сухожильного рефлекса). Воздействуя различными по модальности стимулами ожидается изменение в различных системах организма пациента (опорно-двигательной, ЖКТ, эндокринной) и даже коррекция нарушений биохимического и эмоционального плана. Основной задачей методики ПГСР является возобновление нормальной рефлекторной деятельности нервной системы и, как следствие, ее моторных и эндокринных регуляций, в результате чего исчезают патологические феномены, например, боль и ощущение дискомфорта, увеличивается амплитуда движений и т.д. Преимуществами методики ПГСР является его неинвазивность, безопасность, безболезненность, отсутствие возможности лекарственного взаимодействия, а также возможность его применения у соматически ослабленных пациентов.

С позиции физиологии нервной системы ПГСР объясняется вполне логично: афферентная информация поступает в мозг через огромное количество проводящих путей, началом которых яв-

ляется определенный тип рецепторов (Гольджи, Пачини, ноцицепторы), которые, получая определенный стимул, преобразуют ее в электрические импульсы, попадающие в ЦНС по конкретным проводящим путям. Мозг, получив информацию, анализирует ее и дает моторный и нейроэндокринный ответ, основанный на совокупности всей полученной информации. При этом автор методики предполагает, что реализация механизма действия ПГСР осуществляется посредством функциональной связи опорно-двигательного аппарата и тонических реакций с механорецепторным аппаратом.

Сама методика базируется на получении различных по модальности эффектов, преимущественно в двигательной сфере (изменение тонуса мышц и их силы), в ответ на абсолютно разные стимулы в различных регионах тела. При этом субстратом непосредственной терапии являются рецептивные поля, деятельность которых скомпрометирована дисфункцией рецепторов, в частности, проприорецепторов. Применяются различные стимулы для активации различного рода рецепторов: болевой – наносится иглой, тактильный – рукой, а также тактильный прессирующий и механические стимулы, которые различимы по силе воздействия и наносятся в различных областях тела пациента. Продвигаясь по пути создания методики ПГСР, д-р Паломар обнаружил, что сигнал от дисфункционального рецептора изменяется, если стимулировать другой, отличный от него рецептор, и эти рецепторы способны регулировать друг друга. Так появилась теория, объясняющая частный механизм работы методики, так называемая теория парности афферентных сигналов. Избыточная афферентная информация поступает в ЦНС от парных рецепторных полей. Количественное изменение информации, получаемой из одного поля, неизбежно ведет к количественному изменению информации, получаемой из другого поля. Другими словами, происходит компенсация любого стимула, который рецептор посылает в ЦНС. В свою очередь ЦНС всегда находится «на страже» и постоянно анализирует получаемую информацию и реагирует на нее адекватными моторными и нейроэндокринными реакциями до тех пор, пока порог сигналов оказывается внутри так называемой «зеленой зоны». То есть информация находится под контролем, регулируется ЦНС и обладает достаточными ресурсами для компенсации, саморегуляции и оптимального ежедневного функционирования. Если же в соответствии с теорией ПГСР ЦНС получает от рецепторов дисфункциональные aberrantные сигналы высокой интенсивности, то она будет

продолжать компенсировать эти сигналы, но уже за счет других функциональных рецепторных систем, что может привести к нестабильности, изменению биомеханики тела человека, например, ограниченному диапазону движений, болевому синдрому, недостатку энергии, эмоциональным проблемам и т.д.

Д-р Паломар разработал уникальную систему различных сенсорных «входов» в нервную систему, приводящих к необходимым компенсаторным эфферентным «выходам» в виде моторных или тонических реакций. Автор разделил различные ответы нервной системы на функциональные и дисфункциональные. Более того, д-р Паломар обнаружил, что рецепторы, посылающие дисфункциональные сигналы высокой интенсивности, могут создать фракталы компенсаций или компенсаторное «дерево», которое будет негативно воздействовать на все тело человека, и это может привести к значительным биомеханическим, физиологическим, эндокринным и иммунным проблемам. Любой дисфункциональный сигнал влияет на миотатический рефлекс мышц, и, как следствие, изменяет ответную реакцию мышц при мануальном мышечном тестировании.

Аберрантный сигнал, посылаемый любым видом рецептора, может вызвать функциональную слабость или гипертонус как в отдельно взятой мышце, так и крупных мышечных группах. Любой первичный или вторичный дисфункциональный рецептор имеет ассоциированную мышцу и обладает конкретным паттерном ингибирования, в зависимости от уровня ЦНС, на котором происходит блокировка сигнала. Как только удастся найти и подтвердить первичный и вторичный дисфункциональные рецепторы, аберрантную информацию можно «перезагрузить» посредством стимуляции сразу обоих рецепторов и проведением глубокого сухожильного рефлекса. При одновременной стимуляции рецепторных зон нервная система получает два компенсирующих друг друга сигнала и позволяет мозгу «перезагрузить» искаженную информацию, полученную ранее. Таким образом, д-р Паломар полагает, что глубокий сухожильный рефлекс вызывает не только локальный рефлекс, но и воздействует на неврологическую реакцию мозга в целом. Объяснение этого автор видит в том, что рефлекс представляет собой механизм предотвращения повреждения ЦНС, и мозг может проанализировать афферентную информацию, немедленно выдав адекватную реакцию. При стимуляции сразу двух рецепторных полей – первичного и вторичного, мозг получает первостепенную информацию именно из этих конкретных зон и четко

это осознает. Проведение глубокого сухожильного рефлекса помогает мозгу перезагрузить полученную ранее аберрантную информацию и свести ее к первоначальному уровню, т.е. снизить сигнал высокой интенсивности до обычного уровня, так называемой «зеленой зоны», в результате чего необходимость в компенсации аберрантной информации у мозга отпадает.

В большинстве случаев результат можно увидеть и почувствовать незамедлительно – болевые симптомы исчезают или значительно уменьшаются, увеличивается амплитуда движений, ассоциированные мышцы приобретают нормальный тонус и исчезает паттерн ингибирования. Метод ПГСР является инструментом для нахождения и стимуляции дисфункциональных рецепторных полей, определения первичной зоны контроля, а также для модуляции потока разномодальной афферентной информации с последующим изменением функционального состояния организма человека.

Таким образом, ПГСР влияет на различные звенья ЦНС, воздействуя на которые в соответствии с методикой ПГСР ожидается необходимый для нормализации функциональной активности рефлекторный ответ.

28 апреля 2017 г. в Смоленске на базе ОГБУЗ «Больница медицинской реабилитации» состоялась конференция «Нейрорецепторная терапия. Метод глубокого сухожильного рефлекса (P-DTR) в функциональной неврологии. От теории к практике». Организатором конференции выступила кафедра неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО СГМУ.

Были освещены теоретические основы метода, проведена его практическая демонстрация, в т.ч. демонстрация на конкретных пациентах. С докладами о применении и исследовании метода ПГСР при болевых синдромах выступила зав. кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО СГМУ проф. Н.П. Грибова, а аспирант кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО СГМУ И.А. Корневская представила данные нейрофизиологического исследования «Особенности электронейромиографических параметров у пациентов с болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата до и после применения метода глубокого сухожильного рефлекса (P-DTR)», проведенного кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО СГМУ. Автором методики Х. Паломаром была продемонстрирована методика диагностики и терапевтического воздействия ПГСР на пациентах и специ-

**NEURORECEPTOR THERAPY.
THE METHOD OF DEEP TENDON
REFLEX (P-DTR) IN FUNCTIONAL
NEUROLOGY. FROM THEORY
TO PRACTICE**

Jose Palomares¹,
A.I. Isaykin², M.S. Svet¹,
A.V. Alekseev^{2,3}

¹"P-DTR Rehabilitation and research center", Geneva Switzerland

²Department of nervous diseases and neurosurgery of the medical faculty of the First MSMU n. a. I. M. Sechenov,

³"Medicine Alfa Insurance," clinic "Alfa Health Center

The article deals with modern approaches, from the standpoint of evidence-based medicine to the non-drug treatments included in scheme of rehabilitation for various diseases in orthopedics and neurology. Special attention is paid to the method based on the use of proprioceptive deep tendon reflex, which was developed by Dr.

Keywords:
musculoskeletal pain, manual therapy, P-DTR-method

Contact:
Alekseev A.V.;
alekseevalexyev@mail.ru

алистах, изъявивших желание поучаствовать в практической части. Среди участников конференции были врачи разных специальностей из Смоленска, Брянска, Твери, Рославля, Москвы – неврологи, мануальные терапевты, рефлексотерапевты, стоматологи, реабилитологи. Это и молодые практикующие доктора, и уже успевшие себя зарекомендовать в профессиональной деятельности.

В качестве одного из приглашенных гостей присутствовал доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, руководитель отделения боли и заболеваний периферической нервной системы клиники нервных болезней УКБ № 3 Клинического Центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России к.м.н. А.И. Исайкин, в течение многих лет курирующий работу первого в России стационарного отделения, специализирующегося на лечении болевых синдромов. На базе отделения, существующего с 1993 г. в Клинике нервных болезней УКБ № 3 Клинического Центра Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, совместно с работниками кафедры, курирующими работу отделения, было написано большое количество статей, обзоров, материалов оригинальных работ, защищены кандидатские и докторские диссертации, сотрудники отделения, кафедры и научных групп при кафедре всегда оказывались на первой линии в изучении и практическом применении новых методов лечения и диагностики заболеваний периферической нервной системы и болевых синдромов. А.И. Исайкин выступал как оппонент и скептик, который с позиций доказательной медицины и принятых в современном научном сообществе методов оценки клинического эффекта старался проанализировать представленные данные. В ходе демонстрации практических приемов обследования пациентов и методов терапевтического воздействия, а также данных проведенного нейрофизиологического исследования, методика, первоначально обладающая совершенно неспецифическими возможностями, показала довольно убедительной. Очевидное изменение мышечного тонуса у пациентов, появление функциональной мышечной слабости подтверждаются надсегментарными изменениями, проявляющимися в электрической активности мышц и с учетом изменений, выявляемых по данным нейрофизиологического исследования.

В контроле мышечного тонуса и сегментарных постуральных рефlekсах, а также рефlekторных дугах и их активности в различных функциональных условиях до настоящего времени много «белых пятен». По-видимому, метод ПГСР охватывает именно те проблемы, которые до настоящего времени не представляли интереса для клинической неврологии, и в то же время является подтверждением необходимости изучения этих сегментарных и надсегментарных механизмов.

Метод ПГСР без сомнения заслуживает внимания для применения в практической неврологии, однако в то же время необходимо наладить процесс обучения тонким механизмам воздействия в рамках методики ПГСР, соотнести производимые действия с существующими представлениями о физиологии ЦНС и на основании полученных концепций разработать и провести полноценное исследование для оценки стойкости клинического эффекта и разработки рекомендаций и принципов применения метода ПГСР в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R. et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 (Apr 4); 166 (7): 514–530.
2. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain.* 2016 Oct 6. doi: 10.1002/ejp.931.
3. Seo B.K., Park D.S., Baek Y.H. The analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagenase-induced arthritis: mediation by opioidergic receptors. *Rheumatology International*, May 2013, Volume 33, Issue 5, pp 1177–1183.
4. Cherkin D.C., Sherman K.J., Avins A.L. A Randomized Trial Comparing Acupuncture, Simulated Acupuncture, and Usual Care for Chronic Low Back Pain. *Arch Intern Med.* 2009; 169(9): 858–866. doi:10.1001/archinternmed.2009.65.
5. Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 24; 4: CD011279. doi: 10.1002/1465185838.
6. IASP. Myofascial pain. 2017. http://www.iasp.org/files/FACT_SHEET_No.8_Exercise_in_Management_of_Musculoskeletal_Pain_Final.

Г.Е. Шевцова,
М.В. Чурюканов

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

XXII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «БОЛЬ – БОЛЕЗНЬ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ», г. Волгоград, 15–17 сентября 2016 г.

С 15 по 17 сентября 2016 г. в Волгограде прошла XXII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Боль – болезнь. От теории к практике». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский государственный медицинский университет, Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ), Российское межрегиональное общество по изучению головной боли (РОИГБ).

В работе конференции приняли участие более 600 специалистов, интересующихся практическими и теоретическими аспектами боли (неврологи, терапевты, нейрохирурги, мануальные терапевты, анестезиологи, онкологи, психологи, психиатры, стоматологи, патофизиологи, фармакологи, акушеры-гинекологи, урологи и др.) из России, Белоруссии, Армении, Казахстана, Узбекистана.

С приветственным словом на открытии конференции выступили проректор по научной работе ВолгГМУ М.Е. Стаценко, главный внештатный невролог Волгоградской области Э.И. Ивашиненкова, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики, с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ВолгГМУ О.В. Курушина.

Программа конференции включала два пленарных заседания, посвященных вопросам распространенности болевых синдромов в России и мире и проблеме анальгетической терапии с возможными путями решения, 17 секционных заседаний, 6 сателлитных симпозиумов и конкурс молодых ученых.

В ходе конференции рассматривались следующие вопросы: фундаментальные аспекты боли, головная и лицевая боль, боль в шее, боль в спине и конечностях, скелетно-мышечная боль, невропатические болевые синдромы, роль консервативных и малоинвазивных методов лечения болевых синдромов, особенности болевого синдрома при фибромиалгии, болевые синдромы в клинике внутренних болезней и др. Большое внимание было уделено проблеме формирования болевого синдрома при фибромиалгии и подходам к диагностике и лечению хронической боли. Конкурс молодых ученых был посвящен таким актуальным проблемам, как головная боль, боль в спине, боль при диабетической полиневропатии, невропатическая боль у пациентов с онкологическими заболеваниями и постинсультная боль.

На секционном заседании, посвященном фундаментальным аспектам болевых синдромов, был представлен доклад о механизмах развития

фантомного болевого синдрома (ФБС), патогенетические основы которого включают нейропластические корковые преобразования, возникающие в результате утраты афферентного входа от ампутированной конечности (В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин, Д.В. Решетняк, Москва). Одним из эффективных методов, направленных на устранение возникающей дезадаптивной реорганизации ЦНС, является использование возможностей транскраниальной стимуляции постоянным током. Метод данного воздействия основывается на длительной потенциации или депрессии синаптической передачи, которые в свою очередь способны влиять на нейропластичность. Были продемонстрированы данные, свидетельствующие об эффективности стимуляции моторной коры не только для лечения ФБС, но и других хронических невропатических болевых синдромов, ассоциируемых с дезадаптивными пластическими изменениями в центральной и периферической нервной системе. Представлены патогенетические основы данного метода, влияющего на модуляцию восприятия боли за счет непрямого действия как на различные структуры мозга, непосредственно модулирующие боль (галамус) или связанные с восприятием боли (передняя цингулярная кора, околосредовое вещество и спинной мозг), так и за счет активации эндогенной опиоидной системы и усиления ГАМКергических синаптических связей.

Большое внимание уделялось актуальной проблеме головной боли. Так, в рамках обсуждения мигрени были представлены сведения о морфологических особенностях строения цереброваскулярной системы у больных мигренью (Р.А. Алтунбаев, О.С. Хайрутдинова, Казань). Авторы отметили, что структурные отклонения в системе церебрального кровоснабжения, в т.ч. варианты развития Виллизиева круга, у больных с мигренью встречаются чаще (67% больных), чем у пациентов без мигрени (49% случаев). Учитывая полученные данные, можно прийти к заключению, что аномалии Виллизиева круга могут повышать уязвимость тканей мозга к изменениям мозгового кровотока с дальнейшим возникновением патологической нейрональной активности.

В докладе Г.Н. Бельской, С.Б. Степановой и соавт. (Челябинск) был представлен клинический случай редкого варианта первичной головной боли – монетоподобной головной боли. Больной Д., 36 лет, обратился к неврологу с жалобами на боли в левой половине головы в теменной области, возникающие в одном и том же месте на участке размером 6x8 мм (с монету) интенсивностью до 8 баллов по ВАШ, ноющего характера (как после удара) или в виде прострела. Боли возникают в любое время суток при эмоциональном и психическом напряжении или без причины, как

правило, длятся несколько минут, до 5–7 приступов ежедневно. По данным МРТ головного мозга, патологии не выявлено. При исследовании неврологического статуса отмечен повышенный уровень тревоги по шкале Спилбергера-Ханина. Авторы обращают внимание, что, ввиду недостаточной изученности, диагностика и лечение данного типа головной боли требуют особого внимания к клинической картине. Тем не менее доброкачественность течения и наличие четкой связи с тревожными расстройствами предполагают перспективность лечения данных пациентов.

Особый интерес представляет изучение подходов к диагностике и лечению хронических болевых синдромов. Так, в исследовании Н.Г. Кадян, Е.В. Балязиной и Е.В. Поповой (Ростов-на-Дону) продемонстрирована эффективность комплексной консервативной терапии 12 пациентов с грыжами межпозвоночных дисков поясничного (83,3%) и шейного (16,7%) отделов позвоночника. В использованный комплекс терапии были включены физиотерапевтические методы лечения (радоновые, вихревые, йодбромные ванны, дарсонвализация, механотерапия, подводное вытяжение, ЛФК) и медикаментозная терапия (L-лизина эсцинат, витамины группы В, НПВС (фламадекс)). Отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома (по шкале ВАШ среднее значение соответствовало 1–2 баллам, по ВРШ – 0–1 баллам). По данным неврологического осмотра, увеличился объем активных движений в позвоночнике, снизился дефанс скелетных мышц, наблюдался полный регресс симптомов натяжения (в 100% случаев), в 91,7% случаев отсутствовали чувствительные нарушения. По данным МРТ, наблюдалось уменьшение размеров экструзий (грыж) дисков в 91,7% случаев.

А.Г. Томчук, Э.Л. Феокисова и соавт. (Сургут, Екатеринбург) в своей работе с использованием комплексного фармакологического и физиотерапевтического подхода к лечению неврологических поясничных спондилогенных синдромов обследовали 140 пациентов с рефлекторно-мышечными и корешковыми компрессионными синдромами, наблюдавшихся в вертебрологическом центре. С учетом патогенетических механизмов и структур, ответственных за формирование болевого синдрома, наиболее эффективные методы были объединены в одну схему. Так, использовалось подводное горизонтальное вытяжение позвоночника с контролируемой компьютером индивидуально-дозированной нагрузкой, паравертебральные и сакральные блокады с кортикостероидами и местными анестетиками, постизометрическая релаксация спазмированных мышц, препараты для лечения невропатической боли (антиконвульсанты). Было отмечено, что в результате проведения курса лечения в течение 5–7 дней по-

ложительные результаты были достигнуты в 81,4% наблюдений.

Не менее актуальной проблемой является лечение невропатической боли, что нашло отражение в многочисленных докладах, представленных на конференции. О.С. Давыдов (Москва) представил основные причины возникновения фармакорезистентности невропатической боли и обозначил возможные пути ее преодоления. Также был показан клинико-экономический анализ использования капсаицина и прегабалина для лечения хронической невропатической боли, обусловленной постгерпетической невралгией. Базисом для анализа послужило прямое сравнительное многоцентровое открытое рандомизированное исследование, в котором у 55,7% больных, получавших 8% капсаицин (Кутенза), и у 54,5% больных, получавших прегабалин (Лирика), было достигнуто снижение интенсивности боли на 30% и более. Были рассчитаны годовые стоимости терапии в рублях и проведен анализ «затраты–эффективность», результаты которого показали, что в течение года затраты на лечение одного больного с постгерпетической невралгией капсаицином значительно ниже, чем затраты на лечение прегабалином пациента с этой же патологией.

Широкая распространенность миофасциальных болевых синдромов, получила отражение в многочисленных докладах, представленных на конференции. А.Н. Баринов (Москва) представил данные о распределении различных фенотипов боли в спине и грудной клетке, а также об изменении взглядов на причины боли и методы ее лечения. В исследовании Т.Г. Саковец (Казань) продемонстрирована важность проведения специализированных школ боли с использованием разработанной «памятки для больных с болями в спине» и обучения лечебным гимнастическим упражнениям для пациентов с целью снижения интенсивности боли.

В ходе дискуссии, посвященной вопросам болевых синдромов в клинике внутренних болезней, обсуждалась проблема взаимосвязи вертеброгенной боли и патологии внутренних органов. Были также представлены аспекты диагностики и рациональной терапии предменструальной боли.

В ходе заседаний обсуждались также проблемы боли на фоне онкологических заболеваний. Так, в исследовании Д.С. Лезиной и соавт. (Москва) изучались аспекты формирования паттерна боли при проведении химиотерапии (ХТ), а также проводился анализ взаимосвязи интенсивности болевого синдрома с используемым дополнительным методом лечения: оперативным или радиотерапевтическим. Было показано, что как оперативное вмешательство,

так и проведение лучевой терапии не влияло на выраженность болевого синдрома у пациентов, получавших ХТ. Кроме того, у обследованных пациентов отсутствовала связь между локализацией первичного очага и интенсивностью боли по ВАШ.

Во время конференции было организовано несколько практических школ с разборами нестандартных клинических случаев, проходила обучающая школа по вертеброневрологии.

Особое внимание было уделено клинико-психологическим аспектам боли. Так, в исследовании А.В. Шпагина и соавт. (Нижний Новгород) оценивали эффективность применения психотерапии в комплексном лечении хронического болевого синдрома. Психотерапия включала предварительное выявление наиболее тревожащих пациента проблем, связанных с заболеванием; определение психологического типа личности по Юнгу; выявление тип-ассоциированных и тип-неассоциированных нарушений психики, связанных с переживанием хронической боли и проведение их целенаправленной, дифференцированной психокоррекции. Результаты показали, что использование дифференциального назначения психотерапии привело к повышению эффективности лечения и улучшению адаптации пациентов к повседневной жизни; при этом сокращались сроки лечения, а ремиссия болевого синдрома, подтверждаемая при катamnестическом исследовании, носит длительный характер. Данные результаты согласуются с общепринятой позицией в отношении важности рассмотрения боли в рамках биопсихосоциальной модели, необходимости учета психологического и эмоционального состояния пациента при обследовании и постановке диагноза и планировании тактики лечения, целесообразности использования методов психологической коррекции в комплексной терапии болевого синдрома.

В рамках конференции был вновь проведен конкурс работ молодых ученых, который вызвал большой интерес у ее участников. Такие конкурсы призваны стимулировать проведение научных исследований по проблемам боли в России. Победителями конкурса стали Д.С. Лезина (Москва), А.И. Нестеров (Москва) и А.В. Потатурко (Екатеринбург), они получат возможность посетить Европейские школы по боли, которые пройдут осенью 2017 г. в Италии и Австрии. На предстоящих конференциях планируется продолжить проведение подобных конкурсов.

Президиум Российского общества по изучению боли выражает благодарность всем организаторам и участникам конференции. Подробно с материалами конференции можно ознакомиться в «Российском журнале боли» №2 (50), 2016 г., размещенном на официальном сайте РОИБ: WWW.PAINRUSSIA.RU.