

## РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издается при поддержке Российского общества по изучению боли

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Овечкин Алексей Михайлович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

*Аленикова О.А., Лихачев С.А.*

**Болевые синдромы в клинической картине болезни Паркинсона ..... 3**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Аляев Ю.Г., Есилевский Ю.М., Демидко Ю.Л., Байдувалиев А.М.*

**Функциональное состояние мышц тазового дна при синдроме  
невоспалительной хронической тазовой боли у мужчин ..... 8**

*Лихварь П.В., Древаль О.Н., Кукушкин М.Л.*

**Прогнозирование исходов хирургического лечения  
неспецифической боли в нижней части спины ..... 11**

*Олейник П.В.*

**Метод определения потребности в наркотических анальгетиках  
для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций ..... 19**

*Ураков А.Л., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Решетников А.П.*

**Хроническая лицевая боль, связанная  
с гипертонусом жевательных мышц ..... 22**

### ОБЗОРЫ

*Подчуфарова Е.В.*

**Эффективность и безопасность антиконвульсантов для лечения  
невропатических болевых синдромов и фибромиалгии ..... 25**

*Абрамова А.Ю., Перцов С.С.*

**Липополисахариды и ноцицепция ..... 30**

*Арбак Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С.*

**Опиоидные анальгетики в клинической медицине XXI в. .... 39**

### ОБОЗРЕНИЕ

*Дорохов Е.В.*

**V Школа Европейской федерации членов Международной ассоциации  
по изучению боли (EFIC) в Монтескано (Италия) ..... 51**

*Предпечатная подготовка:*  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва,  
Партийный пер., д. 1, оф. 28.  
ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Телефон: (495) 926-78-14  
e-mail: info@ima-press.net

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

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

Российский журнал боли,  
2014, № 2 (43), 1–52.

Отпечатано в ООО «Деком».

Тираж 900 экз.

# БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Аленикова О.А., Лихачев С.А.

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь

*В статье представлены основные типы болевых расстройств, которые встречаются при болезни Паркинсона (БП). Наиболее сложной по своим характеристикам, механизмам развития и подходам к лечению является первичная, или центральная, боль. Нейрофизиологические исследования свидетельствуют о нарушении ноцицептивных процессов на нескольких уровнях ЦНС вследствие изменения активности дофаминергических и других нейротрансмиссивных систем. Кроме того, на интенсивность, распространенность и периодичность возникновения болевых феноменов при БП оказывают влияние эмоциональный, когнитивный факторы, а также циркадные ритмы, играющие важную роль в синдроме беспокойных ног и возникновении немоторных «on-off»-флюктуаций.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; боль; немоторные симптомы; сенсорные процессы.

**Контакты:** Ольга Анатольевна Аленикова; 71alenicovaolga@tut.by

**Для ссылки:** Аленикова О.А., Лихачев С.А. Болевые синдромы в клинической картине болезни Паркинсона. Российский журнал боли. 2014;(2):3–7.

## *Pain syndromes in Parkinson's disease clinical manifestations*

*Alenikova O.A., Likhachev S.A.*

*Republican Neurology and Neurosurgery Scientific-Practical Center, Minsk, Belarus*

*The paper presents the main types of pain disorders in Parkinson's disease (PD). Primary or central pain is the most complicated one in its features, development mechanisms and ways of treatment. Neurophysiological studies testify to nociceptive processes disturbance on several CNS levels due to changes in dopaminergic and other neurotransmitter systems activity. Besides, emotional, cognitive factors as well as circadian rhythms playing an important role in restless legs syndrome and non-motor «on-off» fluctuations affect intensity, extent and periodicity of pain phenomena in PD.*

**Key words:** Parkinson's disease; pain; non-motor symptoms; sensor processes.

**Contacts:** Olga A. Alenikova; 71alenicovaolga@tut.by

Болевые синдромы часто встречаются при болезни Паркинсона (БП) и наряду с двигательным дефектом могут значительно ограничивать нормальную жизнедеятельность, становясь источником стресса и нарушения адаптации. В некоторых случаях имеющиеся болевые синдромы не столь выражены и обнаруживаются только с помощью специальных опросников или при активном расспросе пациента с акцентированием внимания на болевых ощущениях.

Болевые феномены весьма разнообразны по своим характеристикам и могут появляться в любой стадии БП, их характер и локализация меняются на протяжении заболевания. Иногда болевые синдромы предшествуют моторным проявлениям болезни, возникая на стороне будущего двигательного дефекта [34]. Большинство болевых синдромов флюктуируют параллельно моторным симптомам и рассматриваются в качестве немоторных сенсорных флюктуаций. Большое разнообразие болевых синдромов предполагает наличие нескольких патогенетических механизмов, участвующих в их формировании.

Распространенность хронической боли у пациентов с БП колеблется в широких пределах (от 28 до 83%), что обусловлено различиями критериев диагностики и методологий обследования пациентов [19]. Все исследования, проводящиеся по поводу болевых расстройств у пациентов с БП, имеют два важных недостатка: во-первых, это сложность объективизации и количественной оценки (наличие болевых феноменов часто не соответствует физикальным нарушениям), во-вторых – то, что у одного пациента могут сочетаться разные типы болевых расстройств. Поэтому трудно установить, связаны ли они напрямую с БП, усили-

вают ли уже имеющиеся болевые синдромы вследствие других заболеваний или случайны, существуют независимо друг от друга. Кроме того, на практике часто бывает трудно установить этиологию или механизмы специфических болевых синдромов, ассоциированных с БП, особенно если пациенты неточно их идентифицируют и плохо определяют их локализацию [10].

В. Ford предложил классификацию болевых синдромов при БП и описал пять различных категорий боли: 1) скелетно-мышечная, 2) радикулоневропатическая, 3) дистоническая, 4) центральная, или первичная, 5) акатизия «off»-периода или индуцированная приемом противопаркинсонических препаратов [7, 8].

### **Скелетно-мышечная боль при болезни Паркинсона**

Боль скелетно-мышечного происхождения встречается у пациентов с БП наиболее часто. Она связана с ригидностью, акинезией и позно-тоническими дефектами, что приводит к возникновению нарушений подвижности в позвоночнике или усугубляет уже имеющиеся нарушения. Этот тип боли чаще локализуется на стороне двигательного дефекта и характеризуется наличием миофасциальных триггерных точек, тоническим напряжением и болезненностью мышц. Изменение мышечного тонуса и постуральные нарушения приводят к локальным перегрузкам сухожилий, костного и связочного аппарата [8, 36]. Возникающие при этом боли и крампи у пациентов с БП являются результатом ограниченной мобильности в вовлеченных конечностях. Типичная локализация мышечных уплотнений при БП – шея, руки, паравerteбральные мышцы, в то время как

суставные боли преимущественно затрагивают плечи, бедра, колени и локти. Наиболее часто встречается боль с ограничением активных движений в плече, что может быть первым симптомом БП. Распространенность «замороженного плеча» с развитием в дальнейшем периартритов и адгезивных капсулитов среди пациентов с БП значительно выше, чем в общей популяции. Указывается, что почти во всех случаях начальные симптомы БП развивались в верхних конечностях ипсилатерально стороне «замороженного плеча», причем среди пациентов с «замороженным плечом» заболевание начиналось с акинезии в 2 раза чаще, чем с тремора. У некоторых пациентов имеется фиксированная постуральная деформация, которая варьирует в зависимости от двигательной активности. Крайний случай спинальной деформации при паркинсонизме — камптокормия. Кисти и стопы также могут деформироваться под влиянием акинезии и дистонических установок. Болезненные контрактуры, вызванные ограниченной подвижностью, — другая важная категория скелетно-мышечной патологии при БП. Риск развития контрактур пропорционален продолжительности обездвиженности и степени акинезии. Пациенты с БП чаще, чем пожилые лица в общей популяции, сталкиваются с такими состояниями, как патология нижнечелюстного сустава, бурситы, артриты, фасцилиты, спинальные стенозы и анкилозирующие спондилиты [17, 18].

#### **Радикулярная и невропатическая боль**

Радикулярная боль при БП возникает вследствие сопутствующего вертеброгенного процесса с вовлечением корешков спинного мозга и носит невропатический характер. Отличительной особенностью этого типа болевого расстройства является то, что боль и дискомфорт хорошо локализируются в соответствии с зоной иннервации и встречаются у 14% пациентов с БП. Возникающие при этом парестезии (в виде чувства холода, онемения, покалывания и др.) могут быть ошибочно отнесены к центральному болевому синдрому. Неподвижность является фактором риска развития компрессионной невропатии. Постуральные деформации и мышечно-тонические нарушения при БП также могут предрасполагать к развитию компрессионной радикулопатии или невропатии, клинические проявления которых имеют тенденцию к усилению на пике дискинезий [25].

#### **Дистоническая боль**

Дистоническая боль ассоциирована с двигательными флюктуациями и появляется только в периоды лекарственных дискинезий. Дистонические спазмы относятся к наиболее болезненным симптомам, которые испытывают пациенты с БП. Спазмы могут быть пароксизмальными, спонтанными, провоцироваться движениями или другой активностью. Они могут быть короткими (минуты), продолжительными (часы) или постоянными и не прекращаются после предпринятого лечения. В дистонический гиперкинез, сопровождающийся болевыми расстройствами, вовлекаются конечности, туловище, шея, лицо, язык, глотка и голосовые связки. Он обычно наиболее выражен на стороне преобладания двигательного дефекта. Боль, ассоциированная с дистонией, нередко индуцируется ДОФА-терапией (дистоническая боль начала, конца и пика дозы). Наиболее болезненны лекарственные дистонии «конца дозы», которые уменьшаются или исчезают после введения очередной дозы препарата леводопы. При этом дистонические спазмы «офф»-периода чаще возникают в ногах, в то

время как болезненные спазмы «он»-дистонии локализируются в шее, туловище, краниальных мышцах. Дистония раннего утра возникает перед приемом первой дозы леводопы (wearing-off феномен), встречается приблизительно у 15% пациентов с БП и обычно локализуется в стопе и I пальце стопы. Дистония раннего утра чаще всего представляет собой осложнение длительного приема леводопы и наиболее часто наблюдается у пациентов с длительным течением заболевания [4, 8].

#### **Центральный болевой синдром**

Центральная, или первичная, боль возникает при непосредственном поражении определенных структур ЦНС или вследствие функциональных нарушений в них, что приводит к ненормальной модуляции проходящего болевого сигнала. Считается, что при БП имеют место нарушения обработки сенсорных сигналов на уровне базальных ганглиев при нормальной скорости проведения по сенсорным нервам [6].

Центральный болевой синдром при БП имеет различную локализацию, включая лицо, голову, живот, таз, область промежности, т. е. те области, где дистонические и скелетно-мышечные боли не возникают. Эта боль, часто ничем не объяснимая, имеет разнообразные характеристики и описывается пациентами, иногда весьма причудливо, как покалывание, жжение, чувство ползания мурашек, выкручивание, растяжение кожи и др. Считается, что центральный болевой синдром типично появляется на наиболее вовлеченной стороне и может за несколько лет предшествовать возникновению основных двигательных симптомов. В некоторых случаях боль имеет висцеральный характер: чувство вздутия живота, спазм в глотке, пищеводе, желудке, давящие боли в области сердца. Нередко такие пациенты проходят многочисленные обследования по поводу различных заболеваний в безуспешных попытках выяснить причины этих субъективных симптомов. Характерной является нередкая флюктуация вышеописанных болевых синдромов и сенестопатий под влиянием приема леводопы [8].

Некоторые пациенты испытывают болевые феномены, локализация которых ограничена кожными покровами. При оральной боли вовлекаются десны, зубы, язык, внутренняя поверхность щек, челюсть. Оральный болевой синдром схож с идиопатическим синдромом «горящего рта», при котором отмечаются жгучие или пульсирующие сенестопатии, ограничивающиеся ротовой полостью. Генитальная боль возникает исключительно у женщин и описывается как жжение, онемение или вибрация [8, 9].

Указанные болевые сенестопатии, как правило, выматывающие, навязчивые и часто приносят пациентам больше страданий, чем другие симптомы БП. Хотя эта боль имеет тенденцию коррелировать с «офф»-периодом, она далеко не всегда устраняется дофаминергическими препаратами.

#### **Болевые расстройства при синдроме беспокойных ног и акатизии**

Синдром беспокойных ног (СБН) — состояние, характеризующееся неприятными ощущениями в ногах, проявляющимися в покое в вечернее и ночное время и вынуждающими больного совершать движения для облегчения состояния.

Клиническую картину СБН определяют два взаимосвязанных компонента: 1) сенсорный (представленный субъективными патологическими ощущениями); 2) мотор-

ный (представленный избыточной двигательной активностью). Кроме того, моторный компонент состоит из произвольного (больной сам выбирает, какое движение ему нужно совершить) и произвольного типов движения, генерирующихся на стволовом и спинальном уровнях. Субъективные патологические ощущения (сенсорный компонент) разнообразны, и часто пациенты вообще затрудняются в их описании, отмечая лишь мучительный дискомфорт в ногах. В одних случаях они могут быть весьма болезненными, в других — не носят болезненного характера, но очень тягостны и плохо переносятся самими пациентами. Патологические ощущения, как правило, двусторонние, симметричные, но могут быть и асимметричными, больше выраженными на стороне преобладания двигательного дефекта [1]. В начале заболевания эти ощущения ограничиваются лишь стопами и голенями, на поздних стадиях БП они могут распространяться на бедра и даже верхние конечности. СБН имеет следующие особенности [1, 21, 35]:

1. По мере прогрессирования заболевания соотношение между произвольными и произвольными движениями меняется в сторону последних.

2. Интенсивность болевых ощущений зависит от позы и двигательной активности больного. Они сильнее выражены в горизонтальном положении и уменьшаются в вертикальном.

3. СБН имеет четкий суточный ритм и возникает в вечерние и ночные часы.

4. Движения, совершаемые больными, как правило, несут повторяющийся, стереотипный характер.

5. У каждого больного формируется свой репертуар движений, помогающий уменьшить неприятные ощущения в ногах.

Акатизия — психомоторный феномен, характеризующийся неусидчивостью, непреодолимой потребностью двигаться, чтобы уменьшить невыносимое чувство внутреннего беспокойства и дискомфорта.

Подобно многим болевым синдромам, которые встречаются при БП, акатизия при прицельном расспросе выявляется достаточно часто. Более 60% пациентов отмечают потребность в периодическом совершении движений, но в клинической практике акатизию могут принимать за хореический гиперкинез пика или конца дозы. Поэтому существуют некоторые сложности в проведении дифференциальной диагностики с хореоформными гиперкинезами при моторных флюктуациях.

Известно, что помимо нейролептиков причиной лекарственной акатизии может быть прием метоклопрамида, леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антагонистов кальция, бензодиазепинов и антисеротонинергических препаратов. При БП акатизия нередко возникает спонтанно, вне связи с приемом лекарственных средств, но чаще ее возникновение связывают с фазой прекращения действия очередной дозы леводопы, т. е. могут иметь место флюктуации в появлении и выраженности акатизии, зависящие от концентрации леводопы. Связь между акатизией и дофаминергической недостаточностью хорошо установлена. Так же как и СБН, акатизия состоит из двух

компонентов. Сенсорный компонент акатизии представляет собой неприятные внутренние ощущения в виде тревоги, напряжения, болезненные ощущения в ногах, которые императивно побуждают больного к движению, во время которого эти сенестопатии заметно ослабевают. Двигательный компонент акатизии чаще представлен стереотипными движениями (раскачивание туловища, постоянное изменение позы, переминание с ноги на ногу, заламывание или потирание рук и др.). В тяжелых случаях избыточная двигательная активность практически не поддается произвольному контролю. Из-за потребности в постоянном движении такие пациенты не могут поддерживать беседу и выполнять какую-либо работу. Акатизия диагностируется лишь при наличии как двигательного, так и сенсорного компонентов, но их соотношение может быть различным [24].

Иногда акатизию расценивают как проявление СБН, особенно если ее двигательный компонент ограничен нижними конечностями. В таблице представлены отличительные особенности СБН и акатизии.

#### *Основные дифференциально-диагностические признаки акатизии и СБН*

Акатизия	СБН
Сенсорный компонент не имеет четкой локализации и хуже поддается описанию	В основном ограничивается нижними конечностями
Не зависит от времени суток	Возникает в вечернее или ночное время
Движения многообразны и больше выражены в вертикальном положении, а в горизонтальном положении уменьшаются	Движения имеют тенденцию к стереотипности. СБН более выражен в горизонтальном положении и значительно уменьшается или исчезает в вертикальном положении

Наиболее сложной по своим характеристикам, механизмам развития и подходам к лечению является первичная, или центральная, боль. Нейрофизиологические исследования свидетельствуют о широком распространении расстройств сенсорной афферентации у пациентов с БП. Нарушение ноцицептивных процессов имеет место на нескольких уровнях, включая задние рога спинного мозга и медиальный спиноретикулоталамический путь. Кроме того, болевое восприятие зависит от состояния других функциональных систем ЦНС, которые определяют наличие вегетативного, аффективного, когнитивного компонентов боли [2].

Существует два основных механизма, способствующих увеличению болевой чувствительности и высокой распространенности болевых феноменов у пациентов с БП:

1. Снижение активности нисходящей ингибиторной контролирующей системы. Электрическая стимуляция черного вещества оказывает влияние на проведение болевой импульсации в пределах задних рогов спинного мозга посредством дофаминергического нисходящего тормозного пути, происходящего из нейронов среднего мозга.

2. Нарушение центральных ноцицептивных процессов с расстройством сенсомоторной интеграции вследствие вовлечения базальных ганглиев, латерального и медиального путей, передающих болевую импульсацию [19].

Латеральный путь, включающий спиноталамический тракт, представляет собой быстропроводящую систему, которая проецируется прямо к таламусу и в первичную сенсорную кору. Медиальный спиноретикулоталамический путь — система медленнопроводящих волокон, которая

проецируется к среднему мозгу с синапсами в гигантоцеллюлярном ядре, парабрахиальном регионе, периакведуктальном сером веществе и гипоталамусе, интраламнарном и медиальном таламических ядрах, амигдале, гипоталамусе, передней цингулярной коре. Этот путь имеет связи с автономной нервной системой и участвует в формировании вегетативного, аффективного и когнитивного компонентов боли. В структурах медиального болевого пути обнаруживаются погибшие нейроны и накопление телец Леви – наиболее часто в парабрахиальных ядрах, голубом ядре и периакведуктальном сером веществе [3, 5, 6, 33].

Наряду с известной ролью в организации движений, базальные ганглии (БГ) выполняют важную функцию в передаче разномодальной, в том числе и ноцицептивной, информации. Они являются ключевыми структурами функциональных петель «таламус – кора – БГ», сформированными в процессе эволюции, определяют множественность аспектов болевого синдрома и включают интеграцию моторного, эмоционального, автономного и когнитивного ответа на боль [2, 6].

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что центральный болевой синдром чаще локализуется на стороне двигательного дефекта. Связь центральной боли с нейротрансмиттерными нарушениями в БГ доказывает редкое ее появление или усиление в «off»-эпизодах, в течение которых имеется истощение дофамина. Наличие корреляции между болевым синдромом и концентрацией дофамина указывает на соответствующие терапевтические подходы в лечении хронического болевого расстройства при БП [6, 12, 20]. Участие БГ в переработке болевой информации было доказано экспериментальными и клиническими исследованиями, результаты которых можно свести к следующим положениям: 1) при болевой стимуляции изменяются метаболизм и кровоток в БГ; 2) электрическая или фармакологическая стимуляция БГ вызывает специфическое поведение животных, подобное тому, которое наблюдается, когда они испытывают боль; 3) болевые симптомы нередко возникают после повреждения БГ [30].

Определенную роль в патогенезе центральных болевых расстройств может играть дисфункция дофаминергических нейронов вентральной покрышки среднего мозга. К этой категории болевых феноменов можно отнести СБН, акатизию «off»-периода, а также менее известные неврологам синдром «горящего рта», болевые феномены и жжение в области половых органов и др. По мнению других авторов, W. Ondo и J. Jancovic [22], ведущую роль в патогенезе центральных болевых феноменов и СБН играют нисходящие диэнцефально-спинальные дофаминергические проекции, источником которых является группа дофаминергических нейронов, расположенных в каудальном отделе таламуса и периакведуктальном сером веществе среднего мозга. Эта система модулирует прохождение сенсорной импульсации через спинной мозг, участвует в восприятии боли, поддерживая активность ноцицептивных механизмов. Недостаточность дофаминергического мезокортикального пути, иннервирующего лобную и поясную кору, лежит в основе акатизии. Клозапин, имеющий высокое сродство к D4-рецепторам мезокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем, может быть эффективным в лечении этого состояния. Положительный эффект опиоидов и бета-блокаторов в лечении центрального болевого синдрома при БП свидетельствует о вовлеченности опиоидергической, норадренергической

систем, а также об их нарушенном взаимодействии с дофаминергическими системами [8].

Несмотря на то что возникновение центрального болевого синдрома при БП связано с патологией БГ и центральными дофаминергическими механизмами, как указывалось выше, соответствия между степенью двигательных нарушений и выраженностью болевого синдрома нет. Так, например, в некоторых случаях боль наблюдается контралатерально по отношению к моторным симптомам заболевания [6]. Иногда появление боли может за несколько лет предшествовать развитию классических двигательных нарушений [15, 16, 25]. Степень ригидности, брадикинезии, тремора и постуральной неустойчивости у пациентов с болевыми симптомами при БП не отличается от таковой у пациентов без болевых расстройств [31]. Кроме того, нет корреляции между болью и тремором или ригидностью [29, 37]. Хотя антипаркинсонические препараты уменьшают выраженность моторных и болевых симптомов БП, но в некоторых случаях вследствие их применения могут также усиливаться сенестопатические расстройства и боль [22, 31].

Вышеизложенные положения, а также отсутствие положительного эффекта назначенной дофаминергической терапии на болевые феномены у ряда пациентов свидетельствуют о вовлечении других нейротрансмиттерных систем в центральные ноцицептивные процессы при БП. Недофаминергические системы (аминомасляная кислота, глутамат, энкефалины, эндорфины), задействованные в патогенезе различных моторных осложнений, могут вносить немалый вклад в формирование центрального болевого синдрома [4, 13]. При БП имеются значительные патологические изменения в серотонинергической системе. Дегенерация серотонинергических нейронов в пределах дорсального и медиального ядер шва была выявлена при проведении патологоанатомических исследований [14, 28]. Наиболее выраженной дегенерации со значительным снижением уровня норэпинефрина подвергается locus ceruleus (LC; голубое пятно), которое дает проекции, главным образом тормозные, практически ко всем регионам нервной системы, включая сенсорные области (чувствительные ядра спинного мозга, ядра тройничного нерва, парietальная кора и др.) [31]. С дегенеративными процессами LC, а также с функциональными и анатомическими дефектами в проекциях, соединяющих LC со структурами ствола мозга, черным веществом, таламическими сенсорными центрами и др., связывают возникновение спонтанных сенсорных расстройств, воспринимаемых пациентами как очень неприятная, плохо локализованная и неопределенная по характеру боль [32].

Сложность и многогранность болевых синдромов при БП нередко обусловлены сочетанием нескольких патогенетических механизмов. Достаточно хорошо изученным является вопрос о роли депрессии в модуляции болевого восприятия [11, 23]. Другим важным фактором, оказывающим воздействие на болевое восприятие, является состояние когнитивных функций, в частности процессов внимания. Влияние эмоциональных и когнитивных факторов на выраженность болевых синдромов при БП, вероятно, реализуется через мезолимбическую и мезокортикальную дофаминергические системы. У некоторых болевых феноменов, таких как СБН, прослеживается четкий суточный ритм их возникновения, что может отражать вовлеченность структур гипоталамуса, регулирующих суточные циклы физиологических процессов в организме [27, 35]. Поскольку в основе СБН лежит дофаминергическая

дисфункция, параллельно вариабельности выраженности этого феномена в течение суток наблюдаются циркадные изменения и в дофаминергической системе, в частности в тубероинфундибулярной. В связи с этим необходимо отметить важную роль нарушения баланса между дофамином и мелатонином в патогенезе СБН и других симптомов БП, имеющих суточную и/или сезонную зависимость [27, 38]. Известно, что мелатонин является многофункциональным гормоном, что определяется широким представительством его рецепторов в различных образованиях головного мозга. Наиболее высокий уровень гормона и плотность мелатониновых рецепторов (MT1, MT2 и MT3) в переднем гипоталамусе (преоптическая, медиобазальная области), за которыми следуют промежуточный мозг, гиппокамп, стриатум и неокортекс. Синтез мелатонина эффективно происходит только с наступлением темноты и снижается в светлую фазу суток. Дневной ритм продукции мелатонина зависит от освещенности сетчатки, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты. Предполагается, что дофамин (биохимический аналог света) передает пигментному эпителию сигнал о свете, а мелатонин (биохимический аналог темноты) — о темноте, причем баланс между этими двумя нейrogормонами регулирует функцию пигментного эпителия сетчатки при изменении адаптации. Повреждение любого звена регуляции синтеза гормона, начиная с сетчатки, приводит к снижению ночной секреции мелатонина, распаду циркадианного ритма на отдельные составляющие. Установлено, что при БП ночная секреция мелатонина

значительно снижается, как и секреторная активность шишковидной железы в целом. Это способствует развитию различных немоторных симптомов БП, в том числе СБН и других сенестопатических расстройств. Экспериментально было доказано, что мелатонин шишковидной железы оказывает анальгетическое действие за счет взаимодействия с опиатными рецепторами. Поскольку опиоидные пептиды выступают в роли посредников анальгетического действия мелатонина, снижение его модуляторных функций влечет нарушение «тонкой настройки» опиоидергической системы и способствует появлению сенсорных симптомов [27, 38]. Помимо синдромов, связанных с изменениями циркадных ритмов, нарушение секреции мелатонина играет важную роль и в возникновении немоторных флюктуаций при БП. Установлено, что центральные болевые расстройства и другие моторные и немоторные симптомы БП (депрессия, тревога), подверженные «on-off»-флюктуациям в течение суток, связаны с мелатониновой дисрегуляцией в системе LC—шишковидная железа [26].

Таким образом, клинические особенности болевых расстройств при БП определяются многими факторами и патогенетическими механизмами их развития в каждом отдельном случае. Поэтому ведение пациентов с болевыми синдромами при БП представляет сложную задачу, успешное решение которой возможно при максимально полном учете всех факторов патогенеза и последующей адекватной их коррекции, причем поиск правильных подходов к лечению должен быть индивидуален.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allen R.P., Dean T., Earley C.J. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005;6:429–34.
- Borsook D., Upadhyay J., Chudler E.H., Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia — insights gained through human functional imaging. *Molecular Pain.* 2010;6:27.
- Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005;20:1557–63.
- Brotchie J.M. Non dopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord.* 2005;20:919–31.
- Burkey A.R., Carstens E., Jasmin L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci.* 1999;19:4169–79.
- Chudler E.H., Dong W.K. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain.* 1995;60:3–38.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5:63–72.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease.* Pfeiffer R.F., Wszolck Z.K., Ebadi M., editors. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. P. 225–37.
- Ford B., Louis E.D., Geene P., Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11:421–6.
- Ford B., Pfeiffer R.F. Pain syndromes and disorders of sensation. In: *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction.* Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I., editors. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. P. 255–70.
- Gagliese L., Melzack R. Pain in the elderly. In: *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* McMahon S., Koltzenburg M., editors. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006. P. 1169–79.
- Giuffrida R., Vingerhoets F.J., Bogousslavsky J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:407–18.
- Hallett P.J., Standaert D.G. Rationale for use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther.* 2004;102:155–74.
- Halliday G.M., Blumberg P.C., Cotton R.G. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res.* 1990;510:104–7.
- Koller W.C. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology.* 1984;34:957–9.
- Koller W.C. When does Parkinson's disease begin. *Neurology.* 1992;42(S4):27–31.
- Kosek E., Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain.* 2000;88:69–78.
- Lautenbacher S., Rollman G.B. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain.* 1997;13:189–96.
- Lee M.A., Walker R.W., Hildreth T.J. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32:462–9.
- Muntean M.-L., Dumbrava L.P. Pain in Parkinson's disease patients. *Romanian J Neurology.* 2009;VIII(3):144–50.
- Ondo W., Jankovic J. Restless legs syndrome. Clinicoetiologic correlates. *Neurology.* 1996;52:1435–41.
- Quinn N.P., Koller W.C., Lang A.E., Marsden C.D. Painful Parkinson's disease. *Lancet.* 1986;1:1366–9.
- Rugh J.D. Psychological components of pain. *Dental Clinics of North America.* 1987;31(4):579–94.
- Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia. *Schizophr Bull.* 1996;21:431–49.
- Sandyk R. Back pain as an early symptom of Parkinson's disease. *S Afr Med J.* 1982;61:3.
- Sandyk R. Locus coeruleus-pineal melatonin interactions and the pathogenesis of the «on-off» phenomenon associated with mood changes and sensory symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 1989;49(1–2):95–101.
- Sandyk R. Pineal melatonin and sensory symptoms in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci.* 1989;10(4):399–403.
- Scatton B., Javoy-Agid F., Rouquier L. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res.* 1983;275:321–8.
- Schott G.D. Pain in Parkinson's disease. *Pain.* 1985;22:407–11.
- Silva E.G., Viana M.A., Barasnevicus Quagliato E.M.A. Pain in Parkinson's disease. Analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(1):26–9.
- Snider S.R., Fahn S., Isgreen W.P., Cote L.J. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology.* 1976;26:423–9.
- Szabadi E. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci.* 2012;6:1–15.
- Tinazzi M., Del Vesco C., Fincati E. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:822–5.
- Tolosa E., Compta Y., Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:S2–7.
- Trenkwalder C., Hening W.A., Walters AS. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1999;14:102–10.
- Truini A., Frontoni M., Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *J Neurol.* 2013;260:330–4.
- Urakami K., Takahashi K., Matsushima E., et al. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatr Neurol.* 1990;44:589–93.
- Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol.* 2001;21:605–16.

# ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА ПРИ СИНДРОМЕ НЕВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У МУЖЧИН

Аляев Ю.Г.<sup>1</sup>, Есилевский Ю.М.<sup>2</sup>, Демидко Ю.Л.<sup>1</sup>, Байдувалиев А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека и <sup>2</sup>Научно-исследовательский отдел неврологии Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

*Проанализированы показатели поверхностной электромиографии (ЭМГ) мышц тазового дна у 67 пациентов с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Анализ результатов поверхностной ЭМГ и сопоставление их с выраженностью симптоматики СХТБ позволили выявить снижение показателей ЭМГ и нестабильность сигнала мышц в покое при усилении тяжести состояния, что указывает на связи между функциональным состоянием мышц тазового дна и тяжестью симптомов СХТБ.*

**Ключевые слова:** синдром хронической тазовой боли; поверхностная электромиография таза.

**Контакты:** Юрий Михайлович Есилевский; [DEssil@croc.ru](mailto:DEssil@croc.ru)

**Для ссылки:** Аляев Ю.Г., Есилевский Ю.М., Демидко Ю.Л., Байдувалиев А.М. Функциональное состояние мышц тазового дна при синдроме невоспалительной хронической тазовой боли у мужчин. Российский журнал боли. 2014;(2):8–10.

## *Functional condition of pelvic floor muscles in non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome in men*

*Alyayev Yu.G.<sup>1</sup>, Esilevsky Yu.M.<sup>2</sup>, Demidko Yu.L.<sup>1</sup>, Baiduvaliyev A.M.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Uronephrology and Reproductive Human Health Research Institute;*

*<sup>2</sup>Neurology Research Department at Scientific Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

*Superficial electromyography (EMG) parameters of pelvic floor muscles were analyzed in 67 patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS). Analysis of superficial EMG results and their comparison with CPPS intensity signs revealed EMG parameters reduction and signal instability of muscles at rest in the condition's severity intensification, demonstrating the link between pelvic floor muscles functional state and CPPS severity signs.*

**Key words:** chronic pelvic pain syndrome; superficial electromyography of the pelvis.

**Contact:** Yuriy Mihajlovich Esilevsky; [DEssil@croc.ru](mailto:DEssil@croc.ru)

Хроническая тазовая боль, постоянная или рецидивирующая, — состояние, связанное с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, кишечника, сексуальными и гинекологическими дисфункциями [5], при этом инфекционные причины или другие патологические процессы, которые могли бы быть причиной боли, не установлены. К вероятным причинам синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) относятся обструкция нижних мочевых путей [8], интрапростатический рефлюкс [10], нервно-мышечные расстройства [6], нарушение кровообращения в органах таза [2], интерстициальный цистит [11], психогенные расстройства [1].

В возникновении СХТБ большое значение имеет дисфункция мышц таза. Изменение состояния мышц может быть обусловлено патологической импульсацией из близкорасположенных пораженных органов [4].

Современные представления позволяют обосновать применение в лечении СХТБ невоспалительного генеза фармакологических средств, используемых при хронической боли иной этиологии, — антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также коррекцию тазовых мышечно-тонических и миофасциальных синдромов [3].

Для инструментального исследования функционального состояния мышц таза применяется поверхностная электромиография (ЭМГ) [7].

**Целью** исследования было изучение изменения функционального состояния мышц таза у пациентов с

синдромом невоспалительной тазовой боли с помощью поверхностной ЭМГ.

**Материал и методы.** Анализировались показатели поверхностной ЭМГ мышц тазового дна (mm. bulbocavernosus, mm. levator ani, mm. coccygeus, mm. sphincter ani externus, mm. ischiocavernosus) у 67 пациентов с хронической тазовой болью. Возраст пациентов составил 39 [22; 73] лет<sup>1</sup>. С целью объективизации жалоб все пациенты заполняли анкету шкалы симптомов хронического простатита Национального института здоровья США (NIH-CPSI). Эта шкала относится к общепринятым способам, позволяющим наиболее точно определить тяжесть симптомов заболевания и качество жизни пациента [2]. Она состоит из 9 вопросов, описывающих частоту, локализацию и интенсивность боли. В анкете уточняется связь жалоб с мочеиспусканием и семяизвержением. Пациент может уточнить текущее качество жизни и влияние на него симптомов.

Анамнез заболевания в группе составил в среднем 3 года (от 1 года до 6 лет). У всех пациентов предварительное проводилось обследование с целью дифференциальной диагностики и исключения воспалительных и других заболеваний нижних мочевых путей, а также заболеваний нервной системы и кишечника. Таким образом, у пациентов установлен диагноз невоспалительного СХТБ ПВ.

Пациентам выполняли исследование мышц тазового дна с применением электромиографа Neurotrack ETS.

<sup>1</sup>Указаны медиана [5-й; 95-й перцентили].

Протокол ЭМГ-диагностики в течение нескольких минут предоставляет объективное измерение способности пациента к сильному и стабильному нейромышечному отклику. Измерение силы, скорости сокращения, стабильности сокращения и расслабления производится в течение ряда повторений (попыток) сокращений / расслаблений («работа»/«отдых»).

Обычно производится пять попыток, включающих период работы 10 с и период отдыха 10 с. Данный режим сокращений достаточен для уточнения функционального состояния мышц таза [12].

Пациента просят расслабить, а затем напрячь мышцу до максимального уровня, который пациент может без особого напряжения воспроизвести пять раз, следуя звуковым сигналам «работа» и «отдых», каждый раз с возможно меньшей временной задержкой. Пять повторений, с одной стороны, дают достаточно статистически достоверные данные, а с другой – не слишком утомительны для пациента, иначе последнее повторение может вызвать эффект нарастающей усталости.

Таким образом, пациент повторно сокращает мышцу настолько быстро, насколько может, и настолько сильно, насколько он субъективно ощущает это в данный момент.

Регистрация сигнала осуществлялась с применением перинеальных электродов, которые устанавливали на кожу промежности справа и слева латерально от ануса. Электроды размещают на поверхности кожи непосредственно над мышцей, которая должна быть исследована.

Средняя амплитуда ЭМГ в микровольтах (мкВ), поддерживаемая в каждом из периодов работы, за исключением первой секунды, в течение которой происходит переходный процесс, показывает силу мышцы. Это та сила, с которой пациент субъективно может многократно сокращать мышцу в текущий момент.

Девияция сигнала, измеряемого во время сокращения с постоянной силой, характеризует стабильность мышцы, что означает способность надежного управления последней. Данная величина называется средней девиейцией.

Девияция в процентах для периодов работы и отдыха может быть вычислена делением соответствующей девияции на соответствующее среднее значение:

$$\text{Девияция периода «работа»} = \frac{\text{Средняя девияция периода «работа»}}{\text{Среднее значение периода «работа»}} \cdot 100\%.$$

$$\text{Девияция периода «отдых»} = \frac{\text{Средняя девияция периода «отдых»}}{\text{Среднее значение периода «отдых»}} \cdot 100\%.$$

Указанные величины в процентах называются коэффициентами нестабильности. Девияция >20% обычно свидетельствует о нарушении управляемости и стабильности мышечной деятельности.

Время, измеренное от отметки «работа» до достижения 75% от среднего значения периода «работа», называется временем сокращения. Аналогично время, измеренное от отметки «отдых» до уменьшения сигнала до 37,5% от предыдущего среднего значения периода «работа», называется временем расслабления. Таким обра-

зом, каждое исследование дает ряд числовых показателей, отражающих состояние нейромышечных реакций на данный момент.

«Средняя работа» (в мкВ) – это величина ЭМГ-сигнала в период работы.

«Среднее пиковое значение» (в мкВ) – это величина максимального сокращения мышцы, которая обычно на 40% больше значения средней работы. Данная величина для полного анализа является второстепенной.

«Время расслабления мышцы» (в секундах) – время, которое требуется, чтобы мышца перешла в состояние покоя. Здоровая мышца обычно переходит к низкой величине сигнала ЭМГ в состоянии покоя меньше чем за 1 с. Большее значение времени расслабления свидетельствует о повреждении мышцы или о нарушении ее иннервации.

«Средний отдых» (в мкВ) – это значение сигнала ЭМГ, когда мышца находится в состоянии отдыха перед следующим сокращением. В состоянии отдыха сигнал обычно <4 мкВ, большее значение говорит о начале сокращения мышцы. Средняя девияция периода «работа» (в мкВ или %) вычисляется как средняя девияция величины сигнала ЭМГ в период «работа» (за 1 с). Если девияция >20%, состояние мышцы нестабильно.

**Результаты.** Легкая симптоматика (сумма баллов по шкале NIH-CPSI от 0 до 14) выявлена у 9 (13,0%), умеренная симптоматика (от 15 до 29 баллов) – у 36 (52,2%), тяжелая симптоматика (от 30 до 43 баллов) – у 24 (34,8%) пациентов.

Время сокращения в группе составило 0,9 (0,55–1,25) с, амплитуда сигнала при сокращении – 4,9 (1,05–25,8) мкВ, девияция сигнала при сокращении – 6,8 (3,95–24,85)%, амплитуда сигнала в покое – 0,9 (0,3–6,8) мкВ, девияция сигнала в покое – 12,5 (5,15–41,65)%, время расслабления – 1,0 (0,55–2,0) с.

Полученные показатели сравнили с клинической симптоматикой, оцененной по шкале NIH-CPSI. Время сокращения мышц таза у пациентов с различной тяжестью, амплитуда ЭМГ-сигнала при сокращении, девияция сигнала при напряжении в группах значимо не различались. Амплитуда сигнала в покое была значимо ниже в группе с тяжелой симптоматикой ( $p \leq 0,001$ ; рис. 1).

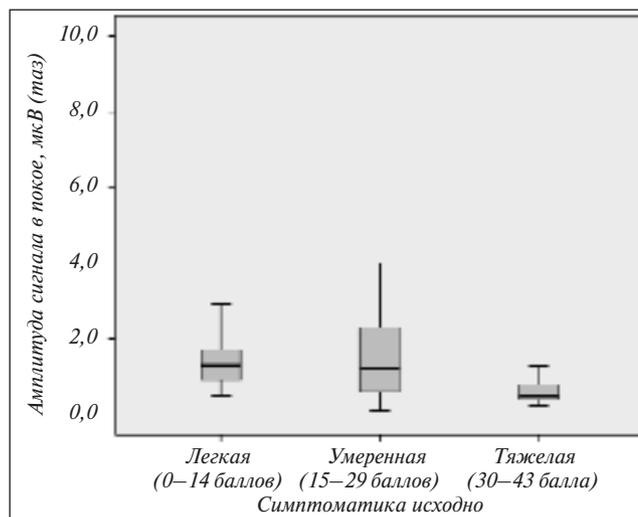


Рис. 1. Амплитуда ЭМГ-сигнала (мкВ) в покое ( $n=67$ ) при СХТБ разной степени выраженности

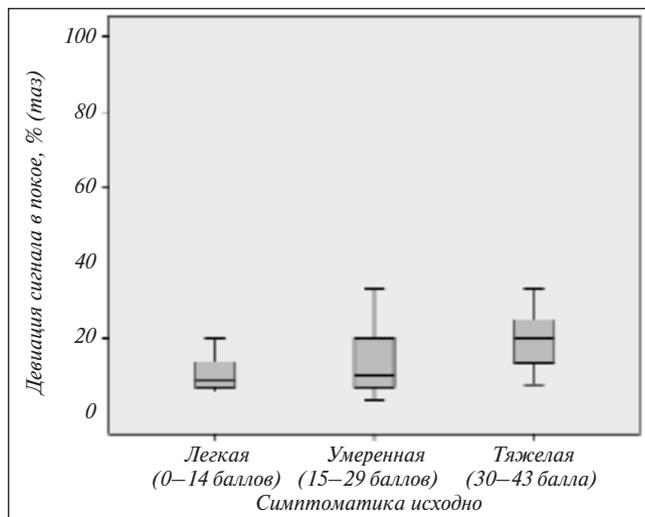


Рис. 2. Отклонение ЭМГ-сигнала (%) в покое ( $n=67$ ) при СХТБ разной степени выраженности

Девияция сигнала мышц тазового дна в покое также была выше в группах с тяжелой симптоматикой ( $p \leq 0,001$ ; рис. 2).

Время расслабления мышц таза увеличивалось при возрастании тяжести (выраженности) симптоматики хронической тазовой боли ( $p \leq 0,025$ ).

**Обсуждение.** Предположение о связи симптомов хронической невоспалительной тазовой боли с состоянием мышц промежности основано на анатомической и функциональной связи органов таза.

Ранее проведенное исследование показало признаки нестабильности функции мышц тазового дна у пациентов

с СХТБ по сравнению со здоровыми добровольцами [7]. Это выразилось в повышении тонуса и нестабильности ЭМГ-сигнала при произвольном сокращении и расслаблении мышц таза у пациентов по сравнению со здоровыми. Авторы указали на ценность метода поверхностной ЭМГ в диагностике невоспалительного СХТБ.

Анализ результатов поверхностной ЭМГ и сопоставление с выраженностью симптоматики СХТБ выявил снижение показателей ЭМГ и нестабильность сигнала мышц в покое при усилении тяжести состояния, что указывает на возможную связь между функциональным состоянием мышц тазового дна и тяжестью симптомов СХТБ.

Изменение функционального состояния мышц может быть не только первичным источником патологических симптомов, но и обуславливаться ответной реакцией на патологические изменения соседних органов (простата, прямая кишка, тазобедренный сустав). У обследованных пациентов были исключены патологические изменения соседних органов. Поэтому можно предположить, что измененное состояние мышц таза является самостоятельной причиной возникновения СХТБ. Таким образом, ЭМГ мышц промежности у пациентов с невоспалительным СХТБ является неинвазивным и довольно информативным методом диагностики. Представленные результаты показывают связь (первичную или ответную) между СХТБ и функциональным состоянием мышц промежности по данным поверхностной ЭМГ таза. Указанная характеристика мышц промежности позволит объективизировать симптоматику по степени ее выраженности, уточнить направления дифференциальной диагностики с другими причинами тазовой боли. Кроме того, показатели ЭМГ могут быть использованы для объективного контроля эффективности лечения СХТБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия. Фарматека. 2008;6(160):10–5.
2. Есилевский Ю.М., Клейнард В.Г. Хроническая тазовая боль – ишемическая болезнь таза? В кн.: Научные тезисы международного междисциплинарного симпозиума. Нижний Новгород, 16–17 июня 2008 г. Нижний Новгород; 2008. С. 10–11.
3. Извозчиков С.Б. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли у мужчин (история вопроса). Урология. 2007;3:111–4.
4. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. Казань: Книжный дом; 1995. 208 с.
5. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Urology. 2003;61(1):37–49.
6. Andersen J.T. Treatment of prostatodynia. In: Nickel J.C., editor. Textbook of Prostatitis. London: ISIS Medical Media Ltd.; 1999. P. 357–64.
7. Hetrick D.C., Glazer H., Liu Y.W., et al. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. Neurourol Urodin. 2006;25(1):46–9.
8. Kaplan S.A., Te A.E., Jacobs B.Z. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. J Urol. 1994;152(6 Pt 1):2063–5.
9. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J.Jr., et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol. 1999;162(2):369–75.
10. Persson B.E., Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. J Urol Mar. 1996;155(3):958–60.
11. Sant G.R., Nickel J.C. Interstitial cystitis in chronic prostatitis: The same syndrome? In: Textbook of Prostatitis. Oxford, UK: Medical Media; 1999. P. 69–76.
12. Tries J., Eisman E. Urinary incontinence. In: Biofeedback: a practitioner's guide. Andrasik F., Schwartz M.S., editors. New York: The Guilford press; 2003.

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Лихварь П.В.<sup>1</sup>, Древал О.Н.<sup>1</sup>, Кукушкин М.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, Россия

*В статье рассматриваются вопросы, связанные с прогнозированием исходов хирургического лечения неспецифической боли в спине. Поиск факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения больных с неспецифической болью в спине, обусловлен достаточно частым возвращением болевого синдрома после хирургического вмешательства на позвоночнике. Предполагается, что предоперационная оценка больных с болями в спине должна включать не только клинико-инструментальное исследование состояния позвоночника, отражающее проявления заболевания, но и выявление психологических особенностей пациентов, наличия тревожной и депрессивной симптоматики, катастрофизации, неадаптивных копинг-стратегий, которые могут быть связаны с высоким риском неудовлетворительного результата хирургического лечения у пациентов с болью в спине.*

**Ключевые слова:** боль в спине; факторы, определяющие эффективность хирургического лечения.

**Контакты:** Павел Валерьевич Лихварь; [varlihrout32@gmail.com](mailto:varlihrout32@gmail.com)

**Для ссылки:** Лихварь П.В., Древал О.Н., Кукушкин М.Л. Прогнозирование исходов хирургического лечения неспецифической боли в нижней части спины. Российский журнал боли. 2014;(2):11–18.

## *Prognosis of outcomes of non-specific lower back pain surgical treatment*

*Likhvar P.V.<sup>1</sup>, Dreval O.N.<sup>1</sup>, Kukushkin M.L.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

*The paper dwells on the issues relating to prognosis of outcomes of non-specific lower back pain surgical treatment. Rather frequent relapse of pain syndrome after vertebral surgery prompted looking for factors influencing the effectiveness of surgical treatment of patients with non-specific back pain. Preoperative assessment of patients with back pain is supposed to include not only clinical and instrumental evaluation of vertebral condition reflecting disease manifestation, but revealing as well patients' psychological features, the presence of anxiety and depression symptoms, catastrophization, non-adaptive coping strategies, which may lead to high risk of unsatisfactory result of back pain patients' surgical treatment.*

**Key words:** back pain; factors determining surgical treatment effectiveness.

**Contact:** Pavel Valeriyevich Likhvar; [varlihrout32@gmail.com](mailto:varlihrout32@gmail.com)

Хронические и рецидивирующие боли являются значимой проблемой для существенной части населения мира.

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 20% населения земного шара испытывает ту или иную форму хронической боли [48].

Боль в поясничной области — одна из наиболее распространенных причин потери трудоспособности и инвалидизации среди взрослого населения. Прямые затраты здравоохранения государств, направленные на лечение этой категории больных, являются поистине астрономическими и продолжают увеличиваться [46, 47].

В настоящее время в арсенале медицинского сообщества имеется достаточно методов, направленных на лечение пациентов с хронической болью в спине. К ним относятся использование фармакологических средств (опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты, антагонисты NMDA-рецепторов), оперативные вмешательства, физиотерапия, регионарная анестезия, в том числе и с применением стероидов, методы нейромодуляции (стимуляция спинного мозга, имплантируемые системы интратекальной доставки лекарственных средств и др.), программы мультидисциплинарной реабилитации пациентов с болью, методики альтернативной и нетрадиционной медицины [12].

Однако такое обилие методик может означать лишь то, что в настоящее время так и не найдена универсальная

стратегия лечения данной категории больных, а каждая процедура может лишь дополнять другую.

Все больше исследователей приводят данные о невысокой эффективности хирургического лечения пациентов с хронической болью в спине [32].

В медицинском сообществе прочно утвердилось понятие «failed back syndrome», или синдром неудачно оперированного позвоночника, главным проявлением которого считают персистирующий послеоперационный болевой синдром [2, 22]. По данным различных обзоров, возвращение болевого синдрома после хирургического вмешательства на позвоночнике происходит в 5–50% случаев [22].

При объяснении причин не всегда высоких результатов хирургического лечения боли в спине N.J. Birkmeier и J.N. Weinstein [10] пришли к следующим выводам. Во-первых, среди спинальных хирургов не существует консенсуса о показаниях и критериях отбора пациентов на ту или иную манипуляцию. Во-вторых, часто результат зависит и от опыта хирурга, и от травматичности примененного метода.

По разным данным, при оперативном вмешательстве у лиц с болевым синдромом в результате заболевания позвоночника в 20–40% случаев субъективная оценка исхода пациентом будет неудовлетворительной независимо от технически безупречного результата [4, 44].

Существенное страдание пациентов с синдромом неудачно оперированного позвоночника, колоссальные затраты со стороны государства, общества, направленные на

Таблица 1. Стандартизованные категории для прогнозирования исходов хирургического лечения боли в спине

Категории	Вопросы
Симптомы боли	Как часто в последнюю неделю Вас беспокоили симптомы: а) поясничная боль б) боль в ногах
Функции	Как часто в последнюю неделю боль мешала Вашей нормальной работе (включая работу по дому)?
Самочувствие	Если бы Вам пришлось остаток жизни чувствовать себя так, как сейчас, что бы Вы сказали?
Дееспособность	В течение скольких дней за последние 4 нед боль в спине или ногах не позволяла Вам идти на работу или учебу?
Удовлетворенность лечением	В ходе лечения боли в спине или ногах как бы Вы оценили в целом оказанную медицинскую помощь?

решение возникшей проблемы, вызвали поиск предикторов исхода в попытке выявить пациентов, которые с большей долей вероятности извлекут пользу из оперативного пособия [31, 35].

За последние 10–15 лет было сделано немало попыток выявить предикторы хирургического исхода при лечении боли в спине. Однако среди ученых и клиницистов до сих пор отсутствует единое мнение в отношении предсказательной силы важнейших предикторов. Скорее всего, это связано с методологическими особенностями, включающими дизайн исследования (ретроспективное или проспективное), статистические методы (двумерный или многомерный анализ), количество и тип используемых предикторов, их распространенность в каждой из групп пациентов. Также немалую роль играет оценка тех или иных прогностических факторов для конкретной патологии и хирургической процедуры [33].

Для оценки эффективности хирургического лечения боли в спине в 1998 г. R.A. Deуо и соавт. [16] был предложен набор стандартизованных категорий в прогнозировании исходов, которые включали: симптомы боли, функциональное состояние, общий статус здоровья, дееспособность, удовлетворенность лечением (табл. 1).

Вместе с тем последние исследования показали, что эти категории, несмотря на взаимосвязанность, не

являются взаимозаменяемыми в качестве критериев оценки исходов [17].

S.K. Mirza и соавт. в своей работе [34], посвященной стандартизованному измерению неблагоприятных последствий в спинальной хирургии, предложили для оценки исхода оперативного пособия анализировать факторы, связанные с характеристиками пациента, особенностями конкретной патологии и предлагаемого лечения.

Данная концепция отражает необходимость комплексного подхода в прогнозировании исходов лечения, отбора пациента для различных методов лечения, в том числе и хирургических, исходя из биопсихосоциальной модели боли (см. рисунок).

**Материал и методы.** С целью выявления прогностической ценности различных факторов при хирургическом лечении боли в спине нами был выполнен поиск в электронных базах данных Medline и EMBASE. Поиск осуществлялся по комбинации ключевых слов: predictors, outcome, lumbar surgery, low back pain, discectomy, laminectomy, risk factor, prospective – за период с 1980 по 2012 г.

**Результаты и обсуждение.** После исключения ретроспективных исследований на выборке из подростков и лиц старше 70 лет, больных ревматоидным артритом, спондилolistезом, поясничным стенозом, пациентов со специ-



Факторы, которые могут влиять на частоту и последствия побочных явлений





фическими заболеваниями позвоночника, а также абстрактов осталось 19 исследований (табл. 2).

Дальнейший разбор переменных продолжен исходя из их разделения на 4 категории: социально-демографическая, профессиональная, клиническая, психологическая.

**Социально-демографические переменные.** Многочисленные проспективные исследования (11 из 14), представленные в табл. 2, не показали влияния возраста на исход лечения [9, 11, 18, 21, 25, 26, 29, 41–43, 49]. Тем не менее в ретроспективных исследованиях была выявлена отрицательная ассоциация [33]. Вероятно, эти различия могут быть объяснены с точки зрения использования конечного критерия, по которому оценивался исход лечения. Так, если результат оценивать по степени восстановления трудоспособности, то старший возраст на момент оперативного лечения приведет к худшим результатам относительно скорости возвращения к работе. С другой стороны, в исследованиях, где в качестве предоперационных переменных одновременно учитывали возраст и продолжительность жалоб, была обнаружена хорошая корреляция между последними. Принимая во внимание, что продолжительность жалоб пациента является одним из самых неблагоприятных прогностических факторов, можно предположить роль возраста в качестве маркера продолжительности симптомов, особенно в тех случаях, когда последний не учитывался [33].

Большинство проспективных исследований (9 из 14) не выявляют связи половой принадлежности с результатом хирургического лечения [9, 11, 14, 26, 29, 41–43, 49]. Несмотря на это, в ряде ретроспективных и проспективных исследований женский пол ассоциируется с худшим прогнозом [33]. По мнению А.С. Johansson и соавт. [25], женский пол является прогностически неблагоприятным фактором в отношении качества жизни в течение 1 года после операции.

Однако объяснение этому до сих пор не найдено, или проблема сводится только к биологическим различиям между мужчинами и женщинами в скорости заживления, потенциале регенерации, механической прочности костной ткани и др.

Такие показатели, как рост и масса тела, также не претендуют на роль значимых прогностических факторов [11, 18, 41]. Семейное положение не ассоциируется с исходом в 3 из 4 исследований [18, 41, 43].

При рассмотрении социально-демографических переменных единственным неблагоприятным фактором, предсказывающим неудовлетворительный исход, оказывается низкий уровень образования [15]. Из представленных в табл. 2 публикаций этот факт подтверждается в 6 из 7 проспективных исследований. При этом низкий уровень образования неблагоприятно влияет на все виды исхода [15, 18, 24–26, 49]. Эти данные свидетельствуют о том, что низкий социально-экономический статус является фактором риска развития различных хронических болевых состояний [19, 23].

При этом причины зависимости исхода хирургического лечения от уровня образования в настоящее время не полностью выяснены, хотя исход и может быть вызван различными факторами, такими как тяжелые условия труда, не всегда доступная квалифицированная медицинская помощь, нездоровый образ жизни.

С другой стороны, люди с высоким уровнем образования, более высоким доходом, находящиеся на высокой ступени социальной лестницы, имеют большую мотивацию, ряд обязанностей перед обществом и своей семьей, личную заинтересованность в том, чтобы не замечать остаточные явления после операции и скорее вернуться к своей работе [27].

**Профессиональные переменные.** К факторам, претендующим на прогностическую ценность при хирургическом лечении больных с болями в спине, относят: условия труда, удовлетворение от работы, продолжительность отпуска по болезни.

Согласно исследованию К. Silverplats и соавт. [42], число дней нетрудоспособности является значимым прогностическим фактором с точки зрения как объективной, клинической, так и субъективной оценки пациентом исхода оперативного лечения.

Так, среди пациентов, которые находились на больничном менее 2 мес, удовлетворительные результаты регистрировались в 80% случаев.

С другой стороны, нахождение на больничном более 3 мес достоверно ассоциировалось с худшим результатом. При этом потребность в анальгетиках регистрировалась в 3 раза чаще, а восстановление работоспособности, возвращение к труду происходило в 3 раза медленнее [42].

Таким образом, длительность нахождения на больничном является важным не только статистическим, но и клиническим прогностическим фактором.

Длительное отсутствие на работе до операции по причине болезни является устойчивым негативным предиктором для возобновления трудовой деятельности, общего результата лечения, удовлетворенности пациента и функционального состояния, связанного со спиной.

Данный показатель можно рассматривать только как предиктор, а не объясняющий фактор, поскольку сам показатель связан с другими переменными: продолжительностью боли в ноге, болью в спине и ногах, зависимостью от анальгетиков, показателями функционального состояния [38].

По данным, представленным в табл. 2, данный показатель отмечен как неблагоприятный в 5 проспективных исследованиях из 7 [14, 18, 21, 42, 43].

Изучению условий труда (в том числе тяжести физического труда) как независимого предиктора исходов хирургического лечения патологии позвоночника посвящено немного исследований, и их результаты часто довольно противоречивы. В двух проспективных исследованиях пациентов с хроническими поясничными болями вследствие дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике выявлена отрицательная взаимосвязь с исходом [21, 24], однако в трех других исследованиях не обнаружено влияние тяжелого физического труда на исход операции [18, 41, 43]. Вероятно, хотя условия труда не обязательно определяют степень боли и дисфункции после операции, они вполне могут влиять на решение пациента вернуться к труду, требующему тяжелых физических усилий.

Влияние удовлетворенности работой на возобновление трудовой деятельности убедительно доказывается на материале большинства исследований [24, 26, 41]. Производственный стресс и пассивность на работе отрицательно коррелируют с различными видами исходов, такими как возвращение к работе, послеоперационное облегчение боли, дисфункция, связанная со спиной.

**Психологические переменные.** Важное значение психосоциальных факторов в развитии хронической и рецидивирующей боли в спине доказано в многочисленных исследованиях [3, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 21, 28, 30, 41, 43]. Неадаптивные стратегии преодоления, тревога, депрессия, соматизация, катастрофизация, как предполагают, связаны с высоким риском неудовлетворительного результата у пациентов с болью в спине, поэтому ранняя идентификация

и последующая модификация психологического фона и поведения больных могут быть эффективным средством для уменьшения или предотвращения рецидивирующих и персистирующих хронических болевых синдромов [15, 33].

Депрессия – наиболее частое психологическое расстройство при хронической боли. Она отмечается примерно у 50% пациентов, страдающих хронической болью в спине [1, 7, 8]. Многочисленные исследования свидетельствуют о связи боли и депрессии, но не решают вопроса: боль приводит к депрессии или провоцируется ею [9, 11, 28, 41, 43].

По данным, представленным в табл. 2, в половине проспективных исследований депрессия ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [9, 11, 28, 30, 41, 43], тогда как в других не отмечено значимой корреляции с исходом [15, 20, 21, 24, 26, 42].

К.И. Chaichana и соавт. [11] показали, что выявляемые в предоперационном периоде депрессия и соматизация являются неблагоприятными прогностическими факторами в отношении таких показателей исхода, как качество жизни и функциональный статус, при этом минимально оказывая влияние на интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде. В то же время, по данным L. Agrino и соавт. [9], наличие депрессивной симптоматики в предоперационном периоде является прогностически неблагоприятным фактором в отношении сохранения послеоперационного болевого синдрома.

Результаты регрессионного анализа также свидетельствуют о том, что дооперационная тревога коррелирует с интенсивностью боли как до, так и после оперативного вмешательства. При этом чем выше дооперационные показатели тревоги, тем вероятнее развитие в послеоперационном периоде депрессии и персистирующего болевого синдрома [13].

По результатам 4 проспективных исследований из 5 (см. табл. 2), тревога является значимым предиктором негативного результата [13, 21, 28, 43].

Боль для пациента играет роль стрессогенного фактора. Усилия, которые индивид прикладывает для прекращения или уменьшения стрессорного воздействия, называют стратегиями преодоления. Неадаптивные, пассивные стратегии преодоления достоверно ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [15, 20, 21, 26, 40].

Кинезиофобия, необоснованный страх движения, играет отрицательную роль в отношении восстановления пациентов с болью в области спины. Поскольку физическая активность – ключевой момент программы реабилитации в послеоперационном периоде, страх перед движением, вероятно, является фактором, предотвращающим восстановление. Наличие кинезиофобии ассоциировалось в послеоперационном периоде с персистирующим болевым синдромом, катастрофизацией, депрессией, низким качеством жизни [45].

A.C. Johansson и соавт. [25], анализируя возможные когнитивные и поведенческие предикторы, пришли к выводу, что ожидание, стремление пациента как можно раньше возвратиться к своим повседневным обязанностям, в том числе к труду, в течение трех послеоперационных месяцев ассоциируется с благоприятными исходами. И наоборот, неблагоприятный исход в виде нарушения функции и интенсивности боли ассоциируется с ожиданием негативного результата, страхом движения и неадаптивными стратегиями преодоления [15].

**Клинические переменные.** Боль является важным прогностическим фактором в отношении исхода хирургического лечения. При этом результат лечения может определяться как преимущественной локализацией боли, так и ее интенсивностью и длительностью.

Оказалось, что боль в ноге и спине имеет разное прогностическое значение. Пациенты с преимущественной болью в ноге имеют лучшие результаты после хирургического лечения [26, 42], а пациенты с исходно интенсивной болью в спине – худшие [29].

Длительность предоперационной боли в ноге было предложено считать неблагоприятным прогностическим фактором исхода [24, 29, 36, 37, 39, 42].

L.C. Ng и P. Sell [36] показали, что пациенты с болью в ноге, продолжающейся >12 мес, имеют менее благоприятный результат.

Согласно исследованию K. Silverplats и соавт. [42], продолжительность боли в ноге в течение <6 мес была связана с хорошим объективным исходом в долгосрочной перспективе (по крайней мере >2 лет).

Таким образом, при неэффективности консервативной терапии планировать оперативное лечение необходимо как можно раньше.

В ряде исследований удалось выявить клинические переменные, имеющие прогностическое значение для исходов операций на позвоночнике.

Так, С. Woertgen и соавт. [49] и G. Kohlboeck и соавт. [30] показали, что положительный симптом Лассега перед операцией является хорошим индикатором успешного исхода операции. В то же время в других проспективных исследованиях, представленных в табл. 2, данный клинический признак не оказывал статистически достоверного влияния на исход [24, 26, 41]. Еще ранее A. Junge и соавт. [26] отметили лучший исход вмешательства при наличии рефлекторного дефицита перед операцией. При этом в ряде исследований не выявлено объективных клинических переменных, позволяющих прогнозировать исход [15, 33].

Широкое распространение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при диагностике заболеваний позвоночника существенно повысило возможности клиницистов. V. Schade и соавт. [41] показали, что поражение нервных корешков по данным МРТ и распространенность грыжи являются самыми сильными независимыми прогностическими факторами общего результата хирургического лечения через 2 года после операции у пациентов с поясничной дисэктомией.

Исходя из вышеизложенного, наиболее значимые факторы в прогнозировании исхода суммированы в табл. 3.

В настоящее время все больше распространяется биопсихосоциальная концепция болевого синдрома, которая, в отличие от биомедицинской, рассматривающей эмоциональные и поведенческие реакции как ответ на боль, придает им свойство производящей силы. В данном случае биологические, психические и социальные компоненты, взаимодействуя между собой, определяют восприятие, реакцию пациента. Важен не просто морфологический субстрат, на который могут быть направлены действия врача, а весь спектр клинико-психосоциальных факторов, возможность их выявления и модификации.

Тем не менее крайне трудно найти безусловные прогностические факторы, которые позволяют точно предсказать исходы операций на позвоночнике. Многие предикто-

ры спорны или, по крайней мере, относятся лишь к определенной категории пациентов, патологии или хирургическим методам [33].

Исходя из этих соображений, важно понимание необходимости не тривиального подхода к выбору пациента для хирургического лечения. Не только предоперационная оценка клинико-anamnestически-инструментальных показателей, отражающих проявления заболевания, но и выявление личностных особенностей пациентов, их способности быть участниками лечебного процесса позволяют прогнозировать эффективность хирургического лечения хронических болевых синдромов. С другой стороны, выявление критериев

Таблица 3. Факторы прогнозирования исхода операции

Категория	Переменная
Социально-демографическая	Низкий уровень образования
Клиническая	Интенсивность предоперационного болевого синдрома, нарушение функционального состояния, продолжительность жалоб/симптомов, рентгенологические данные
Профессиональная	Удовлетворение от работы, длительность отпуска по болезни, возможно условия труда
Психологическая	Тревога, соматизация, стратегии преодоления, кинезиофобия, возможно депрессия

исключения позволит отказаться от процедуры, избавив пациента от инвазивного вмешательства, принять меры по модификации неблагоприятных факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 208 с.
2. Гельфенбейн М.С. Международный конгресс, посвященный лечению хронического болевого синдрома после операции на поясничном отделе позвоночника «Pain management 98» (Failed Back Surgery Syndrome). Нейрохирургия. 2000;31(2):65.
3. Давыдов О.С., Жуков Е.В., Павлова Л.В. Влияние коморбидного тревожно-депрессивного расстройства на течение, выраженность и исход болевого синдрома у пациентов с болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Российский журнал боли. 2013;1:33–5.
4. Истрелов А.К. Показания к повторным операциям после удаления грыж поясничных межпозвоночных дисков. Тезисы докладов научно-практической конференции «Актуальные проблемы нейрохирургии». Вологда; 1999. С. 41.
5. Марков М.С. Особенности психологического статуса больных, оперированных по поводу грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника. Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии: Труды 6-й Межрегиональной научно-практической конференции: сборник. Воронеж; 2004. С. 128–31.
6. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов. Боль. 2003;1:38–43.
7. Смулевич А.Б. Депрессии у соматических больных. Москва: Медицина; 1998. С. 34–40.
8. Тюрина О.Г. Психологические особенности больных остеохондрозом позвоночника с длительным болевым синдромом. Вопросы курортологии. 2003;31:49–52.
9. Arpino L., Iavarone A., Parlato C., Moraci A. Prognostic role of depression after lumbar disc surgery. *Neurol Sci*. 2004;25:145–7.
10. Birkmeyer N.J., Weinstein J.N. Medical versus surgical treatment for low back pain: evidence and clinical practice. *Eff Clin Pract*. 1999;2(5):218–27.
11. Chaichana K.L., Mukherjee D., Adogwa O., et al. Correlation of preoperative depression and somatic perception scales with postoperative disability and quality of life after lumbar discectomy. *J Neurosurg Spine*. 2011;14:261–7.
12. Chronic pain management: guidelines for multidisciplinary program development. Schatman M.E., Campbell A., editors. New York: Informa Healthcare; 2000.
13. D'Angelo C., Mirijello A., Ferrulli A., et al. Role of trait anxiety in persistent radicular pain after surgery for lumbar disc herniation: a 1-year longitudinal study. *Neurosurgery*. 2010;67:265–71.
14. Dauch W., Fasse A., Bucher K., Bauer B.L. Predictors of treatment success after microsurgical operation of lumbar intervertebral disc replacement. *Zentralbl Neurochir*. 1994;55:144–55.
15. Den Boer J.J., Oostendorp R.A., Beems T., et al. A systematic review of biopsychosocial risk factors for an unfavourable outcome after lumbar disc surgery. *Eur Spine J*. 2006;15:527–36.
16. Deyo R.A., Battie M., Beurskens A.J., et al. Outcome measures for low back pain research. A proposal for standardized use. *Spine*. 1998;23(18):2003–13.
17. Dionne C.E., Korff M., Koepsell T.D., et al. A comparison of pain, functional limitations, and work status indices as outcome measures in back pain research. *Spine*. 1999;24(22):2339–45.
18. Donceel P., Du Bois M. Predictors for work incapacity continuing after disc surgery. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25:264–71.
19. Frymorer J.W. Predicting disability from low back pain. *Clin Orthop*. 1992;279:101–9.
20. Fulde E., Junge A., Ahrens S. Coping strategies and defence mechanisms and their relevance for the recovery after discectomy. *J Psychosom Res*. 1995;39:819–26.
21. Graver V., Haaland A., Magnaes B., et al. Seven year clinical follow-up after lumbar disc surgery: results and predictors of outcome. *Br J Neurosurg*. 1999;13:178–84.
22. Guyer R.D., Patterson M., Ohnmeiss D.D. Failed back surgery syndrome: Diagnostic evaluation. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006;14:534–43.
23. Hidebrandt J., Pflingsten M., Saur P., et al. Prediction of success from a multidisciplinary treatment program for chronic low back pain. *Spine*. 1997;22:990–1001.
24. Hurme M., Alaranta H. Factors predicting the result of surgery for lumbar disc herniation. *Spine*. 1987;12:933–8.
25. Johansson A.C., Linton S.J., Rosenblad A., et al. A prospective study of cognitive behavioural factors as predictors of pain, disability and quality of life one year after lumbar disc surgery. *Disabil Rehabil*. 2010;32:521–9.
26. Junge A., Dvorak J., Ahrens S. Predictors of bad and good outcomes of lumbar disc surgery. *Spine*. 1995;20:460–8.
27. Kaptain G.J., Shaffrey C.I., Alden T.D., et al. Secondary gain influences the outcome of lumbar but not cervical disc surgery discussion 223–215. *Surg Neurol*. 1999;52:217–23.
28. Kjellby-Wendt G., Stryf J.R., Carlson S.G. The predictive value of psychometric analysis in patients treated by extirpation of lumbar intervertebral disc herniation. *J Spinal Disord*. 1999;12:375–9.
29. Kleinstueck F.S., Fekete T., Jeszenszky D., et al. The outcome of decompression surgery for lumbar herniated disc is influenced by the level of concomitant preoperative low back pain. *Eur Spine J*. 2011;20:1166–73.

30. Kohlboeck G., Greimel K.V., Piotrowski W.P., et al. Prognosis of multifactorial outcome in lumbar discectomy: a prospective longitudinal study investigating patients with disc prolapse. *Clin J Pain*. 2004;20:455–61.
31. Lutz G.K., Butzlaff M.E., Atlas S.J., et al. The relation between expectations and outcomes in surgery for sciatica. *J Gen Intern Med*. 1999;14:740–4.
32. Malter A.D., Larson E.B., Urban N., et al. Cost-effectiveness of lumbar discectomy for the treatment of herniated intervertebral disc. *Spine*. 1996;21(9):1048–54.
33. Mannion A.F., Elfering A. Predictors of surgical outcome and their assessment. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl 1):S93–108.
34. Mirza S.K., Deyo R.A., Heagerty P.J., et al. Towards standardized measurement of adverse events in spine surgery: conceptual model and pilot evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:53.
35. McGregor A.H., Hughes S.P. The evaluation of the surgical management of nerve root compression in patients with low back pain. Part 2: Patient expectations and satisfaction. *Spine*. 2002;27:1471–6.
36. Ng L.C., Sell P. Predictive value of the duration of sciatica for lumbar discectomy. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(4):546–9.
37. Nygaard O.P., Kloster R., Solberg T. Duration of leg pain as a predictor of outcome after surgery for lumbar disc herniation: a prospective cohort study with 1-year follow up. *J Neurosurg*. 2000;92(2 Suppl):131–4.
38. Nygaard O.P., Romner B., Trumpy J.H. Duration of symptoms as a predictor of outcome after lumbar disc surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;128(1–4):53–6.
39. Peul W.C., Brand R., Thomeer R.T., Koes B.W. Influence of gender and other prognostic factors on outcome of sciatica. *Pain*. 2008;138(1):180–91.
40. Rosenstiel A., Gross P. The effect of coping strategies on the relief of pain following surgical intervention for lower back pain. *Psychosom Med*. 1986;48:229–41.
41. Schade V., Semmer N., Main C., et al. The impact of clinical, morphological, psychosocial and work related factors on the outcome of lumbar discectomy. *Pain*. 1999;80:239–49.
42. Silverplats K., Lind B., Zoëga B. Clinical factors of importance for outcome after lumbar disc herniation surgery: long-term follow-up. *Eur Spine J*. 2010;19(9):1459–67.
43. Sorensen L., Mors O., Skovlund O. A prospective study of the importance of psychological and social factors for the outcome after surgery in patients with slipped lumbar disc operated upon for the first time. *Acta Neurochirurgica*. 1987;88:119–25.
44. Stromqvist B. Evidence-based lumbar spine surgery. The role of national registration. *Acta Orthop Scand*. 2002;73(Suppl. 305):34–39.
45. Svensson G.L., Lundberg M., Ostgaard H.C., Wendt G.K. High degree of kinesiophobia after lumbar disc herniation surgery a cross-sectional study of 84 patients. *Acta Orthopaedica*. 2011;82(6):732–6.
46. Van der Roer N., Boos N., van Tulder M.W. Economic evaluations: a new avenue of outcome assessment in spinal disorders. *Eur Spine J*. 2006;15:S109–17.
47. Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000;13(3):205–17.
48. Wilson P.R., Watson P.J., Jensen T.S. *Clinical Pain Management*. In: *Chronic Pain*. 2nd ed. London: Hodder and Stoughton Ltd.; 2008.
49. Woertgen C., Rotherl R.D., Breme K., et al. Variability of outcome after lumbar disc surgery. *Spine*. 1999;24:807–11.

# МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКАХ ДЛЯ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Олейник П.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина

*Рассмотрены современные методы определения потребности в лекарственных средствах. Разработаны методологический подход и метод определения потребности в наркотических анальгетиках (НА) для оказания алгологической помощи населению в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС). Суть метода состоит в наиболее полном определении количества нуждающихся в этом виде медицинской помощи и количества НА, необходимых для ее обеспечения на весь период ликвидации последствий ЧС. Предлагаемый метод может быть использован для определения потребности в НА на период ликвидации последствий ЧС для отдельного лечебного учреждения (медицинского формирования), населенного пункта или региона.*

**Ключевые слова:** алгологическая помощь; наркотические анальгетики; определение потребности; чрезвычайная ситуация.

**Контакты:** Петр Владимирович Олейник; [olinikpetr@mail.ru](mailto:olinikpetr@mail.ru)

**Для ссылки:** Олейник П.В. Метод определения потребности в наркотических анальгетиках для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. *Российский журнал боли.* 2014;(2):19–21.

## *The method of determining the need in narcotic analgesics to eliminate emergencies consequences*

*Oleynik P.V.*

*Danila Galitsky Lvov National Medical University, Lvov, Ukraine*

*Modern methods of determining the need in drugs are considered. A methodological approach and the method of determining the need in narcotic analgesics (NA) to render assistance to population in cases of emergencies are worked out. The method helps to determine the number of people in need of this kind of medical assistance and the amount of NA necessary to provide this assistance for the whole period of emergencies elimination. The method can be used to determine the need in NA for the period of emergencies elimination for an individual medical institution (medical unit), settlement or region.*

**Key words:** algologic assistance; narcotic analgesics; determining the need; emergency.

**Contacts:** Pyotr V. Oleynik; [olinikpetr@mail.ru](mailto:olinikpetr@mail.ru)

Анализ тенденций развития современных угроз глобального характера свидетельствует о возможности возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) природного, техногенного и социально-политического происхождения с одномоментным возникновением значительного количества пострадавшего населения, требующего немедленной медицинской помощи. Одним из важных условий ее эффективности является своевременное обеспечение населения и лечебных учреждений наркотическими анальгетиками (НА) для предотвращения болевых синдромов, которые разделяют на две основные группы: острые (ОБС) и хронические (ХБС), — каждая из которых представлена разнообразными по причинам и механизмам развития болевыми синдромами [4].

Вследствие ЧС природного и техногенного происхождения возможно разрушение инфраструктуры жизнеобеспечения — энергетики, транспорта, социальной сферы и т. д. Частичное или полное разрушение зданий, путей сообщения, прекращение электро- и теплоснабжения вызывают нарушение или полное прекращение функционирования аптечных (аптек, аптечных складов) и лечебных учреждений. Нарушение сложившегося графика поставок лекарственных средств (ЛС) в регион может вызвать их дефицит в зоне ЧС, в том числе дефицит НА для оказания алгологической помощи пострадавшим — стационарным и амбулаторным больным с ОБС и ХБС, а также для продолжения лечения стационарных больных, находящихся в лечебных учреждениях на момент возникновения ЧС. Существующие системы расчета и оценки необходимого количества НА не учитывают возможности одномоментного воз-

никновения значительного количества пострадавшего населения с ОБС [2].

**Цель исследования** — разработать методологический подход и метод определения потребности в НА для оказания алгологической помощи населению в условиях ликвидации последствий ЧС.

**Материал и методы.** Методология исследования базировалась на конституционных принципах охраны здоровья граждан Украины при оказании медицинской помощи и лечении пострадавших в условиях ЧС. В процессе исследования использовались методы наблюдения и обобщения, анализа, синтеза и формализации. Объектами исследования были законодательные и нормативные акты, касающиеся медицинской и фармацевтической помощи населению в условиях ЧС; Руководство по исчислению потребностей в веществах, находящихся под международным контролем, разработанное Международным комитетом по контролю над наркотиками и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); унифицированные клинические протоколы экстренной медицинской помощи.

**Результаты и обсуждение.** В условиях ЧС возможно возникновение сложных условий обстановки, которые будут влиять на организацию оказания медицинской помощи населению региона. К ним относят: массовость и одномоментность возникновения потерь среди населения; разнообразие характера и тяжести поражения; несоответствие потребности в силах и средствах здравоохранения их наличию; сложность санитарно-эпидемиологической обстановки в очагах массового поражения; нарушение работо-

способности медицинских учреждений, а также коммуникаций и путей сообщения. Для восстановления путей сообщения и поставок ЛС в зону ЧС может потребоваться от 3 до 14 сут и более. В это время в алгологической помощи будут нуждаться амбулаторные больные с ОБС и ХБС, стационарные больные, находящиеся в лечебных учреждениях на момент возникновения ЧС, и пострадавшее население. Совершенно очевидно, что для предотвращения дефицита НА необходимо создание достаточных региональных и местных резервов на период ликвидации последствий ЧС.

На Украине отсутствует единая методика расчета потребности в НА на национальном уровне; расчет потребности на эти ЛС осуществляется на местном уровне по принципу «потреблено за предыдущий период». В то же время Пражская хартия «Получение паллиативной помощи — право человека», принятая 2 июня 2013 г. на 13-м Всемирном конгрессе Европейской ассоциации паллиативной помощи, призывает правительства всех стран обеспечить создание системы определения потребности в НА с целью их постоянной доступности независимо от прогноза, места лечения или географического местоположения [2, 10].

Существуют различные методы определения потребности в ЛС: нормативный, экономико-математический, логико-экономический и др. Суть этих методов состоит в объективной статистике заболеваемости с учетом потребления ЛС за предыдущий период или в математическом моделировании потребления ЛС с учетом различных факторов и региональных особенностей [3]. Одной из признанных методик расчета потребности в НА является методика на основе эпидемических данных о смертности населения и рекомендуемых принципов терапии. Результаты, полученные при применении этой методики, позволяют оценить, насколько удовлетворяются потребности в НА, и, в частности, особое внимание уделяется необходимости обеспечения адекватным обезболиванием пациентов всех возрастных категорий в соответствии с потребностями и независимо от нозологии [8]. Достаточно широко распространена методика определения потребности в ЛС в установленных суточных дозах (defined daily dose — DDD), под которыми подразумевают расчетные средние поддерживающие суточные дозы ЛС, применяемых по основному показанию у взрослых [9]. DDD — международная стандартная единица измерения, не зависящая от цены, упаковки и

состава ЛС и позволяющая оценить тенденции потребления ЛС. Однако методика DDD имеет ряд ограничений, которые связаны с тем, что DDD не является реально назначаемой суточной дозой и может существенно различаться в разных странах и регионах.

Разработанный нами методологический подход и метод определения потребности в НА для оказания алгологической помощи населению в условиях ликвидации последствий ЧС включает в себя отдельные положения метода установленных суточных доз и нормативного метода. Он содержит ряд последовательных этапов: научное обоснование возможного количества пострадавшего в результате ЧС населения региона по наиболее пессимистическому варианту; определение перечня НА и их лекарственных форм, необходимых для оказания алгологической помощи; определение потребности региона в НА. Исследования проводили на примере определения потребности в морфина гидрохлориде.

Выбор морфина гидрохлорида в качестве примера определения потребности в НА объясняется тем, что индикатором эффективного лечения интенсивной боли, по мнению экспертов ВОЗ, является уровень потребления сильных опиоидов, который оценивают с использованием определенных показателей. Один из таких показателей — морфинэквивалентная единица, оценивающая потребление сильных опиоидов в миллиграммах «условного» морфина на одного человека. При этом все используемые сильные опиоиды пересчитываются на морфин, исходя из следующих эквивалентных соотношений анальгетической активности: морфин — 1 единица активности; фентанил — 83,3 единицы; гидроморфон — 5 единиц; оксикодон — 1,33 единицы; метадон — 4 единицы [7]. Таким образом, зная потребность в морфина гидрохлориде, можно с помощью морфинэквивалентных показателей рассчитать потребность в других опиоидах.

Общую потребность в НА на период ликвидации последствий ЧС определяют по формуле:

$$R_k = \sum_{j=1}^n R_{jk} + \sum_{j=1}^n R_{2jk},$$

где  $R_k$  — общая потребность в НА  $k$ -й номенклатуры на период ликвидации последствий ЧС;  $R_{jk}$  — потребность в НА  $k$ -й номенклатуры для алгологической помощи пострадавшему населению на догоспитальном и госпитальном эта-

пах в  $j$ -го потребителя;  $R_{2jk}$  — потребность в НА  $k$ -й номенклатуры для алгологической помощи населению, не пострадавшему в ЧС, на догоспитальном и госпитальном этапах в  $j$ -го потребителя.

На первом этапе исследования установлено, что из всех видов ЧС природного и техногенного происхождения на территории Львовской области наиболее вероятно землетрясение интенсивностью 5–7 баллов с эпицентром в зоне Вранча (Румынские Карпаты), которое угрожает всей юго-западной части территории Украины. Для определения процентного отношения количества и структуры санитарных потерь к общему количеству населения г. Львова (750 тыс. жителей) была использова-

Таблица 1. Предполагаемое количество санитарных потерь населения г. Львова на момент землетрясения интенсивностью 7 баллов (в процентах к общей численности населения)

Вид санитарных потерь и тяжесть травмы	Количество санитарных потерь при нахождении 90% жителей в зданиях:	
	%	абс.
Всего санитарных потерь	7,77	52 448
Из них:		
легкие	75,87	39 792
средние	14,09	7390
тяжелые	10,04	5266
Локализация:		
голова	19,0	9965
грудная клетка	8,5	4458
живот	1,0	525
таз	4,7	2465
позвоночник	3,7	1940
конечности	53,3	27 955
множественные	9,8	5140

на методика, предложенная С.Ф. Гончаровым и соавт. [1]. В данном исследовании избран наиболее пессимистический вариант, который предполагает, что землетрясение интенсивностью 7 баллов по шкале MSK-64 произошло в холодное время года, глубокой ночью, когда более 90% жителей находятся в зданиях. Предполагаемое количество санитарных потерь, структура и локализация травматических повреждений представлены в табл. 1.

В соответствии с требованиями Унифицированных клинических протоколов экстренной медицинской помощи, общее количество пострадавших, требующих алгологической помощи на догоспитальном и госпитальном этапах, может составить 5266 человек (тяжелая травма головы, грудной клетки, живота, таза, позвоночника, конечностей, множественная травма) [5].

Потребность в НА к-й номенклатуры для алгологической помощи пострадавшему населению на догоспитальном и госпитальном этапах ( $R_{ijk}$ ) будет составлять:

$$R_{ijk} = (N \cdot M_{sd}) \cdot D_n,$$

где  $N$  – количество пострадавшего населения, требующее алгологической помощи на догоспитальном и госпитальном этапах;  $M_{sd}$  – минимальная эффективная суточная доза морфина гидрохлорида;  $D_n$  – количество суток, на протяжении которых будет оказываться алгологическая помощь.

Продолжительность анальгетического эффекта морфина гидрохлорида составляет от 3 до 5 ч. Для достижения анальгетического эффекта при тяжелой травме необходима минимальная эффективная суточная доза – 40 мг/сут (4 мл 1% раствора) [6]. Пострадавшие с тяжелой травмой

Таблица 2. Перечень наркотических анальгетиков, использованных здравоохранением Львовской области в 2013 г.

Наименование наркотического анальгетика	Ед. изм.	Количество НА, использованных: за 1 год	Количество НА, использованных: за 1 день
Морфина гидрохлорид 1% – 1,0	амп.	58 230,0	160,0
Промедол 2% – 1,0	амп.	69 189,0	190,0
Омнопон 2% – 1,0	амп.	67 417,0	185,0
Трамадол-М 5% – 2,0	амп.	27 530,0	75,0
Трамадола гидрохлорид 5% – 2,0	амп.	5080,0	14,0
Трамадол капс. 0,05, № 10	упак.	172,0	0,47
Трамадол капс. 0,05, № 20	упак.	2442,0	7,0
Фентанил 0,05% – 2,0	амп.	157 574,0	432,0

будут требовать алгологической помощи на догоспитальном и госпитальном этапах не менее 3 сут (120 мг, или 12 мл 1% раствора, морфина гидрохлорида). Из этого следует, что  $R_{ijk} = (5266 \cdot 40 \text{ мг}) \cdot 3 = 631\,920 \text{ мг}$ .

Для оказания помощи 5266 пострадавшим на протяжении 3 сут необходимо 631 920 мг (63 192 ампулы 1% раствора по 1 мл) морфина гидрохлорида или эквивалентное количество других сильных опиоидов в соответствии с их морфинэквивалентным показателем.

Потребность в НА к-й номенклатуры для алгологической помощи населению, не пострадавшему в ЧС, на догоспитальном и госпитальном этапах ( $R_{ijk}$ ) определяют по их среднесуточному расходу за прошлый год (табл. 2).

Предлагаемый метод может быть использован для определения потребности в НА на период ликвидации последствий ЧС для отдельного лечебного учреждения (медицинского формирования), населенного пункта или региона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров С.Ф., Лобанов Г.П., Бобин Б.В. Методические рекомендации по определению потребности в медицинских силах и средствах при землетрясениях. Москва: ВЦМК «Защита»; 1999. 27 с.
2. Дацюк Н., Шаповал К., Брацюнь Л. Розрахунок потреби у наркотичних лікарських засобах для медичного використання в Україні. Паліативна допомога: інформаційний бюлетень. 2014;2:17–22.
3. Королева Н.И. Определение потребности в лекарственных средствах. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Доступ по ссылке: [http://www.pharmacoconom.ru/\\_content/Obuchenie/Cicl\\_SOLO\\_june\\_2012/day2/A1.pdf](http://www.pharmacoconom.ru/_content/Obuchenie/Cicl_SOLO_june_2012/day2/A1.pdf)
4. Осипова Н.А. Порядок и сроки назначения наркотических анальгетиков. Методические указания. Сайт «Боль и ее лечение». Московский НИИ онкологии им. П.А. Герцена. Доступ по ссылке: <http://www.painstudy.ru/matls/treat/analgesics.htm>
5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 34 від 15.01.2014. МОЗ України. Доступ по ссылке: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140115\\_0034.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140115_0034.html)
6. Палехов А.В. Значимость нормативно-определения критериев назначения опиоидных анальгетиков для адекватной терапии хронической боли. Всероссийская научно-практическая конференция «Паллиативная медицинская помощь. Современное состояние и перспективы развития». Москва, 8 июня 2012 г. Доступ по ссылке: <http://www.pallcare.ru/ru/?p=1321450624&id=1337951049>
7. Пчелинцев М. Проблемы применения сильных опиоидов при хронической боли в России. Возможные пути их решения. Врач. 2013;5:19–22.
8. Руководство по исчислению потребностей в веществах, находящихся под международным контролем. Нью-Йорк: ООН/ВОЗ; 2012. 56 с.
9. Шайдулина Л.Я., Зиганшина Л.Е. Использование методологии АТС/DDD для оценки потребления лекарственных средств и эффективности внедрения клинических рекомендаций в стационаре. Здравоохранение. 2013;11:68–77.
10. Palliative care – a human right. European Association for Palliative care. Available from: <http://www.eapcnet.eu/Themes/Policy/PragueCharter/Relatedpublications.aspx>

# ХРОНИЧЕСКАЯ ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ГИПЕРТОНУСОМ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ

Ураков А.Л.<sup>1,2,3</sup>, Соихер М.И.<sup>1,2</sup>, Соихер М.Г.<sup>2</sup>, Решетников А.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Показано, что основными жалобами пациентов с бруксизмом являются хронические лицевые боли и нарушение жевания пищи. При обследовании больных с помощью пальпации, электромиографии и инфракрасной термографии можно обнаружить повышенную биоэлектрическую активность, гипертермию и ригидность щеки в области жевательных мышц. Введение лантокса в твердую жевательную мышцу устраняет локальные боли, нормализует биоэлектрическую активность, температуру, эластичность тканей и жевательную функцию.

**Ключевые слова:** лицевая боль; инфракрасная термография; электромиография; локальный миорелаксант; инъекция.

**Контакты:** Михаил Григорьевич Соихер; [msoiher@yandex.ru](mailto:msoiher@yandex.ru)

**Для ссылки:** Ураков А.Л., Соихер М.И., Соихер М.Г., Решетников А.П. Хроническая лицевая боль, связанная с гипертонусом жевательных мышц. Российский журнал боли. 2014;(2):22–24.

## *Chronic facial pain associated with chewing muscles hypertone*

*Uraikov A.L.<sup>1,2,3</sup>, Soiher M.I.<sup>1,2</sup>, Soiher M.G.<sup>2</sup>, Reshetnikov A.P.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>The Center for Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

The main complaints of bruxism patients are shown to be chronic facial pain and mastication disturbance. Palpation, electromyography and infrared thermography revealed increased bioelectric activity, hyperemia and cheek rigidity in the area of chewing muscles in these patients. Lantox injection in the hard chewing muscle removes local pain, normalizes bioelectric activity, temperature, tissues elasticity and chewing function.

**Key words:** facial pain; infrared thermography; electromyography; local myorelaxant; injection.

**Contacts:** Mikhail G. Soiher; [msoiher@yandex.ru](mailto:msoiher@yandex.ru)

Больные бруксизмом страдают от хронических лицевых болей, которые обостряются при жевании пищи [1, 7, 16]. Поскольку без приема пищи прожить удастся недолго, больные рано или поздно начинают принимать ее, несмотря на то что их мучения от боли при этом усиливаются [1, 15]. В результате самолечения люди интуитивно перестраивают участие мышц в процессе жевания, что в результате многодневных «тренировок» изменяет согласованную работу мышц и функцию височно-нижнечелюстных суставов, вызывает очаговую дистонию мышц лицевой области [5]. Однако хроническая лицевая боль остается, и больные, испытав все способы самолечения, обращаются за медицинской помощью к врачу, причем сегодня, вероятнее всего, они окажутся на обследовании у врача-невролога.

В последние годы установлено, что важную роль в патогенезе хронического болевого синдрома при бруксизме может иметь миогенный компонент, а именно – патологический гипертонус жевательных мышц [1, 5, 7, 14]. Однако эти представления до сих пор не заняли достойного места в лечении больных с указанным болевым синдромом. В то же время эффективность клинического применения стандартных методов диагностики и лечения миогенно-фасциальных болевых синдромов остается недостаточной, а по стоимости лечения и затратам общества, связанным с утратой трудоспособности пациентов, эта патология опережает сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и сахарный диабет вместе взятые [2, 4, 12, 13].

В нашей стране именно неврологи традиционно продолжают играть ведущую роль в обследовании и лечении па-

циентов с хроническими миогенно-фасциальными болевыми синдромами в различных частях тела [12]. В частности, общепринятый стандарт лечебно-диагностической помощи при хроническом миогенно-фасциальном болевом синдроме у больных с бруксизмом и локальной дистонией мышц лица не включает электромиографию и инфракрасную термографию [3, 12]. В этих условиях предполагается, что модернизировать диагностику и лечение больных с хронической лицевой болью при бруксизме можно за счет инструментальной диагностики гипертонуса и медикаментозной релаксации жевательных мышц с помощью ботулинического токсина типа А.

**Цель** исследования – оптимизация диагностики и лечения больных с хронической лицевой болью при бруксизме и гипертонусе жевательных мышц.

**Материал и методы.** Проведено исследование динамики локальной температуры кожи и амплитуды биопотенциалов в области лица у 50 здоровых взрослых добровольцев в возрасте 20–29 лет в норме и при жевательной нагрузке, а также у 67 пациентов в возрасте от 19 до 70 лет с диагнозами «бруксизм» (n=36) и «очаговая дистония мышц лица» (n=31). Динамика локальной температуры лица определена с помощью тепловизора марки ТН91ХХ (NEC, США) в диапазоне температуры 26–37 °С в помещении стоматологической клиники с температурой воздуха 24–25 °С. Мониторинг биопотенциалов мышц лица осуществлен с помощью оригинальной методики поверхностной электромиографии (ЭМГ) [5, 7].

В выявленные у пациентов с бруксизмом твердые жевательные или височные мышцы, находящиеся в состоя-

нии гипертонуса, вводился путем внутримышечной инъекции раствор лекарственного средства лантокса – ботулинического токсина А (БТА). Инъекции лантокса проводились в жевательные мышцы через кожу лица и/или через слизистую оболочку полости рта в дозе по 30–50 ЕД с обеих сторон лица, в височные мышцы препарат вводился путем внутримышечных инъекций через кожу в дозе по 15–20 ЕД поочередно также с обеих сторон лица. Разовая суммарная доза БТА составляла 100 ЕД.

Мышцы – мишени для инъекций выбирались на основании их повышенной упругости, выявляемой при пальпации, повышенной электрофизиологической активности, выявляемой при поверхностной ЭМГ, и на основании локальной гипертермии кожи лица в области проекции мышц, выявляемой при инфракрасной термографии. Для профилактики инъекционной болезни [9–18] на протяжении 15 мин после инъекционного введения лантокса проводился мониторинг температуры кожи в месте инъекции [8, 17].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы BIOSTAT по общепринятой методике [9, 18].

**Результаты и обсуждение.** Проведенная нами инфракрасная термография кожи лица здоровых добровольцев до и после жевания грубой пищи позволила установить, что в норме до жевания у всех добровольцев температура кожи правой и левой щеки идентична и в них отсутствует термоасимметрия. Кроме того, в покое кожа в области щек имеет более низкую температуру, чем кожа в соседних областях лица, за исключением области носа, причем следует подчеркнуть, что до жевательной нагрузки в коже щек в области проекции жевательных мышц отсутствует область локальной гипертермии. После жевания на протяжении 30 с горсти очищенных орехов миндаля температура кожи лица у здоровых добровольцев начинает повышаться и достигает максимальных значений через 9–10 мин. При этом процесс повышения температуры кожи в правой и левой щеке зависит от того, какой стороной зубных рядов человек разжевывает пищу. Показано, что при равномерном двустороннем жевании орехов температура кожи щек повышается симметрично с правой и с левой стороны лица. При этом у здоровых добровольцев температура кожи в области проекции жевательных мышц, участвующих в жевании грубой пищи, повышается на  $1,4 \pm 0,2$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=50$ ) одинаково с обеих сторон лица, а температура кожи соседних областей повышается также одинаково в правой и левой стороне лица, только на  $0,4 \pm 0,06$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=50$ ).

При одностороннем жевании орехов у здоровых взрослых добровольцев температура кожи повышается только с одной стороны лица. При этом развивается термоасимметрия лица, причем локальная гипертермия кожи формируется в области проекции мышц, участвующих в жевании.

У пациентов с бруксизмом и хронической лицевой болью, имеющих гипертонус жевательных мышц, выявлена иная закономерность теплоизлучения до и после жевания ими этой же пищи. Во-первых, до жевательной нагрузки у всех обследованных нами больных кожа лица в области проекции жевательных и/или височных мышц имела более высокую температуру, чем кожа соседних областей лица, причем у пациентов, имеющих одно- или двусторонний болевой синдром, выявлялась соответственно одно- или двусторонняя локальная гипертермия в коже лица. Температура кожи в области проекции гиперфункциональ-

ных мышц при этом была на  $0,4–1,5$  °C выше температуры соседних областей.

Во-вторых, после дозированного жевания этими пациентами на протяжении 30 с очищенных орехов миндаля наблюдалось двустороннее повышение температуры кожи в области лица независимо от локализации у них лицевой боли.

Так, через 10 мин после жевания у больных с двусторонней большой температурой кожи в области жевательных мышц повышалась с правой и левой стороны в среднем на  $1,45 \pm 0,22$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=67$ ), а в коже соседних областей – в среднем на  $0,5 \pm 0,09$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=67$ ). У больных с односторонней лицевой болью температура кожи в «больной» половине лица в области проекции жевательных мышц и соседних областей повышалась соответственно на  $1,25 \pm 0,25$  и  $0,35 \pm 0,08$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=67$ ). В то же время температура кожи в аналогичных областях в противоположной стороне лица (в «здоровой» половине лица) повышалась соответственно на  $0,7 \pm 0,13$  и  $0,55 \pm 0,11$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=67$ ).

Таким образом, двусторонняя инфракрасная термография, проводимая с помощью тепловизора в коже лица пациентов до и в первые 8–10 мин после жевательной нагрузки, позволяет выявлять зоны локальной гипертермии. В коже над «поработавшими» жевательными мышцами повышается температура, а локализация и форма зоны локальной гипертермии соответствуют расположению жевательных мышц. Следовательно, высокая механическая активность мышц сопровождается выделением тепла и нагреванием самих мышц и соседних тканей, включая кожу над ними, поэтому кожа в области проекции мышц приобретает более высокую температуру. Из этого следует, что зона локальной гипертермии, выявляемая в области жевательных мышц до предварительной жевательной нагрузки, свидетельствует о патологическом гипертонусе мышц.

Также нами получены результаты, свидетельствующие о том, что локальная температура кожи лица зависит от температуры пищевых продуктов, вводимых в полость рта. Показано, что холодные продукты понижают, а теплые и горячие – повышают температуру кожи щек [6]. Поэтому для повышения точности диагностики гипертонуса мышц инфракрасную термографию лица желательнее проводить без введения в полость рта холодных или горячих предметов.

В следующих наблюдениях за пациентами с хронической лицевой болью нами изучено влияние БТА. Результаты клинических наблюдений показали, что внутримышечные инъекции лантокса, произведенные в патологически напряженные мышцы пациентов с бруксизмом или очаговой дистонией мышц, ведут к уменьшению лицевой миогенной боли, тепловой, электрической и механической активности мышц. При этом инъекция раствора лантокса не оказывает местного раздражающего действия на кожу, подкожную жировую клетчатку и скелетные мышцы. В частности, у пациентов с бруксизмом температура кожи лица в области проекции жевательных мышц превышала температуру в соответствующих зонах кожи лица здоровых добровольцев на  $0,43 \pm 0,05$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=36$ ). При этом через 3 дня после внутримышечной инъекции раствора лантокса температура кожи лица в области проекции данных мышц у больных уменьшилась в среднем на  $0,44 \pm 0,03$  °C ( $p \leq 0,05$ ;  $n=10$ ).

Нами была проведена поверхностная ЭМГ кожи лица в области проекции жевательных мышц у здоровых взрослых добровольцев и у взрослых пациентов с хроническим болевым синдромом лица. Показано, что у здоровых добро-

вольцев величина амплитуды биопотенциалов в норме находилась в диапазоне 2500–3000 мВ. Величина амплитуды биопотенциалов в области напряженных жевательных мышц у пациентов с бруксизмом в день их обращения за медицинской помощью находилась в диапазоне 8200–9200 мВ. У пациентов с очаговой дистонией мышц лица величина амплитуды биопотенциалов в области напряженных жевательных мышц находилась в диапазоне 7000–8000 мВ. После внутримышечной инъекции лантокса величина амплитуды биопотенциалов в области проекции жевательных мышц у всех больных постепенно уменьшалась и через 3 дня после инъекции снизилась на 2800–3300 мВ. При этом абсолютные значения амплитуды биопотенциалов в области этих мышц не превышали 5600 мВ. В последующие 14 дней показатели электрофизиологической активности мышц, в которые были произведены инъекции лантокса, продолжали прогрессивно уменьшаться. Одновременно с этим наблюдалось уменьшение температуры кожи лица в области проекции этих мышц, уменьшались их упругость и интенсивность миогенных болей. Кроме этого, увеличивалась амплитуда движений нижней челюсти, величина открывания рта и нормализовался процесс жевания пищи. Максимальное улучшение жевательной функции наступало у отдельных пациентов через 7–14 дней, а общий лечебный эффект достигал максимума через 21–30 дней после однократной инъекции лантокса.

Нами в амбулаторных условиях было проведено последующее наблюдение за пациентами на протяжении 6 мес после инъекционного введения лантокса. Полученные результаты подтвердили стойкое сохранение нормальной электро-, механо- и термоактивности мышц, отсутствие рецидивов бруксизма, очаговой дистонии мышц

лица. Лицевая болезненность не возобновилась ни у одного из пациентов.

Описанные лечебные эффекты местного применения лантокса при хронической лицевой боли могут, на наш взгляд, объясняться следующим. После инъекции лантокса в жевательную мышцу, находящуюся в состоянии гипертонуса, препарат начинает оказывать на нее местное релаксирующее действие, которое прерывает порочный круг в виде сложившегося патологического стереотипа движений нижней челюсти, а именно: мышечный спазм — мышечная боль — оборонительное (спасительное) уменьшение амплитуды ее сократительной деятельности при жевании — спазм мышц — уменьшение движений нижней челюсти и т. д.

Следовательно, мониторинг динамики локальной температуры кожи лица, проводимый с помощью инфракрасной термографии, и динамики биоэлектрической активности поверхности лица, проводимый с помощью поверхностной ЭМГ, могут оптимизировать диагностику и лечение миогенных лицевых болей при бруксизме и гипертонусе мышц лица. В частности, инфракрасная термография и поверхностная ЭМГ могут быть использованы для диагностики гипертонуса мышц и для оценки эффективности и безопасности инъекций в эти мышцы локальных миорелаксантов.

БТА лантокс является эффективным и безопасным болеутоляющим лекарственным средством, поскольку уменьшает локальную болезненность, патологические гипертонус, гипертермию и биоэлектрическую активность жевательных мышц лица, устраняет бруксизм и очаговую дистонию мышц лица. Внутримышечные инъекции качественного раствора лантокса не вызывают симптомов инъекционной болезни кожи, подкожной жировой клетчатки и жевательных мышц.

## ЛИТЕРАТУРА

- Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Мингазова Л.Р. и др. Комплексная реабилитация пациентов с эстетическими проблемами в области лица (с применением ботулотоксина типа А лантокс). Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2008;5:53–8.
- Красавина Д., Орлова О., Федотова З. и др. Боль в спине у детей и подростков. Алгоритм неинвазивного обследования и современная терапия. Врач. 2013;5:31–6.
- Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Российский журнал боли. 2003;1:5–7.
- Кукушкин М.Л. Комплексная терапия неспецифической боли внизу спины. Российский журнал боли. 2010;1:33–6.
- Орлова О.Р., Соихер М.И., Соихер М.Г., Мингазова Л.Р. Гипертонус жевательных мышц и ботулинический токсин типа А (лантокс) в стоматологической практике. Врач. 2009;9:13–7.
- Решетников А.П., Соихер М.Г., Копылов М.В. Инфракрасная термография щек при приеме воды и пищи. Фундаментальные исследования. 2013;9(5):904–8.
- Соихер М.И., Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Соихер М.Г. Гипертонус жевательных мышц и его коррекция БТА при эстетических проблемах нижней половины лица. Вестник эстетической медицины. 2011;10(1):58–64.
- Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Способы предотвращения постинъекционных некрозов. Медицинская помощь. 2007;6:31–2.
- Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении. Вестник уральской медицинской академической науки. 2011;1(33):105–8.
- Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи. Современные проблемы науки и образования 2013;1. Доступ по ссылке: <http://www.science-education.ru/107-8171>
- Уракова Н.А., Ураков А.Л. Разноцветная пятнистость кожи в области ягодиц, бедер и рук пациентов как страница истории «инъекционной болезни». Успехи современного естествознания. 2013;1:26–30.
- Яхно Н.Н. Неврология боли. Российский журнал боли. 2013;2:3–5.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012;9:54–8.
- Bendisen L., Fernandez-de-la-Penas C. The role of muscles in tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2011;15(6):451–8.
- Orlova O.R., Soikher M.I., Soikher M.G., et al. Therapeutic application of Botulinum Toxin A in patients with local muscle dystonia and oral dyskinesia. J Stomat Occ Med. 2010;3:23–8.
- Slavicek G., Schimmer C., Soikher M.I., et al. Angle classification of occlusion and human mastication pattern: an explorative study using planar calculations of fragmented chewing sequences. J Stomat Occ Med. 2010;3:95–105.
- Urakov A.L., Urakova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety. Thermology International. 2013;23(2):70–2.
- Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Chernova L. Physical-chemical aggressiveness of solutions of medicines as a factor in the rheology of the blood inside veins and catheters. J Chemistry Chem Engineering. 2014;8(01):61–5.
- Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Kurt A. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock. Thermology International. 2014;24(1):5–10.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ И ФИБРОМИАЛГИИ

Подчуфарова Е.В.  
Великобритания

*В публикацию включены данные обзора эффективности и безопасности антиконвульсантов для лечения невропатических болевых синдромов и фибромиалгии, опубликованного в электронной библиотеке Кокрановского сотрудничества в 2013 г. Представлены методы определения эффективности и безопасности препаратов, методологические детали, на которых основаны выводы авторов. Анализ результатов клинических исследований позволяет сделать вывод о достаточной доказательной эффективности только прегабалина и габапентина при отдельных невропатических болевых синдромах (болевая диабетическая невропатия, постгерпетическая невралгия, центральная невропатическая боль) и фибромиалгии. Для остальных противосудорожных препаратов доказательная база либо отсутствует, либо является слабой, или доказана их неэффективность.*

**Ключевые слова:** невропатическая боль; фибромиалгия; антиконвульсанты.

**Контакты:** Екатерина Владимировна Подчуфарова; [neurocat@inbox.ru](mailto:neurocat@inbox.ru)

**Для ссылки:** Подчуфарова Е.В. Эффективность и безопасность антиконвульсантов для лечения невропатических болевых синдромов и фибромиалгии. *Российский журнал боли.* 2014;(2):25–29.

*Anticonvulsive agents effectiveness and safety in the treatment of neuropathic pain syndromes and fibromyalgia*  
Podchufarova E.V.  
Great Britain

*The paper includes review data on effectiveness and safety of anticonvulsive agents in the treatment of neuropathic pain syndromes and fibromyalgia published in electronic library of Cochrane Collaboration in 2013. Methods of drugs effectiveness and safety determination, methodological details supporting authors' conclusions are presented. The analysis of clinical studies results shows sufficient demonstrative effectiveness of pregabalin and gabapentin in individual neuropathic pain syndromes (painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, central neuropathic pain) and fibromyalgia. Demonstrative effectiveness of other antiepileptic agents is either absent or weak, or these agents are ineffective.*

**Key words:** neuropathic pain; fibromyalgia; anticonvulsive agents.

**Contacts:** Ekaterina Vladimirovna Podchufarova; [neurocat@inbox.ru](mailto:neurocat@inbox.ru)

Данная публикация представляет собой реферат обзора, опубликованного в электронной библиотеке Кокрановского сотрудничества<sup>1</sup> в 2013 г., целью которого являлось описание доказательности анальгетической эффективности антиконвульсантов при невропатических болевых синдромах (НБС) и фибромиалгии, а также сообщение о нежелательных явлениях, отмеченных при их применении [7].

В данный обзор включены только данные уже имеющихся обзоров библиотеки Кокрановского сотрудничества, представляющих собой аналитические обобщения оценок эффективности и безопасности применения антиконвульсантов при НБС и фибромиалгии, основанные на данных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований. Все изученные и обобщенные в обзорах исследования включали пациентов как минимум с умеренной интенсивностью болевого синдрома.

<sup>1</sup> Кокрановское сотрудничество (англ. Cochrane Collaboration) — международная некоммерческая организация, изучающая эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований. Результаты исследований в виде систематических обзоров и метааналитических материалов публикуются в базе данных Сотрудничества — Кокрановской библиотеке (Cochrane Library).

Невропатическая боль является состоянием, связанным с поражением структур соматосенсорной системы, которое может сохраняться месяцы и годы. Невропатическая боль часто связана с поражением периферической нервной системы, которое нередко сопровождается изменением состояния ЦНС. Невропатический компонент болевого синдрома может выявляться у пациентов с суставными источниками боли. Похожие сенсорные феномены отмечаются у пациентов с невропатической болью и фибромиалгией.

Фибромиалгия — распространенный болевой синдром, длящийся более 3 мес, характеризующийся болезненностью при пальпации как минимум 11 из 18 специфических болезненных (чувствительных) точек (tender points) и часто сопровождающийся нарушением сна, утомляемостью и депрессией. Точные причины фибромиалгии не известны, однако изменения в ЦНС, отмечающиеся при ней, имеют сходство с теми, что описаны при невропатической боли. Некоторые изменения в состоянии периферической нервной системы, выявляющиеся при ряде НБС, отмечаются при фибромиалгии.

По данным обращаемости за первичной медицинской помощью, в Великобритании заболеваемость отдельными НБС составила на 100 тыс. населения 28 для постгерпетической невралгии, 27 — для тригеминальной невралгии,

гии, 21 — для болевой диабетической невропатии и 0,8 — для фантомного болевого синдрома. Систематические обзоры хронической боли показывают, что отдельные состояния, связанные с развитием невропатической боли, могут отмечаться и чаще; например, распространенность болевой диабетической невропатии составляет до 400 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность невропатической боли варьирует в разных популяциях: 3,3% — в Австрии, 6,9% — во Франции, 8% — в Великобритании и около 7% в среднем, по данным систематических обзоров, опубликованных с 2000 г. Заболеваемость отдельными формами НБС (например, постгерпетической невралгии и диабетической невропатией) увеличивается. Фибромиалгия является часто встречающимся, особенно среди женщин, состоянием с распространенностью 12% и соотношением заболевших женщин и мужчин 6:1.

Невропатическая боль и фибромиалгия относятся к труднокурабельным состояниям, и только у незначительной части пациентов монотерапия оказывается достаточно эффективной. В настоящее время рекомендуется мультидисциплинарный подход к ведению этой группы больных, включающий комбинирование фармакотерапии с физической реабилитацией и/или психотерапией. Традиционные анальгетики при невропатической боли, как правило, не эффективны. Некоторые из пациентов отмечают положительный эффект местного применения лидокаина или капсаицина, однако доказательная база для этих видов лечения является недостаточной. Капсаицин местно в высокой концентрации эффективен у части больных с постгерпетической невралгией, однако он противопоказан при диабетической невропатии. Наиболее часто при невропатической боли назначаются антидепрессанты, такие как дулоксетин и амитриптилин, или антиконвульсанты (например, габапентин и прегабалин). Однако удельный вес пациентов, достигающих хотя бы 50% снижения интенсивности боли, мал — обычно всего на 10–25% больше, чем в группе, получающей плацебо, с количеством больных, которых необходимо лечить до достижения благоприятного исхода (number needed to treat — NNT), — от 4 до 10.

Противоэпилептические средства (антиконвульсанты) начали применяться для лечения болевых синдромов с 60-х годов прошлого века, практически очень близко ко времени, когда они стали использоваться по своим основным показаниям. Постепенно сложилось клиническое впечатление, что эта группа лекарственных средств эффективна для лечения НБС. Эффективность ряда антиконвульсантов при невропатической боли подтверждена данными рандомизированных исследований. Их применение ограничено скорее случаями невропатической, нежели ноцицептивной боли. В течение длительного времени рекомендовалось сочетание антиконвульсантов и антидепрессантов для лечения отдельных невропатических болевых синдромов, например постгерпетической невралгии, несмотря на отсутствие хорошей доказательной базы для применения такого рода комбинированной терапии.

Показания к лицензированному применению различных антиконвульсантов (карбамазепина, клоназепама, габапентина, лакосамида, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина, фенитоина, прегабалина, топирамата и вальпроатов) различаются в разных странах. Например, в Великобритании карбамазепин и фенитоин лицензированы для лечения тригеминальной невралгии, а габапентин и прегабалин — для лечения невропатических болевых синдромов в целом.

Антиконвульсанты имеют разные механизмы действия при НБС, многие из которых недостаточно хорошо

изучены. Вносят затруднение в терапевтический подход и другие факторы. Болевой синдром при различных состояниях может иметь сходные причины развития, но при этом одни и те же симптомы у разных пациентов могут опосредоваться различными механизмами. Более того, практически невозможно точно определить механизм развития невропатического болевого синдрома, основываясь на этиологии заболевания и/или характере его симптомов. В самом общем представлении антиконвульсанты снижают способность нейронов к высокочастотной импульсации. Два традиционных объяснения этого феномена включают усиление ингибирования, опосредованное гамма-аминомасляной кислотой — ГАМК (так предположительно действуют вальпроаты и клоназепам), и мембраностабилизирующий эффект, связанный, возможно, с модулированием состояния ионных каналов. Третья возможность снижения возбудимости нейронов — влияние на N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы. Габапентин действует посредством связывания с кальциевыми каналами и модуляции притока кальция в клетку и, следовательно, тормозит высвобождение ряда нейротрансмиттеров, включая глутамат и субстанцию Р. Относительно недавние исследования показали его способность блокировать формирование новых синаптических связей, однако четкие объяснения, на что конкретно влияет этот факт, отсутствуют. Прегабалин близок по механизму действия к габапентину. Прегабалин и габапентин относятся к одному классу средств, имеющих высокую аффинность к  $\alpha 2$ - $\delta$ -протеину потенциалзависимых  $Ca^{2+}$ -каналов в ЦНС. Прегабалин усиливает ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. Ламотриджин по химической структуре не похож на другие антиконвульсанты. Предполагается, что его противоэпилептическое действие реализуется через воздействие на натриевые каналы, и этот механизм действия потенциально может обуславливать его эффективность и при НБС. Относительно недавно было установлено, что мишенью ламотриджина могут являться нейрональные  $\alpha 4$ - $\beta 2$ -никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, и это также может опосредовать противоэпилептическое действие препарата. Лакосамид — аминокислотная молекула, селективно усиливающая медленную инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов и взаимодействующая с медиатором коллапсина-2 (collapse response mediator protein-2 — CRMP-2), фосфопротеином, который участвует в процессах нейрональной дифференциации и контроле аксонального роста. Карбамазепин и имеющий с ним структурное сходство окскарбазепин также предположительно эффективны при НБС благодаря способности блокировать потенциалзависимые натриевые каналы. Нет единой точки зрения на механизм действия фенитоина при невропатической боли, он может также опосредоваться воздействием на потенциалзависимые натриевые каналы. Вальпроаты оказывают влияние на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, а также, вероятно, блокируют натриевые и кальциевые каналы. Их возможный анальгетический эффект связывают со стабилизацией клеточных мембран, повышением уровня ГАМК и снижением возбуждения нейронов ЦНС. Механизм действия клоназепама связывают с усилением ингибирования ГАМК-ергических сигнальных путей. Топирамат блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, повышает активацию ГАМК-рецепторов, ингибирует L-тип потенциалзависимых кальциевых каналов, пресинаптически снижает выброс и высвобождение глутамата и постсинаптически воздействует на рецепторы  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторы).

Для описания эффективности указанной группы препаратов при лечении НБС авторы обзора следующим образом классифицируют доказательность данных. К исследованиям первой категории доказательности были отнесены те, которые отвечали только самым высоким стандартам оценки качества. Включенные в эту категорию исследования должны удовлетворять следующим характеристикам: в качестве положительного исхода должно приниматься снижение интенсивности боли как минимум на 50% по сравнению с исходным значением; при статистической обработке данных не должен быть использован метод переноса вперед данных последнего наблюдения (*last observation carry forward* – LOCF), когда производится замена пропущенных данных последним значением (или сходные с ним методы анализа); результаты исследования анализируются исходя из распределения по группам на этапе рандомизации (*intention-to-treat analysis* – ИТТ); продолжительность наблюдения составляет  $\geq 8$  нед; дизайн включает параллельные группы; в сравниваемых группах наблюдается как минимум по 200 пациентов.

Вторая категория доказательности включала исследования с участием как минимум 200 пациентов, не удовлетворявших одному или нескольким другим критериям, отмеченным для первой категории (например, положительный исход лечения определялся, если отмечалось не менее чем 30% снижение интенсивности боли; длительность наблюдения составляла 4–8 нед; при статистической обработке данных применялся метод переноса вперед данных последнего наблюдения; анализ эффективности проводился только у пациентов, завершивших исследование).

Третья категория доказательности включала данные об исследованиях с участием менее 200 пациентов либо исследованиях с другими проблемными позициями, например короткой (<4 нед) продолжительностью, отсутствием в публикации данных о порядке распределения пациентов в группы, неполной информацией об исходах и т. п. Для этой категории исследований синтез данных не представлялся целесообразным, однако возможно было сделать предположения о потенциальной пользе препарата.

В итоговый документ были включены 10 обзоров, опубликованных в Кокрановской электронной библиотеке в 2009–2013 гг. [1–6, 8–11]. Они содержат анализ эффективности карбамазепина, клоназепама, габапентина, лакосамида, ламотриджина, окскарбазепина, фенитоина, вальпроевой кислоты, топирамата и прегабалина. Обзор эффективности левитерacetама при НБС во время создания данной публикации в Кокрановской электронной библиотеке отсутствовал.

Результаты проведенного обобщающего анализа десяти вышеупомянутых обзоров не удовлетворяли первой категории качества доказательности данных. Наиболее частыми причинами этого были применение в исследованиях метода переноса вперед данных последнего наблюдения или других похожих способов анализа данных пациентов, выбывших до завершения исследования; короткая продолжительность наблюдения; малый размер выборки; использование ограниченных критериев эффективности. Поэтому категория доказательности результатов была оценена как вторая, преимущественно из-за применения метода переноса вперед данных последнего наблюдения при статистической обработке данных. В некоторых случаях, например при исследовании эффективности карбамазепина, дополнительные противоречия внесла небольшая длительность наблюдения ( $\leq 4$  нед).

Представляем результаты изучения эффективности антиконвульсантов при НБС, соответствующие второй категории качества доказательности данных.

При болевой диабетической невропатии исследовалась эффективность габапентина, прегабалина, лакосамида, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата. Не отмечено пользы от применения ламотриджина и топирамата при этом состоянии. Эффективность окскарбазепина (600–1800 мг/сут) в двух из трех включенных в анализ исследований с 75% пациентов статистически также не отличалась от плацебо. Для лакосамида статистически достоверный положительный эффект отмечался при дозе 400 мг/сут, но не 600 мг/сут; при этом минимальный доверительный интервал (ДИ) был близок к 1. Габапентин, прегабалин и лакосамид были эффективны по крайней мере в одной из исследованных доз (см. таблицу). Прегабалин в дозе 600 мг/сут и габапентин в дозе, титруемой с 600 до 3600 мг/сут, показали наибольшую эффективность (наименьший показатель NNT).

При постгерпетической невралгии были проанализированы данные об эффективности габапентина и прегабалина. Оба препарата были эффективны для лечения НБС при этом состоянии как минимум в одном из режимов дозирования. NNT для разных исходов лечения составило в большинстве случаев от 4 до 11, при этом 2,7 и 4,0 для прегабалина в дозе 400 мг/сут для достижения как минимум 30% и 50% снижения интенсивности боли соответственно (см. таблицу).

Для лечения центральной невропатической боли были доступны только данные об эффективности прегабалина в дозе 600 мг/сут. Несмотря на ограниченное число исследований и пациентов, в них участвовавших, результаты обоснованно свидетельствуют в пользу эффективности прегабалина для лечения этого состояния с NNT 3,5 и 5,6 для достижения как минимум 30% и 50% снижения интенсивности боли соответственно (см. таблицу).

Не найдено результатов второй категории доказательности для тригеминальной невралгии и невропатической боли, связанной с поражением нервной системы при ВИЧ. При фибромиалгии исследования второй категории доказательности проведены с применением прегабалина. При этом дозе 450 мг/сут соответствовал меньший показатель NNT (9,8), чем дозам 300 и 600 мг/сут (14 и 11 соответственно).

Ниже приведены результаты, соответствующие третьей категории качества доказательности данных.

Карбамазепин при болевой диабетической невропатии в дозе от 600 до 3600 мг/сут (4 исследования с участием 829 пациентов) способствовал снижению интенсивности боли у 40% пациентов (23% – в группе плацебо). Относительный риск (ОР) составил 1,8 (95% ДИ 1,4–2,2), а NNT – 5,8 (95% ДИ 4,3–9,0). При тригеминальной невралгии только в двух исследованиях с участием 98 пациентов сравнивалась эффективность карбамазепина с плацебо. ОР составил 6,0 (95% ДИ 2,8–13), NNT – 1,7 (95% ДИ 1,3–2,2).

Проведено лишь одно небольшое исследование с участием 150 пациентов по оценке эффективности габапентина при фибромиалгии. Как минимум 30% снижение интенсивности боли при применении габапентина в дозе до 2400 мг/сут отмечалось у 49% пациентов (в группе плацебо – у 31%). ОР составил 1,6 (95% ДИ 1,1–2,4), NNT – 5,4 (95% ДИ 2,9–31).

В исследовании эффективности лакосамида при фибромиалгии также приняло участие небольшое количество пациентов ( $n=179$ ). Оценка пациентом общего впечатления об изменении на «очень хорошо» или «отлично» при применении 400 мг лакосамида в сутки была достигнута в 37% случаев (в группе плацебо – в 27% случаев). ОР составил 1,4 (95% ДИ 0,9–2,2).

Необходимо отметить, что частота прекращения участия в исследовании досрочно и все причины этого

Отдельные данные о положительных результатах исследования эффективности антиконвульсантов при невропатических болевых синдромах

Препарат	Доза, мг/сут	Число исследований	Число пациентов	Доля достигших запланированного исхода, % препарат	Доля достигших запланированного исхода, % плацебо	ОР (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)
<b>Болевая диабетическая невропатия</b>							
Достигнуто как минимум 50% снижение интенсивности боли							
Габапентин	600–3600	4	829	40	23	1,8 (1,4–2,2)	5,8 (4,3–9,0)
Лакосамид	400	2	412	35	25	1,4 (1,01–1,9)	10 (5,2–120)
	600	2	407	28	25	1,1 (0,8–1,6)	–
Прегабалин	300	3	645	38	29	1,3 (1,1–1,6)	11 (6,1–54)
	600	4	1005	46	30	1,5 (1,3–1,8)	6,3 (4,6–10)
Достигнуто как минимум 30% снижение интенсивности боли							
Прегабалин	300	1	304	58	52	1,1 (0,9–4,1)	–
	600	2	641	62	48	1,3 (1,1–1,5)	6,8 (4,4–15)
Оценка пациентом общего впечатления об изменении состояния на «отлично»							
Габапентин	600–3600	2	408	24	14	1,9 (1,3–3,0)	9,6 (5,5–35)
<b>Постгерпетическая невралгия</b>							
Достигнуто как минимум 50% снижение интенсивности боли							
Габапентин	1800–3600	3	892	33	20	1,7 (1,3–2,2)	7,5 (5,2–14)
Прегабалин	300	3	535	30	11	2,7 (1,9–4,0)	5,3 (3,9–8,1)
	600	3	551	39	14	2,8 (2,0–3,9)	4,0 (3,1–5,5)
Достигнуто как минимум 30% снижение интенсивности боли							
Прегабалин	300	1	191	41	17	2,4 (1,4–3,9)	4,2 (2,8–8,9)
	600	2	356	58	21	2,8 (2,0–3,8)	2,7 (2,2–3,7)
Оценка пациентом общего впечатления об изменении состояния на «отлично»							
Габапентин	1800–3600	2	563	15	6	2,7 (1,5–4,8)	11 (7–22)
<b>Центральная невропатическая боль</b>							
Достигнуто как минимум 50% снижение интенсивности боли							
Прегабалин	600	2	176	25	7	3,6 (1,5–8,4)	5,3 (3,9–8,1)
Достигнуто как минимум 50% снижение интенсивности боли							
Прегабалин	600	1	136	42	13	3,1 (1,6–6,1)	3,5 (2,3–7,0)

**Примечание.** Показатель NNT не подсчитывался, когда ОР не показывал статистически достоверных различий между группами, получавшими активный препарат и плацебо.

описаны не во всех обзорах. Частота преждевременного выбывания пациентов из исследования, независимо от причин, при сравнении с плацебо была выше в группах, получавших лакосамид и окскарбазепин. Преждевременное прекращение участия в исследовании, независимо от причин, у пациентов, получавших габапентин, было сходно с таковым в группе плацебо. Досрочное выбывание пациентов из исследования, связанное с развитием нежелательных явлений (НЯ), чаще отмечалось при приеме антиконвульсантов, чем при применении плацебо (кроме карбамазепина, исследования эффективности которого были короткими). Показатель, представляющий собой число пациентов, которых необходимо пролечить для развития НЯ хотя бы у одного (number needed to harm – NNH), был ниже (хуже) при приеме больших доз антиконвульсантов, при этом частота отказа от лечения в группе, принимавшей антиконвульсант, была на 10% и более выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Большинство пациентов, принимавших антиконвульсанты (около 80%), испытывали НЯ. Около 70% пациентов, получавших плацебо, также имели НЯ. Индекс NNH в основных группах, как правило, составлял около 7. Серьезные НЯ были относительно редки ( $\leq 8\%$  случаев) и при сравнении с плацебо отмечались достоверно чаще только у пациентов, получавших окскарбазепин.

Для большинства антиконвульсантов НЯ были связаны с их воздействием на ЦНС: головокружение, сонливость, расстройство равновесия и походки, тремор. При применении лакосамида и прегабалина НЯ были дозозависимыми. При составлении обзора авторам не встретились данные о конкретных НЯ при применении карбамазепина, клоназепама, окскарбазепина, фенитоина и вальпроевой кислоты. Информация о НЯ, связанных с использованием топирамата, была ограничена.

Основным заключением данного обзора является наличие хорошо доказанной эффективности только габапентина и прегабалина для лечения болевой диабетической невропатии и постгерпетической невралгии. Кроме этого, прегабалин эффективен при центральной невропатической боли и фибромиалгии. Эффективность этих препаратов при указанных состояниях является умеренной, с NNT от 4 до 14, однако необходимо учитывать, что они доказанно влияли на такой важный исход, как 50% и более снижение интенсивности болевого синдрома. Для остальных рассмотренных антиконвульсантов либо доказательства эффективности отсутствуют (клоназепам и фенитоин), либо эффективность так слаба, что не представляется возможным судить о ней (вальпроевая кислота), или же доказательная база очень низкого качества, с тенденцией к переоценке эффективности (карбамазепин). В ряде случаев качественно проведенные исследования показали отсутствие эффекта или минималь-

ный эффект (ламотриджин, окскарбазепин, топирамат). Несмотря на наличие статистически подтвержденного превосходства лакосамида над плацебо, самый низкий ДИ в исследованиях был близок к единице, число пациентов в двух исследованиях (с болевой диабетической невропатией) было ограничено. Поэтому авторами обзора был сделан вывод, что считать этот антиконвульсант эффективным для лечения болевой диабетической невропатии нецелесообразно.

Любые положительные исходы лечения были сопряжены с повышением риска развития НЯ и связанного с ними прекращения участия пациентов в исследовании, однако частота серьезных НЯ при сравнении с плацебо была выше только при применении окскарбазепина.

Доказательная база данного обзора не может считаться полной по нескольким причинам. Не найдено обзора эффективности леветирацетама для лечения НБС. Для некоторых препаратов не проведено исследований достаточно высокого качества, при этом ограничено как количество самих исследований, так и число участвовавших в них пациентов. Эффективность антиконвульсантов при НБС лучше изучена при таких состояниях, как болевая диабетическая невропатия и постгерпетическая невралгия, в то время как данных, например, по тригеминальной невралгии и невропатии, связанной с ВИЧ, не найдено. Для лечения фибромиалгии и центрального болевого синдрома качественные РКИ проведены только с применением прегабалина.

Качество доказательности данных по применению антиконвульсантов для лечения НБС было снижено по ряду причин, общих и для других исследований эффективности лекарственных средств при хронической боли. Иногда ложноположительные данные обусловлены небольшой продолжительностью лечения и малыми группами пациентов. Например, в исследованиях эффективности амитриптилина при невропатических болевых синдромах и фибромиалгии наблюдения меньшей продолжительности приводили к значительно более хорошим показателям NNT, чем длительные исследования. Другой причиной ложноположительных выводов об эффективности препарата является применение метода переноса вперед данных последнего наблюдения, который часто используется в исследованиях эффективности фармакотерапии хронической боли. В этом случае эффект оказывает большая частота преждевременного выхода пациентов из исследования, связанная с развитием НЯ, по сравнению с плацебо. При использовании замены пропущенных данных преждевременно выбывших из исследования па-

циентов, кроме метода переноса вперед данных последнего наблюдения (LOCF), может также применяться метод переноса вперед параметров, отмечавшихся при включении пациента в исследование (baseline observation carried forward – BOCF), который позволяет трактовать данные более консервативно (в исход лечения переносится более высокая интенсивность боли, которая отмечалась на момент начала исследования). Оба метода не лишены недостатков, однако они существенно изменяют NNT в одних и тех же исследованиях. Например, при оценке эффективности прегабалина при фибромиалгии NNT для суточной дозы препарата 450 мг составило 6,6 и 12 для метода переноса вперед данных последнего наблюдения и метода переноса вперед параметров, отмечавшихся при включении пациента в исследование, соответственно. Это указывает на существенную степень влияния на анализ эффективности препарата двух различных статистических методов обработки данных.

Авторы обзора подчеркивают, что врачи редко соблюдают клинические рекомендации по лечению НБС. Данные из США (2012) и Великобритании (2013) показывают, что только небольшое количество пациентов получают препараты первого ряда при первом обращении за медицинской помощью. При этом часто применяется фармакотерапия, эффективность которой не доказана или которая не рекомендована. Еще больше ухудшает ситуацию то, что значительная часть пациентов с невропатической болью (каждый седьмой в США и каждый пятый в Великобритании) вообще не получает лечения.

Потенциальная критика данного обзора, как отмечают сами его авторы, может быть направлена на то, что в него включены данные только уже имеющихся в Кокрановской электронной библиотеке обзоров. Однако они подчеркивают, что последние отвечают самым высоким стандартам доказательности и основываются на самой современной информации. Большинство данных об эффективности препаратов базируется на результатах недавних больших качественно проведенных исследований с применением диагностических критериев и критериев включения пациентов в исследование, соответствующих современному состоянию науки. Это, несомненно, делает результаты применимыми в популяциях пациентов, получающих первичную помощь, однако трудно предсказать возможность полного экстраполяции полученных в результате проведенного анализа данных на более сложные случаи, с которыми встречаются, например, специалисты противоболевых центров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Birse F., Derry S., Moore R.A. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD009485. DOI: 10.1002/14651858.CD009485.pub2
2. Corrigan R., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD009486. DOI: 10.1002/14651858.CD009486.pub2
3. Gill D., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD009183. DOI: 10.1002/14651858.CD009183.pub2
4. Hearn L., Derry S., Moore R.A. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD009318. DOI: 10.1002/14651858.CD009318.pub2
5. Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J., et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2
6. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S., McQuay H.J. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2
7. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.pub2
8. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451.pub2
9. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub3
10. Wiffen P.J., Derry S., Lunn M.P.T., Moore R.A. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD008314. DOI: 10.1002/14651858.CD008314.pub3
11. Zhou M., Chen N., He L., et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD007963. DOI: 10.1002/14651858.CD007963.pub2

# ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ И НОЦИЦЕПЦИЯ

Абрамова А.Ю., Перцов С.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина» ФАНО России, Москва, Россия

*В обзоре представлены современные данные о роли нейроиммунных взаимодействий в регуляции болевой чувствительности. Обсуждается характер вовлечения иммунных факторов в формирование ноцицептивных реакций у млекопитающих. Рассмотрены общие биологические свойства липополисахаридов, центральные и периферические механизмы действия этих иммуномодулирующих соединений в разных экспериментальных условиях. Анализируется участие липополисахаридов в реализации ноцицептивного ответа. Приводятся доказательства того, что изменения болевой чувствительности млекопитающих под воздействием липополисахаридов опосредованы специфическими механизмами, зависящими, в частности, от характера иммунных реакций при антигенной стимуляции.*

**Ключевые слова:** боль; регуляция ноцицептивной чувствительности; нейроиммунные взаимодействия; антигенная стимуляция; липополисахариды

**Контакты:** Анастасия Юрьевна Абрамова; [nansy71@nphys.ru](mailto:nansy71@nphys.ru)

**Для ссылки:** Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Липополисахариды и ноцицепция. *Российский журнал боли.* 2014;(2):30–38.

## *Lipopolysaccharides and nociception*

*Abramova A. Yu., Pertsov S.S.*

*P.K. Anokhin Normal Physiology Research Institute, Moscow, Russia*

*The review presents modern data on the role of neuroimmune interactions in nociceptive sensitivity regulation. The nature of immune factors involvement in nociceptive reactions formation in mammals is discussed. General biological properties of lipopolysaccharides, central and peripheral mechanisms of these immunomodulating compounds activity in various experimental conditions are considered. Lipopolysaccharides role in nociceptive response is analyzed. Mammals' nociceptive sensitivity changes due to lipopolysaccharides activity proved to be caused by specific mechanisms depending in particular on immune reactions nature in antigenic stimulation.*

**Key words:** pain; nociceptive sensitivity regulation; neuroimmune interactions; antigenic stimulation; lipopolysaccharides.

**Contacts:** Anastasiya Yu. Abramova; [nansy71@nphys.ru](mailto:nansy71@nphys.ru)

В соответствии с определением, данным Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г., боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или изображаемое терминами такого повреждения [56]. Таким образом, боль в современной алгологии рассматривается как многокомпонентная интегративная реакция организма на повреждение или представление такого повреждения.

Несмотря на значительный прогресс в изучении физиологических, патофизиологических и других аспектов формирования ноцицептивных реакций, в современной науке о боли остается еще много вопросов. Большую актуальность приобретают исследования, посвященные изучению роли нейроиммунных взаимодействий в механизмах формирования боли. Известно, что боль относится к важнейшим причинам, отягощающим состояние пациентов. Кроме того, боль — это не только индикатор функциональной активности иммунной системы, но и один из основных факторов, определяющих напряженность иммунитета. В недавних работах показано, что острая или кратковременная боль активирует, тогда как хроническая — подавляет иммунные функции [32, 65]. Совершенно очевидно, что анализ механизмов действия иммуномодулирующих соединений на ноцицептивные реакции имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение для выбора методов терапии боли, особенно неясной этиологии, в клинической практике.

Представителями указанных соединений являются липополисахариды (ЛПС), относящиеся к классу бактериальных антигенов, запускающих каскад иммунных реакций в ЦНС и периферических иммунных органах. В течение последнего десятилетия липополисахариды широко применя-

ются в экспериментальных исследованиях на животных для моделирования иммунных реакций. В данной работе представлены результаты экспериментальных и клинических наблюдений, посвященных изучению характера вовлечения ЛПС в регуляцию физиологических функций у млекопитающих. Особое внимание уделено характеристике особенностей действия этих биологически активных веществ на ноцицептивную чувствительность млекопитающих.

### **Взаимосвязь иммунных и ноцицептивных реакций**

В настоящее время накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий о роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов [45, 63, 83]. Между тем отсутствует сопоставление результатов экспериментально-клинических исследований в области изучения боли при патологических изменениях иммунитета с данными, полученными в ходе анализа иммунозависимых механизмов регуляции ноцицепции в норме.

До недавнего времени выделяли следующие пять основных компонентов ноцицептивной реакции млекопитающих: перцептуальный, эмоционально-аффективный, вегетативный, двигательный и когнитивный [10]. Исследование иммунного компонента ноцицептивных реакций является относительно новым подходом к изучению боли. В научной литературе имеются отдельные данные, указывающие на наличие взаимосвязи между иммунным статусом и ноцицепцией у животных. Например, в исследованиях А.М. Василенко и соавт. [6] обнаружена отрицательная корреляция между ноцицептивными порогами и количеством антителообразующих клеток в селезенке мышей после иммунизации эритроцитами барана. Ряд авторов продемонстрировали модулирующее влияние определенных иммуноактивных со-

единений на ноцицептивную чувствительность млекопитающих. В опытах на мышах, в частности, обнаружено снижение анальгетического действия морфина при введении провоспалительного цитокина интерлейкина  $1\beta$  (ИЛ $1\beta$ ) [68]. В работе Ю.Б. Абрамова и соавт. [1] выявлено выраженное влияние иммуномодулятора имунофана на ноцицептивные пороги у крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения в тесте «открытое поле». У поведенчески пассивных особей имунофан оказывал иммуностимулирующее действие, что сопровождалось значительным повышением ноцицептивной чувствительности, и особенно усилением эмоционального компонента боли.

Взаимосвязь между иммунными функциями организма и болевой чувствительностью млекопитающих наиболее четко проявляется при некоторых формах патологии, сопровождающихся хронической болью. Последняя часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительно; причина, вызвавшая боль такого вида, в ряде случаев может не определяться [12]. Следует подчеркнуть, что результаты научных исследований в этой области мало систематизированы и фрагментарны. Показано, что прогрессирование болезни Альцгеймера сопровождается снижением противовоспалительного действия глюкокортикоидов. По мнению ряда авторов, указанные изменения являются одним из основных предрасполагающих факторов развития ревматоидного артрита. Существенно, что ведущая роль в возникновении болей при данной форме патологии отводится усиленной выработке ИЛ $1\beta$  [50]. В наблюдениях О.А. Васильевой и В.Я. Семке [7] выявлена зависимость между выраженностью болевого синдрома и особенностями иммунного статуса у пациентов с депрессией. В отдельных работах продемонстрировано, что экспериментально вызванный невропатический болевой синдром сопровождается образованием антител к серотонину, норадреналину и дофамину. Обнаружено, что иммунизация животных конъюгатами этих медиаторов и антигенов в данных условиях усиливает симптомы невропатии [37].

Целый ряд заболеваний, не имеющих прямой связи с инфекцией, сопровождаются выраженной болевой симптоматикой и вовлечением в их патогенез иммунных процессов. Так, боли у онкологических и ВИЧ-инфицированных больных ассоциируются с иммунодепрессивными состояниями [35]. В работе Е.И. Гусева [8] показано, что характер болей у пациентов с депрессиями связан с активностью иммунной системы. Обнаружено, что при инсульте, одним из ведущих клинических симптомов которого является головная боль, происходит накопление сывороточных антител, нарушающих функцию эндотелия кровеносных сосудов, с последующим накоплением аллогенных пептидов [31].

Несмотря на значительный интерес к исследованию физиологических механизмов регуляции боли у млекопитающих, роль иммунных процессов в формировании ноцицептивных реакций во многом не изучена. Существует ряд работ, указывающих на тесное взаимодействие опиоидных и иммунных факторов в реализации функциональной активности эндогенной антиноцицептивной системы. В наблюдениях R. Przewlocki и соавт. [61] на поверхности иммунных клеток – лимфоцитов – обнаружены специфические рецепторы к энкефалину и эндорфину. Кроме того, установлено, что данные клетки способны вырабатывать эндорфины, сходные по своей структуре с соответствующими биологически активными веществами, продуцируемыми в нервной ткани [69].

Остается достаточно много нерешенных вопросов относительно способов и форм взаимосвязи между иммунными процессами в мозге и в периферических тканях и органах, особенно посредством преодоления барьерных функций. Особый интерес в изучении нейроиммунных взаимодействий вызывает вопрос о проникновении веществ, регулирующих иммунный ответ, в головной мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Структуры головного мозга оказывают модулирующее влияние на иммунные процессы посредством нервной и гуморальной (гормональной) регуляции. Установлено, что особая роль в регуляции функциональной активности ГЭБ принадлежит астроцитам и иммунным факторам [13]. Астроциты являются клетками-мишенями для цитокинов и обеспечивают реализацию их эффектов в тканях ЦНС [8]. Таким образом, цитокины могут рассматриваться в качестве сигнальных молекул, которые информируют мозг о состоянии – активации или подавлении – иммунных процессов на периферии [2].

### Общие сведения о липополисахаридах

ЛПС, иногда называемые эндотоксинами, относятся к типичным антигенам и входят в состав мембраны микробных клеток. По структуре и свойствам ЛПС многих микроорганизмов не имеют принципиальных различий, за исключением некоторых особенностей, касающихся использования вида микроорганизмов для изготовления препаратов. При применении ЛПС для индукции гипертермии с лечебными целями указывают вид микробов, который служит сырьем для изготовления пирогенных средств.

Системное внутривенное или внутрибрюшинное введение ЛПС в определенных дозах вызывает такие общие симптомы заболевания, как лихорадка, анорексия, гиподинамия [82]. В опытах на крысах показано, что введение высоких доз ЛПС (10 мг/кг внутривенно) вызывает гибель животных в результате токсического шока. При этом основным фактором риска являются резкие изменения артериального давления (АД). Крысы, генетически предрасположенные к гипертензии, более устойчивы к токсическому действию ЛПС [43]. Токсические эффекты ЛПС в меньших дозах (1,0 мг/кг внутривенно) сопровождаются у крыс гипертермией, артериальной гипотензией и гипергликемией.

Воздействие ЛПС приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых механизмов, что приводит к колебаниям АД и осмолярности крови, увеличению потребления кислорода, усилению энергетического обмена с симптомами лихорадки, изменению болевой чувствительности [72]. Бактериальные ЛПС способствуют высвобождению цитокинов из циркулирующих иммунных клеток, стимулируют образование ИЛ в головном мозге. Цитокины, в свою очередь, через гипоталамо-гипофизарные механизмы активируют кортикотропин-рилизинг гормон и стимулируют выделение адренкортикотропного гормона (АКТГ) [55]. Полагают, что провоспалительные цитокины ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли (ФНО) – основные посредники нейроэндокринных реакций на введение ЛПС [62]. Одной из наиболее значимых структур головного мозга, участвующей в системной организации иммунных и нейроэндокринных процессов, является гипоталамус. Показано, что микроинъекции небольшого количества ИЛ1 (от пико- до нанogramмов) в эту структуру мозга у животных сопровождаются активацией адренергических, дофаминергических и серотонинергических процессов; в этих условиях наблюдаются снижение двигательной актив-

ности и сексуального поведения, нарушения сна, уменьшение потребления пищи и воды, повышение АД, изменения ноцицептивной чувствительности (связанные, в первую очередь, с гипертермией и лейкоцитозом) [60]. Указанные изменения составляют классический синдром инфекционных заболеваний.

ЛПС относятся к классу бактериальных антигенов, которые участвуют в острой фазе иммунного ответа, связанной с активацией выработки ИЛ иммунными клетками крови — макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами [64]. Далее будут приведены сведения о том, каким образом ЛПС запускают системную иммунную реакцию в организме на уровне как ЦНС, так и периферических тканей.

Таким образом, ЛПС — древние естественные стимуляторы иммунных процессов, что обусловлено обязательным присутствием этих соединений в составе мембран микробных клеток. Обнаружение или рецепция ЛПС является сигналом инфекционных воздействий и составляет первое, необходимое звено в организации защитных реакций млекопитающих против инвазии с участием системных периферических и центральных механизмов.

#### **Центральные и периферические механизмы действия липополисахаридов**

Рассматривая различные аспекты физиологической активности ЛПС, в первую очередь следует проанализировать научные данные о центральных механизмах действия этих биологически активных веществ. В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении о том, что ЛПС оказывают регулирующее влияние на проницаемость ГЭБ. В этом плане интерес представляет работа S. Ching и соавт. [21], иллюстрирующая, что внутрижелудочковое введение ИЛ1 вызывает инфильтрацию тканей мозга лейкоцитами. Предварительное внутривentricularное введение ЛПС полностью предотвращало развитие указанных изменений. Можно предположить, что периферическая активация иммунитета посредством ЛПС оказывает защитное действие по отношению к избыточным иммунным реакциям головного мозга, закрывая «ворота» для проникновения инфекции в ЦНС.

В других исследованиях, напротив, было показано, что ЛПС повышают проницаемость ГЭБ и увеличивают диаметр артериол посредством активации синтеза оксида азота (NO) [53]. Все это указывает на недостаточную изученность механизмов регуляции функциональных свойств ГЭБ посредством ЛПС с учетом конкретных условий.

В норме ЛПС не проникают через ГЭБ. Однако нужно подчеркнуть, что их уровень контролируется рецепторами иммунокомпетентных клеток периферии и определенными рецептивными клетками, расположенными в эпителии сосудов и оболочках мозга. Менингит, как общее название или симптомокомплекс воспалительных процессов в оболочках мозга, демонстрирует возможность проникновения микробных тел через барьер «кровь—ликвор», что обусловлено спецификой (тропностью) микроорганизмов (менингококки и др.) или недостаточностью иммунитета. Своевременная рецепция микробной или вирусной инвазии иммунными клетками периферии и ЦНС обеспечивает интеграцию защитных иммунных реакций, предупреждающих развитие тяжелых форм патологии. Толл-лайк (Toll-like) рецепторы (ТЛР) являются основными молекулярными структурами, относящимися к древним аппаратам обнаружения инвазии.

Толл (от нем. Toll — странный) — белок, впервые обнаруженный у дрозофилы, а позднее у позвоночных и беспозвоночных животных. Этот белок составляет структуру рецептора, представленного эктодоменом, трансмембранной областью и внутриклеточным, проводящим сигнал доменом. У млекопитающих имеется более 10 подтипов ТЛР, которые вносят вклад в реализацию врожденного иммунитета [17]. Все клетки, относящиеся к врожденному иммунитету (макрофаги, естественные киллеры, нейтрофилы, микроглия), распознают молекулярную структуру патогенных факторов посредством ТЛР. Основными лигандами ТЛР являются ЛПС — компоненты микробной мембраны, а также эндогенные соединения (белки теплового шока и протеогликаны). ТЛР расположены на дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах, клетках эпителия [24]. Указанные рецепторы составляют первую линию защиты от инфекций, сигнализируя о присутствии патогенов, и одновременно запускают продукцию цитокинов и интерферонов (ИФН) [40]. В ЦНС ТЛР находятся главным образом на клетках микроглии и астроцитах. Такая локализация рецепторов позволяет распознавать действие антигенов, направленные непосредственно на ЦНС. Микроглия экспрессирует ТЛР активнее астроцитов, хотя последние играют более значимую роль в противовирусной защите. В защите от вирусов принимают участие и нейроны, несущие ТЛР2 и ТЛР4 и реагирующие на ИФН $\gamma$  [74]. Олигодендроциты и нейроны имеют небольшое количество ТЛР, и их вовлечение в иммунный ответ незначительно.

ТЛР образуют комплексы с CD14 — рецептором, представленным мембранным, гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком, что, возможно, усиливает рецепцию ЛПС. Укороченная форма белка CD14 является растормаживающей, циркулирующей в крови и продуцируемой моноцитами и клетками печени. Не исключено, что связывание этой формой ограничивает токсический эффект ЛПС.

Чрезмерная активация ТЛР может приводить к гибели нейронов в связи с нарушением контроля со стороны глии за избыточным накоплением возбуждающего нейромедиатора глутамата (эксайтотоксичность). ЛПС активирует микроглию и повышает уровень внеклеточного глутамата, что приводит к повреждению олигодендроцитов [25]. Инъекции ЛПС, лиганда ТЛР4 и ТЛР2, в черную субстанцию или гиппокамп приводят к исчезновению нейронов в этих структурах [33]. Периферическое (внутрибрюшинное) введение больших доз ЛПС (500 мкг/кг) вызывает повреждение в мозге, особенно в гиппокампе [34]. В опытах на крысах установлено, что микроинъекция ЛПС в достаточно низких концентрациях (10 нг/мл) в некоторые структуры мозга — неокортекс, гиппокамп и черную субстанцию — вызывает нейродегенерацию только в черной субстанции, которая характеризуется наибольшей плотностью микроглии [41]. Приведенные данные демонстрируют не только вовлечение глиальных клеток в формирование ответной реакции при действии бактериальных антигенов, но и показывают избирательную чувствительность отдельных структур мозга.

Имеются доказательства того, что введение ЛПС является естественной моделью активации иммунитета, сопровождающейся гипертермией и стрессом [15]. Иммуностимулирующее действие ЛПС при периферическом введении опосредовано ИЛ — основными медиаторами гипертермии. При этом обнаружена активация мРНК в микроглиальных клетках мозга, продуцирующих ИЛ1 $\beta$  [18]. Провоспалительный цитокин первой очереди, ИЛ1, активирует

ется посредством ЛПС в гипоталамусе и ряде других структур мозга. Периферическое введение ЛПС активирует глутаматные рецепторы ЦНС, которые вовлекаются в восприятие возбуждающих воздействий при стрессорных нагрузках [78]. Кроме того, установлено, что внутрибрюшинное введение ЛПС (10 мкг) или ИЛ1 $\beta$  уже в первый час вызывает выделение глутамата в ядре солитарного тракта, что может сопровождаться парасимпатической активацией ядер блуждающего нерва и снижением АД [51].

Следует отдельно остановиться на рассмотрении эффектов внутрижелудочкового введения ЛПС. Считается, что центральное введение ЛПС является моделью для создания воспалительных процессов в мозге. Инъекция ЛПС в желудочки мозга крыс (10 мкг на 100 г) сопровождается активацией микроглии в различных структурах ЦНС, особенно в корковых областях, прилежащих к обонятельной луковице, в гиппокампе, зубчатой извилине, ядрах перегородки, миндалинах и диагональном пучке. При этом обнаружено нарушение процессов обучения у животных [48]. Существенно, что внутрижелудочковое введение антагониста ИЛ1 ослабляет лихорадку, вызванную периферическим действием ЛПС у грызунов [49].

Выявлено избирательное вовлечение определенных структур мозга у млекопитающих в развитие гипертермии, опосредованной ИЛ1. Микроинъекции ИЛ1 в сильвиев водопровод, базальные отделы переднего мозга и ствола головного мозга вызывают повышение ректальной температуры; гипертермия не развивается при введении этого цитокина в задние отделы гипоталамуса [77]. С другой стороны, инфузия антагониста ИЛ1 в передние отделы гипоталамуса, паравентрикулярное ядро и гиппокамп ослабляет температурную реакцию, вызванную ЛПС. Этот эффект не наблюдается при микроинъекциях антагониста рецепторов ИЛ1 в вентромедиальный гипоталамус, стриатум и корковые области мозга [20].

Полагают, что микроглиальные клетки мозга – главный источник ИЛ1 при действии ЛПС [75]. Кроме ИЛ, в генезе лихорадки в указанных условиях участвуют простагландины. Установлено, в частности, что внутрибрюшинное введение ЛПС сопровождается активацией эндотелиальных клеток с последующей стимуляцией синтеза простагландина в ЦНС [84]. Микроинъекции препаратов, блокирующих синтез простагландинов, в преоптическую область гипоталамуса подавляют лихорадку, обусловленную ЛПС [66].

Важную роль в развитии лихорадки под воздействием ЛПС играет также NO. В опытах на крысах продемонстрировано, что микроинъекции ЛПС (5 мкг в 5 мкл) в мозолистое тело вызывают активацию синтеза NO в ипсилатеральном полушарии мозга через сутки после введения [46]. Гипертермия у млекопитающих, возникающая после внутрижелудочковой инфузии ЛПС, не наблюдается в условиях предварительного центрального введения ингибитора NO-синтазы [73]. Системное введение блокатора синтеза NO также модулирует развитие гипертермии при действии ЛПС или ИЛ1, что указывает на необходимость периферической продукции NO в реализации пирогенного эффекта.

Помимо рассмотренных выше эффектов ЛПС, следует отметить, что эти биологически активные вещества оказывают модулирующее воздействие на нейроэндокринную регуляцию гомеостаза у млекопитающих. В работе F.G. Tilders и соавт. [72] показано, что периферическое введение ЛПС сопровождается активацией гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой оси. Продемонстрировано, что ЛПС участвуют в формировании острой фазы иммунного ответа посредством усиления продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ1, ИЛ6, ФНО и др. – макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами [62]. В то же время в наших экспериментах установлено, что изменение иммунного статуса у крыс посредством внутрибрюшинного введения ЛПС сопровождается снижением концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови в ранние сроки исследования. Напротив, в структурах головного мозга – дорсальном гиппокампе и передней поясной коре – обнаружено повышение уровня противовоспалительных цитокинов в указанный период [4]. Выявленные изменения цитокинового профиля крови и структур головного мозга крыс при антигенной стимуляции дополняют представления о реципрокных отношениях между иммунными процессами, происходящими в периферических тканях и ЦНС млекопитающих.

Следует отметить, что, в отличие от периферических эффектов, характер центрального действия ЛПС у млекопитающих изучен в меньшей степени. Можно предположить, что иммунные механизмы активации периферических клеток сходны или полностью совпадают со стимуляцией иммунокомпетентных клеток ЦНС. В исследованиях S. Terrazzino и соавт. [71] было обнаружено, что внутрижелудочковое введение ЛПС (2,5 мкг в 5 мкл) взрослым крысам приводит к повышению уровня ИЛ6 и кортикостерона в крови. Полученные данные указывают на инициативную роль ЦНС в регуляции иммунной защиты мозга с привлечением периферических механизмов. Кроме того, микроинъекции ЛПС или ИЛ1 в ростральную область гипоталамуса у кроликов сопровождались развитием лейкоцитоза [58].

Избыточное повышение содержания антигенов и образующихся при этом антител в «иммунной среде» мозга ведет к развитию патологии. В дополнение к описанному ранее применению ЛПС для индукции воспаления тканей головного мозга в экспериментальных исследованиях необходимо отметить, что внутрижелудочковое введение высоких доз этих соединений служит моделью болезни Альцгеймера. Указанное воздействие сопровождается тотальной и длительной активацией микроглии ЦНС, нейродегенерацией. При этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в височных областях коры и лимбических структурах [33]. Существенно, что экспрессия TLR в ответ на действие ЛПС *in vitro* происходит избирательно в микроглии, в отличие от астроцитов и олигодендроцитов [47].

Микроглиальные клетки мозга имеют много общего с макрофагами, активируются при воспалительных процессах в ЦНС, повреждении тканей и некоторых неврологических заболеваниях. ЛПС и цитокины регулируют функциональную активность ионных каналов микроглии и макрофагов, что опосредовано активацией белковых киназ с участием астроцитов в присутствии Ca<sup>2+</sup> и H<sup>+</sup> [27]. ЛПС влияют на распределение мРНК CD14-рецепторов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, латеральном гипоталамусе, аркуатном ядре, зубчатой извилине, медиальной преоптической области и мозжечке [76]. В опытах на животных показано, что как периферическое [38], так и центральное введение ЛПС [46] приводит к усилению синтеза NO, обладающего бактерицидным действием, в клетках ЦНС.

Совершенно очевидно, что ЛПС оказывает выраженное модулирующее влияние на реализацию взаимодействия между нервными и иммунными процессами у млеко-

питающих. Показано, например, что внутрибрюшинное введение животным ЛПС приводит к изменению содержания одного из нейромодуляторных пептидов галанина во фронтальной коре, гиппокампе и гипоталамусе. Наибольшая плотность рецепторов галанина обнаружена в гипоталамусе и гипофизе, т. е. тех структурах, которые наиболее тесно связаны с нейроиммунными реакциями на ранних стадиях инфекции. При этом внутрижелудочковое введение антагонистов рецепторов галанина полностью предотвращало развитие лихорадки, возникающей при периферическом воздействии ЛПС [42].

Особого внимания заслуживают результаты работы, опубликованной А. Davis и соавт. в 2005 г. [23]. Установлено, что микроинъекции ИЛ1 в паренхиму головного мозга сопровождаются активацией иммунокомпетентных клеток крови. Представленные данные наглядно иллюстрируют участие структур ЦНС в регуляции иммунных процессов на уровне целого организма. Следует подчеркнуть, что предварительное системное введение ЛПС предотвращало изменения, происходящие под влиянием ИЛ1. Этот факт указывает на возможную реализацию конкурентных или реципрокных отношений между центральными и периферическими механизмами регуляции иммунитета.

Важным вопросом как в клинической медицине, так и в экспериментальной биологии является скорость инактивации ЛПС при его периферическом и центральном воздействии. ЛПС — естественный бактериальный антиген, запускающий целый каскад иммунных реакций в организме млекопитающих. Липид А составляет биологически активную часть молекулы ЛПС, который при попадании в кровь частично подвергается деацетилированию в печени с последующим выделением в составе желчи, не теряя при этом токсических свойств. Степень токсического действия ЛПС зависит от функциональной активности макрофагов крови, а также секреции цитокинов (например, ФНО) [28]. Основным механизмом ограничения иммуномодулирующего действия ЛПС является их связывание с белком лактоферрином, обладающим антибактериальной активностью, что снижает продукцию ИЛ периферическими иммунными клетками [16]. Лактоферрин ингибирует синтез ФНО $\alpha$ , ИЛ1 и ИЛ6 благодаря своей способности исключать из среды молекулярные индукторы ТЛР, которые запускают синтез провоспалительных цитокинов [40].

В дополнение к этому, нейтрофилы являются важными участниками инактивации ЛПС посредством лактоферона. В опытах *in vitro* показано, что полученная после центрифугирования крови взвесь нейтрофилов способна очень медленно инактивировать лишь определенное количество ЛПС [79]. Так как используемое в указанных экспериментах количество нейтрофилов на несколько порядков превышает их нормальное содержание в крови человека и животных, можно сделать вывод о том, что инактивация ЛПС *in vivo*, если она вообще возможна, растягивается на длительный период.

Предполагается существование и других механизмов инактивации ЛПС у млекопитающих *in vivo*, например связывание лизоцимом [70]. Разрушение ЛПС происходит под действием фермента нейтрофилов ацилоксиацил-гидролазы [57]. Наличие нескольких путей инактивации ЛПС, взятых в отдельности, иллюстрирует, с одной стороны, их специфическую направленность, а с другой — отсутствие единого, мощного механизма «борьбы» с этими биологически активными веществами. Указанные особенности оп-

ределяют индукцию выраженного естественного иммунного ответа в организме под воздействием ЛПС.

### Роль глии в механизмах ноцицепции

В предыдущих разделах нами были рассмотрены периферические и центральные механизмы, лежащие в основе биологической активности ЛПС. При анализе участия ЛПС как фактора, вызывающего системный иммунный ответ организма, в формировании и реализации ноцицептивных реакций, необходимо охарактеризовать роль глиальной ткани в механизмах боли.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что ноцицептивные реакции у животных, как и боль у человека, обусловлены не только деятельностью нейронов мозга. В 90-х годах XX в. глия привлекла внимание исследователей в связи с участием этой ткани в ноцицептивных реакциях. Были получены доказательства того, что некоторые препараты, блокирующие невропатическую боль, также снижают степень глиальной активации [29]. Микроглия и астроциты по своему количественному составу существенно превосходят число нервных клеток. Они относятся к разряду иммунокомпетентных клеток и одновременно являются мощными модуляторами боли, особенно невропатической. Глия — это единственный и полноценный представитель иммунной системы в мозге. Посредством сложных взаимодействий между различными нейроиммунными процессами глия вносит вклад в регуляцию ноцицептивных возбуждений. Подробный анализ научных данных по этой проблеме представлен в 2009 г. в одной из обзорных работ Ю.Б. Абрамова [2].

Общеизвестно, что прогрессирование воспалительных и инфекционных процессов в периферических тканях может приводить к активации глиальных клеток ЦНС. Усиленное выделение указанными клетками физиологически активных веществ в этих условиях способствует возникновению симптомов гипералгезии. Важная роль в развитии перечисленных изменений отводится иммуномодулирующим веществам, в частности цитокинам. В исследованиях L.R. Watkins и соавт. [80] было обнаружено, что введение экспериментальным животным ингибитора глиальных элементов и антагониста рецепторов ИЛ1 — флуороцитрата — устраняет гипералгезию в «формалиновом тесте».

Глиальные клетки способны «поддерживать» боль даже тогда, когда исходный очаг повреждения уже отсутствует. Эти клетки за счет длительной устойчивой активации, сопровождающейся выделением провоспалительных ИЛ, облегчают синаптическую передачу в нейронах. Именно поэтому для подавления болей такого рода было предложено использовать терапию, направленную на увеличение экспрессии генов противовоспалительных цитокинов [39].

Дальнейшие исследования роли глиальной ткани в реализации ноцицептивных процессов у млекопитающих являются одним из наиболее актуальных направлений современной алгологии, имеющих несомненное фундаментальное и прикладное значение.

### Влияние липополисахаридов на ноцицептивную чувствительность

Современные научные сведения о характере взаимосвязи между иммунной реактивностью и болевой чувствительностью млекопитающих как в нормальных условиях, так и при патологии отрывочны и противоречивы. Одной из немногих в этой области является работа, опубликованная

А.Б. Мулик в 2001 г. [11]. Показано, что кролики с высокой чувствительностью к пирогеналу, в состав которого входит ЛПС клеток *Pseudomonas aeruginosa*, характеризуются высокими болевыми порогами. Было установлено, что системное (внутривенное) введение пирогенала приводит к неодинаковому повышению ректальной температуры у животных с разной ноцицептивной чувствительностью. У кроликов с низкими ноцицептивными порогами в этих условиях наблюдалось незначительное, а у особей с высокими значениями соответствующих показателей — существенное повышение температуры тела. На основании приведенных данных можно высказать предположение о наличии корреляций между болевой чувствительностью и степенью иммунной активации у млекопитающих при антигенном воздействии.

Эта гипотеза подтверждается результатами наших предыдущих исследований. В экспериментах на крысах с различной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу было установлено, что поведенчески активные в тесте «открытое поле» животные обладают более высокими ноцицептивными порогами и, одновременно, большей иммунной реактивностью по сравнению с пассивными особями [3]. Кроме того, нами выявлены достоверные корреляции между исходными ноцицептивными порогами и концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс в поздние сроки (7-е сутки) после внутрибрюшинного введения ЛПС [5]. По-видимому, формирование в этот период наиболее тесных взаимосвязей между индивидуальной ноцицептивной чувствительностью и иммунными процессами под влиянием ЛПС вносит вклад в реализацию системной реакции организма на антигенное воздействие.

В научной литературе имеется и ряд других указаний на особенности действия и механизмы влияния иммуоактивных веществ, в частности ЛПС, на ноцицептивную чувствительность млекопитающих. Выявлено, например, что внутрибрюшинное введение ЛПС крысам вызывает симптомы аллодинии даже при незначительном растяжении прямой кишки. С другой стороны, предварительные внутрижелудочковые инъекции животным антагонистов рецепторов ИЛ1 $\beta$  или ФНО $\alpha$  уменьшали ноцицептивную сенситизацию в ответ на последующее введение ЛПС [22]. В опытах А.Ю. Козлова и соавт. [9] установлено, что усиление ноцицептивной чувствительности крыс после внутрибрюшинного введения ЛПС сопровождается повышенной выработкой противовоспалительных цитокинов в дорсальном гиппокампе и передней поясной коре головного мозга. Полученные данные иллюстрируют тот факт, что периферическое действие ЛПС на висцеральные (ноцицептивные) реакции реализуется при обязательном участии цитокиновой сети мозга.

Усиление ноцицептивных реакций при системном (внутрибрюшинном) введении ЛПС продемонстрировано также в работе L. Watkins и соавт. 1994 г. [81]. Этот эффект связывают со стимулирующим влиянием ЛПС на моноциты и макрофаги, которые в указанных условиях способны к повышенной секреции ряда провоспалительных цитокинов [22]. Данное предположение находит подтверждение и в результатах других наблюдений. В опытах на крысах установлено, в частности, что гипералгезия в ответ на подпороговое раздражение кожи может возникать при внутрибрюшинном введении ИЛ1 $\beta$  и ФНО [54, 81].

Описан и другой механизм влияния ЛПС на болевую чувствительность. В экспериментах на крысах обнаружено, что укорочения латентного периода ноцицептивных

реакций при свето-термальном раздражении лап, вызванного внутривенной инъекцией ЛПС, не наблюдается после предварительного введения индометацина — селективного ингибитора циклооксигеназы [52]. Следовательно, развитие ЛПС-индуцированной гипералгезии может быть опосредовано кинином и простагландином.

Среди возможных центральных механизмов действия ЛПС на болевую чувствительность млекопитающих следует также отметить модулирующее влияние этого вещества на нейрохимические процессы в головном мозге. Установлено, например, что внутрибрюшинное введение мышам ЛПС облегчает ноцицептивные реакции животных не только в «формалиновом тесте», но и при интратекальной инфузии вещества Р или глутамата [67]. Описаны серотонинергические и адренергические механизмы модуляции синаптической передачи при воздействии ЛПС [26]. В основе влияния ЛПС на разнообразные физиологические функции могут лежать также опиоидергические процессы. В исследованиях K. Venamag и соавт. [14] показано, что инъекции в преоптическую область гипоталамуса животных антагониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов, угнетающего болевые реакции, предотвращают лихорадку, вызванную внутрибрюшинным введением ЛПС. Вовлечение ЛПС в генез болей при патологических процессах, в частности при инфекционных пульпитах, может быть связано и с усилением экспрессии рецепторов этого иммуоактивного вещества в ядре тройничного нерва [76].

Необходимо остановиться на изложении результатов исследований, иллюстрирующих взаимосвязи между состоянием иммунных функций, болевой чувствительностью и стресс-реактивностью млекопитающих. Группой ученых под руководством К.Т. Nguyen [59] показано, что стрессорная нагрузка у животных по методике tail-shock (электрокожная ноцицептивная стимуляция) сопровождается увеличением содержания ИЛ1 в гипоталамусе, мозжечке и гиппокампе. Сходные изменения уровня этого провоспалительного цитокина в указанных структурах головного мозга были выявлены при введении ЛПС.

Установлено, что системное (внутривенное) введение крысам ЛПС приводит к увеличению числа c-Fos-положительных клеток в большинстве ядер гипоталамуса [30]. Данные изменения отражают активацию нейронов в структуре головного мозга, играющей ключевую роль в организации стрессорных реакций у млекопитающих, при антигенном воздействии. Чрезвычайно важным представляется обнаруженный этими же авторами аналогичный эффект ноцицептивной стимуляции. В то же время предварительная ноцицептивная стимуляция у животных снижала иммунный ответ на ЛПС. Следовательно, ноцицептивное возбуждение и афферентные потоки при периферическом действии ЛПС не только адресуются одним и тем же нейронам гипоталамуса, но и вызывают сходные изменения. Выявленный в этом исследовании превентивный эффект ноцицептивной стимуляции по отношению к ЛПС-индуцированным изменениям в ЦНС, по-видимому, является феноменом «пустого кармана» после оплаты за организацию болевых защитных реакций или иллюстрирует наличие рефрактерного периода при однотипных воздействиях. Приведенные данные демонстрируют взаимодействие ноцицептивных импульсов и иммунных сигналов на нервных клетках эмоциогенных структур головного мозга.

В этом плане представляют интерес результаты исследований, выполненных А.Ю. Kozlov и соавт. в 2012 г.

[44]. Установлено, что микроинъекции ЛПС в лимбические структуры головного мозга крыс — дорсальный гиппокамп и каудальный отдел поясного пучка — приводят к разнонаправленным изменениям ноцицептивных порогов. Введение этого антигена в дорсальный гиппокамп сопровождалось усилением перцепции и подавлением эмоционально-аффективного восприятия боли, а в поясной пучок — снижением перцептуального, но ростом эмоционального компонентов ноцицептивной реакции. Полученные результаты иллюстрируют специфику вовлечения различных структур мозга в регуляцию ноцицепции у млекопитающих при стимуляции иммунных процессов в ЦНС.

Как было отмечено выше, ТЛР у млекопитающих являются основным сенсорным аппаратом обнаружения антигенов мембраны микробных клеток, в том числе ЛПС. В экспериментальных исследованиях M.R. Hutchinson и соавт. [36] было показано, что ТЛР-нокаутные животные характеризуются отсутствием симптомов нейропатической боли. Кроме того, интратекальное введение селективного антагониста ТЛР подавляло ноцицептивные реакции при повреждении нервов. Обнаружено, что белок CD14, дополнительная молекула при взаимодействии ЛПС с ТЛР4, необходим для развития аллодинии при деструкции спинальных корешков [19]. Таким образом, вовлечение иммуноактивных веществ, в частности ЛПС, в механизмы болевых реакций у млекопитающих, по крайней мере частично, опосредовано ТЛР.

### Заключение

Представленные данные указывают на наличие тесных взаимосвязей между ноцицептивной чувствительностью и иммунным статусом млекопитающих. Имеются убедительные доказательства вовлечения иммуноактивных веществ в формирование и реализацию различных компонентов болевых реакций. Совершенно очевидно, что иммунные факторы играют важную роль в системной организации физиологических функций на разных стадиях болевого ответа. Установлено участие различных структур головного мозга в реализации взаимодействия между нервными и иммунными процессами, лежащими в основе формирования и регуляции ноцицептивных реакций.

Значимое место в изучении центральных и периферических механизмов боли отводится бактериальным ан-

тигенам — липополисахаридам. Данный факт обусловлен целым рядом свойств этих биологически активных веществ, в первую очередь иммуномодулирующей активностью. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что введение ЛПС сопровождается не только такими классическими проявлениями воспаления, как гипертермия, анорексия и гиподинамия, но и развитием сложного многокомпонентного иммунного ответа в тканях млекопитающих. Это проявляется усилением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, изменением уровня цитокинов в биологических средах, других иммунных реакциях. Закономерно, что в указанных условиях наблюдаются выраженные изменения болевой чувствительности млекопитающих. Вовлечение ЛПС в реализацию ноцицептивных реакций осуществляется при непосредственном контроле со стороны структур головного мозга. Продемонстрировано, что развитие воспалительных или инфекционных процессов под воздействием ЛПС приводит к активации глиальных клеток мозга с сопутствующим выделением нейростимулирующих субстратов, способствующих изменению ноцицептивной чувствительности. Существенно, что характер влияния ЛПС на иммунные процессы и болевую чувствительность у млекопитающих зависит от дозы и способа введения данного антигена, временных периодов наблюдений. Например, длительное или интенсивное повреждающее воздействие ЛПС в разных условиях может вызывать как хронический болевой синдром, так и иммуносупрессию.

Таким образом, изменения болевой чувствительности млекопитающих под воздействием ЛПС опосредованы специфическими механизмами, зависящими, в частности, от характера иммунных реакций при антигенной стимуляции. Модулирующее влияние ЛПС на ноцицептивные реакции позволяет использовать введение этого антигена как оптимальную модель для экспериментального анализа механизмов ноцицепции. Дальнейшие исследования особенностей участия ЛПС в системной организации жизнедеятельности у млекопитающих являются актуальными как с точки зрения понимания фундаментальных нейроиммунных механизмов регуляции ноцицепции, так и в плане клинической разработки новых иммуномодулирующих соединений для комплексной терапии болевых синдромов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов Ю.Б., Козлов А.Ю., Синельщикова О.С., Торгованова Г.В. Ноцицептивные реакции при стимуляции иммунитета у крыс с различной индивидуальной устойчивостью к стрессу. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2002;6:699–705.
2. Абрамов Ю.Б. Иммунные аспекты центральных механизмов боли. *Боль*. 2009;25(4):2–8.
3. Абрамова А.Ю., Абрамов Ю.Б. Ноцицептивные пороги и показатели гипертермии у крыс при действии липополисахарида (пирогенала). *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 2011;152(8):124–7.
4. Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю. и др. Содержание цитокинов в крови и структурах головного мозга у крыс при введении липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 2013;155(4):405–9.
5. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Корреляционные зависимости между показателями ноцицептивной чувствительности и уровнем цитокинов в биологических средах у крыс при введении липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 2014. (В печати.)
6. Василенко А.М., Захарова Л.А., Метакса Е.Е., Яновский О.Г. Корреляции болевой чувствительности и гуморального иммунного ответа при термораздражении у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 1995;119(5):405–9.
7. Васильева О.А., Семке В.Я. Интеграция нервной и иммунной систем при основных нервно-психических заболеваниях. *Бюллетень СО РАМН*. 1994;4:26–30.
8. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга. Под ред. Е.И. Гусева, В.И. Скворцова. Москва: Медицина; 2001. 327 с.
9. Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Цатрян В.В. Ноцицептивные реакции и цитокиновый профиль в структурах головного мозга крыс на фоне антигенной стимуляции. *Российский журнал боли*. 2013;1(36):11–2.
10. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. Под ред. М.Л. Кукушкина, Н.К. Хитрова. Москва: Медицина; 2004. 144 с.
11. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической резистентности организма: разработка, оценка, практические рекомендации. Волгоград: Изд-во ВолГУ; 2001. 144 с.
12. Яхно Н.Н. Боль: практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно,

- М.Л. Кукушкина. Москва: Изд-во РАМН; 2011. 512 с.
13. Abbott J.N., Ronnback L., Hanson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2003;1(7):41–53.
  14. Benamar K., Xin L., Geller E., Adler M. Blocked of lipopolysaccharide-induced fever by opioid receptor-selective antagonist in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;401(2):161–5.
  15. Benedek G., Szikszay M. Sensitization or tolerance to morphine effects after repeated stresses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1985;9(4):369–80.
  16. Brandenburg K., Jurgens G., Muller M., et al. Biophysical characterization of lipopolysaccharide and lipid A inactivation by lactoferrin. *Biol Chem.* 2001;338(8):1215–25.
  17. Buckley K.M., Rast J.P. Dynamic evolution of toll-like receptor multigene families in echinoderms. *Front Immunol.* 2012;3:136.
  18. Buttini M., Boddeke H. Peripheral lipopolysaccharide stimulation induces interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain microglial cells. *Neuroscience.* 1995;65(2):523–30.
  19. Cao L., Palmer C.D., Malon J.T., De Leo J.A. Critical role of microglial CD40 in the maintenance of mechanical hypersensitivity in a murine model of neuropathic pain. *Eur J Immunol.* 2009;39(12):3562–9.
  20. Cartmell T., Luheshi G.N., Rothwell N.J. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol.* 1999;518(15):585–94.
  21. Ching S., Zhang H., Lai N., Quan N. Peripheral injection of lipopolysaccharide prevents recruitment of leukocytes by central injection of interleukin-1. *Neuroscience.* 2006;137(2):717–26.
  22. Coelho A.-M., Fioramonti J., Bueno L. Brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- $\alpha$  are involved in lipopolysaccharide-induced delayed rectal allodynia in awake rats. *Brain Res Bulletin.* 2000;52(3):223–8.
  23. Davis A., Cambell S., Wilainham P., Antony D. Post-conditioning with lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Eur J Neurosci.* 2005;22(10):2441–50.
  24. Delneste Y., Beauvillain C., Jeannin P. Innate immunity: structure and function of TLRs. *Med Sci (Paris).* 2007;23(1):67–73.
  25. Domercq M., Sanchez-Gomez M.V., Sherwin C., et al. System xc- and glutamate transporter inhibition mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *J Immunol.* 2007;178(10):6549–56.
  26. Dunn A.J. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261(3):964–9.
  27. Eder C. Ion channels in microglia (brain macrophages). *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt. 1):327–42.
  28. Freudenberg M.A., Galanos C. Bacterial lipopolysaccharide rides: structure, metabolism and mechanisms of action. *Inter Rev Immunol.* 1990;4:207–21.
  29. Garrison C.J., Dougherty P.M., Kajander K.C., Carlton S.M. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res.* 1991;565(1):1–7.
  30. Gavrilov Yu.V., Perekrst S.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Stress-induced changes in cellular responses in hypothalamic structures to administration of an antigen (lipopolysaccharide) in terms of c-Fos protein expression. *Neurosci Behav Physiol.* 2008;38(2):189–94.
  31. Gilkey S.J., Ramadan N.M., Shultz L.R. Headache and ischemic stroke: role of anti-cardiolipin antibodies. *Abst.: 9th Migraine Trust Symp. London; 1992. P. 58–9.*
  32. Guillot X., Semerano L., Decker P., et al. Pain and immunity. *Joint Bone Spine.* 2012;79(3):228–36.
  33. Haus-Wegrzyniak B., Lukovic L., Bigaud M., Stoeckel M. Brain inflammatory response induced by intracerebroventricular infusion of lipopolysaccharide: an immunohistochemical study. *Brain Res.* 1998;794(2):211–24.
  34. Heera P.K., Kumar A. Effect of bacterial endotoxin (LPS) on rat brain: analysis of DNA-polymerase-1 mediated biotin ATP nick translation. *Neuroscience-Net.* 2004;(1). Net Article. Available from: <http://neuroscience.com/journal/effect-bacterial-endotoxin-lps-rat-brain-analysis-dna-fragmentation-dna-polymerase-i>
  35. Hewitt D. J., McDonald M., Portenoy P.K. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain.* 1997;7(2):243–54.
  36. Hutchinson M.R., Bland S.T., Johnson K.W., et al. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Scientific World J.* 2007;7(2):98–111.
  37. Igon'kina S.I., Kryzhanovskii G.N., Kukushkin M.L., et al. Effect of dopamine antibodies on neuropathic pain syndrome in rats. *Neurosci Behav Physiol.* 2000;50(6):999–1006.
  38. Iwase K., Miyataka K., Shimizu A., et al. Induction of endothelial nitric-oxide synthase in rat brain astrocytes by systemic lipopolysaccharide treatment. *J Biochem Chem.* 2000;275(16):11929–33.
  39. Jo H.J., Song A.Y., Lee K.J., et al. A kinematic analysis of relative stability of the lower extremities between subjects with and without chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(8):1297–303.
  40. Kaisho T., Akira S. Pleiotropic function of Toll-like receptors. *Microbes Infect.* 2004;6:1388–94.
  41. Kim W.-G., Mohney R.P., Wilson B., et al. Regional difference in susceptibility of lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in rat brain: role of microglia. *J Neurosci.* 2000;20(16):6309–16.
  42. Klimenko V.M., Lyndyno V.I., Langel U., et al. Contribution of galaninergic structures of the brain to reaction to lipopolysaccharide. *Bull Exp Biol Med.* 1998;124(4):430–3.
  43. Klimstra W.B., Ryman K.D., Bernard K.A., et al. Infection of neonatal mice with sindbis virus results in a systemic inflammatory response syndrome. *J Virol.* 1999;73(12):10387–98.
  44. Kozlov A.Yu., Abramova A.Yu., Nikenina E.V., Mezentseva L.V. Nociceptive thresholds of the response to lipopolysaccharide injection into the limbic structures of the brain in rats. *Bull Exp Biol Med.* 2012;153(5):730–3.
  45. Kukkar A., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res.* 2013;36(3):237–51.
  46. Lee J.C., Cho G.S., Kim H.J., et al. Accelerated cerebral ischemic injury by activated macrophages/microglia after lipopolysaccharide microinjection into rat corpus collosum. *Glia.* 2005;50(2):168–81.
  47. Lehnardt S., Lachance Ch., Partizi S., et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *J Neurosci.* 2002;22(7):2478–86.
  48. Liu W.-C., Ding W.-L., Gu H.-Y., et al. Lipopolysaccharide-induced cerebral inflammatory damage and the therapeutic effect of platelet activating factor receptor antagonist. *Neurosci Bull.* 2007;23(5):271–6.
  49. Luheshi G.N., Hammond E., van Dam A.M. Cytokines as messengers of neuroimmune interactions. *Trends Neurosci.* 1996;19(2):46–7.
  50. Marbach J., Schleifer S., Keller S. Facial pain, distress and immune function. *Brain Behav Immun.* 1990;3(4):243–54.
  51. Mascarucci P., Perego C., Terrazino S., de Simoni M.G. Glutamate release in the nucleus tractus solitarius induced by peripheral lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Neuroscience.* 1998;86(4):1285–90.
  52. Matsuzaki S., Hayashi I., Nara Y., et al. Role of kinin and prostaglandin in cutaneous thermal nociception. *Immunopharmacology.* 2002;2(13):205–12.
  53. Mayhan W.G. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of cerebral microcirculation role of inducible nitric oxide synthase. *Brain Res.* 1998;792(2):353–7.
  54. Mazelin L., Theodorou V., More J., et al. Comparative effects of nonpeptide tachykinin receptor antagonists on experimental gut inflammation in rats and guinea-pigs. *Life Sci.* 1998;63(4):293–304.
  55. McCann S.M. Historical perspectives on the isolation and characterization of neuropeptides. *Prog Clin Biol Res.* 1985;192:5–16.

56. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle: IASP Press; 1994. 240 p.
57. Munford R.S., Hall C.L. Purification of acyloxyacyl hydrolase, a leukocyte enzyme that removes secondary acyl chains from bacterial lipopolysaccharides. *J Biol Chem.* 1989;26(26):15613–9.
58. Murimoto A., Watanabe T., Sakata Y., Murakami N. Leukocytosis induced by microinjection of endogenous pyrogen or interleukin-1 into the preoptic and anterior hypothalamus. *Brain Res.* 1988;475(2):345–8.
59. Nguyen K.T., Deak T., Will M.S., et al. Time course and corticosterone sensitivity of the brain pituitary, and serum interleukin-1beta protein response to acute stress. *Brain Res.* 2000;859(2):193–201.
60. Nguyen B.D., Roarke M.C. Lesion induced by blood pressure cuff in epidermolysis bullosa: F-18 FDG PET/CT imaging. *Clin Nucl Med.* 2011;36(4):320–1.
61. Przewlocki R., Hassan A., Lason W. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role of nociception. *Neuroscience.* 1992;48(2):491–500.
62. Quang N., Sundar S.K., Weiss J.M. Induction of interleukin-1 in various brain regions after peripheral and central injection of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol.* 1994;49(1):125–34.
63. Rekan T., Hagen E.M., Gronning M. Chronic pain following spinal cord injury. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(8):974–9.
64. Rosen A., Nairn A.C., Greengard P., et al. Bacterial lipopolysaccharide regulates the phosphorylation of the 68K protein kinase C substrate in macrophages. *J Biol Chem.* 1989;264(16):9118–21.
65. Sakaue S., Sunagawa M., Tanigawa H., et al. A single administration of morphine suppresses the reduction of the systemic immune activity caused by acute inflammatory pain in rats. *Masui.* 2011;60(3):336–42.
66. Scammell T.E., Griffin J.D., Elmquist J.K., Saper C.B. Microinjection of a cyclooxygenase inhibitor into the anteroventral preoptic region attenuates LPS fever. *Am J Physiol.* 1998;274(3):783–9.
67. Seo J.W., Kim J.H., Kim J.H., et al. Time-dependent effects of hypothermia on microglial activation and migration. *J Neuroinflammation.* 2012;9(164):1–22.
68. Shavit Y., Wolf G., Goshen I., et al. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain.* 2005;115(1):50–9.
69. Song P., Lin X.-V., Zhao Z.Q. Interleukin-2-induced antinociception in morphine-insensitive rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(11):981–4.
70. Takada K., Ohno H., Yadomae T. Binding of lysozyme to lipopolysaccharide suppresses tumor necrosis factor production in vivo. *Infect Immunol.* 1994;62(4):1171–5.
71. Terrazzino S., Perego C., de Luigi A., de Simoni M. Interleukin-6, tumor necrosis factor and induction by central lipopolysaccharide in aged rats. *Life Sciences.* 1997;61(7):695–701.
72. Tilders F.G., de Rijk R.H., van Dam A.M., et al. Activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: rats and intermediate signals. *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(2):209–32.
73. Tsushima H., Mori M. In vivo evidence that activation of tyrosine kinase is a trigger for lipopolysaccharide-induced fever in rats. *Brain Res.* 2000;852:367–73.
74. Tung Y.H., Ko J.L., Liang Y.F., et al. Cooking oil fume-induced cytokine expression and oxidative stress in human lung epithelial cells. *Environ Res.* 2001;87(1):47–54.
75. Van Dam A.M., Brouns M., Louisse S., Berkenbosch F. Appearance of interleukin-1 in macrophages and in ramified microglia in the brain of endotoxin-treated rats: a pathway for the induction of non-specific symptoms of sickness? *Brain Res.* 1992;588(2):291–6.
76. Wadachi R., Hargreaves K. Trigeminal nociceptors express TLR4 and CD14: a mechanism for pain due to infection. *J Dental Res.* 2006;85(1):49–53.
77. Walter J.S., Mayers P., Krueger J.M. Microinjection of interleukin-1 into brain: separation of sleep and fever responses. *Physiol Behav.* 1989;45(1):169–76.
78. Wan W., Wetmore L., Sorensen C., et al. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress induced c-fos expression in the rat brain. *Brain Res Bull.* 1994;34(1):7–14.
79. Wang Z., Zeng X.Y., Han S.P., et al. Interleukin-10 of red nucleus plays anti-allodynia effect in neuropathic pain rats with spared nerve injury. *Neurochem Res.* 2012;37(8):1811–9.
80. Watkins L.R., Deak S.F., Goehler L.E., Relton J. Glial involvement in diverse form of hyperalgesia. *Abstr.: 8th World Congress on Pain.* Seattle: IASP Press; 1996. P. 43.
81. Watkins L.R., Wiertelak E.P., Furness L.E., Maier S.F. Illness-induced hyperalgesia is mediated by spinal neuropeptides and excitatory amino acids. *Brain Res.* 1994;664(1):17–24.
82. Weiland T.J., Voudouris N.J., Kent S. CCK(2) receptor nullification attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):112–23.
83. Widerström-Noga E.G., Finnerup N.B., Siddall P.J. Biopsychosocial perspective on a mechanisms-based approach to assessment and treatment of pain following spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(1):1–12.
84. Yamagata K., Matsumura K., Inoue W., et al. Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever. *J Neurosci.* 2001;21(8):2669–77.

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ XXI В.

Арбак Д.М.<sup>1</sup>, Абузарова Г.Р.<sup>2</sup>, Алексеева Г.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника боли «Индиана», Индианаполис, США; <sup>2</sup>ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия

*Несмотря на невероятный прогресс медицины и фармакологии, до сих пор не найдено адекватной замены опиоидным анальгетикам, которые на протяжении тысячелетий продолжают оставаться основой фармакотерапии сильных болевых синдромов. Цель предлагаемого обзора — познакомить врачей с современными опиоидными препаратами, применяемыми в настоящее время в повседневной медицинской практике ведущих стран мира. Обзор состоит из 8 разделов. Первые 4 раздела представлены в данной публикации и посвящены истории вопроса, роли опиоидных препаратов в медицине и политике, мерам контроля за оборотом опиоидов в США и России, специфике терминологии этого раздела фармакологии, существующим многочисленным классификациям опиоидных анальгетиков. Кратко представлены фундаментальные механизмы действия опиоидных рецепторов, и более детально дано описание клинически значимых проявлений различных препаратов, их двойственные возбуждающие и тормозящие влияния.*

**Ключевые слова:** наркотические анальгетики; опиоиды; классификация опиоидов; опиоидные рецепторы; физиологические эффекты опиоидов.

**Контакты:** Гузель Рафаиловна Абузарова; [abuzarova\\_mnioi@bk.ru](mailto:abuzarova_mnioi@bk.ru)

**Для ссылки:** Арбак Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. Опиоидные анальгетики в клинической медицине XXI в. Российский журнал боли. 2014;(2):39–50.

## *Opioid analgesics in XXI century clinical medicine*

*Arbak D.M.<sup>1</sup>, Abuzarova G.R.<sup>2</sup>, Alexeyeva G.S.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Pain clinic «Indiana», Indianapolis, USA;

<sup>2</sup>P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, Russia

*Despite great advance made in medicine and pharmacology, there is still no alternative to opioid analgesics as the main pharmacotherapeutic agents used for acute pain syndromes for millennia. The aim of the review is to acquaint doctors with modern opioid agents used at present in medical practice of the leading world countries. The review consists of 8 parts. The first 4 parts are included in this publication and are dedicated to the history of the subject, the role of opioid agents in medicine and politics, measures of opioids turnover control in USA and Russia, terminology specificity of this part of pharmacology, numerous opioid analgesics classifications. Fundamental mechanisms of opioid receptors activity are briefly presented. Description of clinically important effects of various agents, their dual stimulating and inhibiting effect are given in detail.*

**Key words:** narcotic analgesics; opioids; opioids classification; opioid receptors; physiological effects of opioids.

**Contacts:** Gusel R. Abuzarova; [abuzarova\\_mnioi@bk.ru](mailto:abuzarova_mnioi@bk.ru)

## РОЛЬ ОПИОИДОВ В МЕДИЦИНЕ, ПОЛИТИКЕ И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ПРОБЛЕМЫ

### История применения опиоидов

Опиум и его производные употреблялись человечеством тысячи лет. Зерна мака были обнаружены при раскопках поселений неандертальцев, это позволяет предположить, что уже 30 тыс. лет назад он употреблялся в Европе. Можно найти упоминания о его использовании в медицине в истории всех выдающихся древнейших цивилизаций: шумеров, египтян, индусов, персов, греков, римлян и др. Есть свидетельства, что арабские врачи применяли его (под названием *afjun* — искаж. от *orium*) главным образом против кашля. Опиум в виде настойки начал широко применяться в Европе в средние века, особенно после того, как Парацельс создал свой знаменитый «лауданум Парацельса». Этот «волшебный эликсир» применяли при боли, возбуждении, бессоннице, кашле, слабости, истощении, кровотечениях, поносах и др. как у взрослых, так и у детей. И только в 1803 г. Фридрих Сертиорнер из Ганновера выделил из опиумного сока чистое вещество, которое назвал морфином. С тех пор началось его систематическое научное изучение, которое привело к возникновению самого понятия «опиоидная система организма», ее роли не только в контроле ощущения боли, но и в работе эн-

докринной и иммунной систем, пищеварительного тракта, а также в процессе мышления [14, 26].

### Контроль за оборотом наркотиков в мире

Использование опиоидных анальгетиков исторически связано не только с медициной и обезболиванием. Выраженный эйфорический эффект, присущий опиатам, стал причиной злоупотребления ими. Более того, опиум стал причиной войн и межгосударственных конфликтов. Так, например, в XIX в. после победы в первой опиумной войне (1840–1842) Великобритания вынудила Китай открыть свой рынок для экспорта товаров, и прежде всего опиума. После окончания войны ввоз наркотика в страну резко увеличился, что значительно ослабило экономику Китайского государства и привело к принудительной наркотизации населения. Если в 1842 г. (сразу после войны) население империи составляло 416 млн человек, из которых наркоманами были 2 млн, то к 1881 г. численность населения снизилась до 369 млн человек, и каждый третий из них был наркоманом (120 млн наркоманов). Вторая опиумная война (1856–1860) была инициирована Великобританией совместно с Францией с той же целью. Китай вновь потерпел поражение и был обязан, кроме выплаты контрибуции, открыть все свои порты для ввоза европейских товаров и опиума, разрешить ис-

пользовать китайцев в качестве рабочей силы в колониях Великобритании и Франции, а также лишился части своих территорий в пользу Великобритании. После этого Китай на долгие годы превратился в страну наркоманов [2].

Первая международная конференция по обсуждению проблемы использования наркотиков была организована в феврале 1909 г. в Шанхае и называлась «Международная комиссия по опиуму». Она послужила основой для разработки первого международного договора по наркотикам — Гаагской международной конвенции по опиуму (1912), которую возглавил епископ Филиппин — преподобный Чарлз Г. Brent. Позже, заручившись поддержкой Соединенных Штатов, Великобритании и др., он организовал конференцию по опиуму, хотя официально эту инициативу выдвинул Государственный департамент США. Конференция проходила в Гааге с 1 декабря 1911 г. по 23 января 1912 г. с участием представителей Германии, Италии, Китая, Нидерландов, Персии, Португалии, России, Сиам, Соединенного Королевства и его заморских территорий (включая Британскую Индию), Соединенных Штатов, Франции и Японии. В результате был принят первый в истории международный договор о контроле над наркотиками — Международная конвенция по опиуму. Помимо опия и морфина, в перечень веществ, подлежащих контролю согласно принятой в Гааге Конвенции, были включены также героин и кокаин.

Именно с этого момента началось становление современной международной системы контроля за оборотом наркотиков, которая базируется на трех основных международных Конвенциях в сфере наркотиков, принятых в 1961, 1971 и 1988 гг. Эти документы были разработаны под эгидой Организации Объединенных Наций, которая с 1946 г. приняла на себя функции и обязанности по контролю над наркотиками, ранее выполнявшиеся Лигой Наций (с 1920 по 1945 г.) [4].

На основании Первой Конвенции в 1961 г. в Нью-Йорке при ООН был создан специальный орган — Международный комитет по контролю над наркотиками (МККН), который заменил предыдущие контролируемые оборот наркотиков организации. Все существующие девять международных соглашений были собраны в один документ — Единую конвенцию о наркотических средствах, которая охватывала все психоактивные вещества, включая новые синтетические наркотики, появившиеся на фармацевтическом рынке с 1931 по 1961 г.

Конвенция о психотропных веществах (Convention on Psychotropic Substances), известная как Венская конвенция 1971 г., поставила под международный контроль ряд стимуляторов амфетаминового ряда, галлюциногенов (таких как ЛСД), седативно-гипнотических средств и транквилизаторов (бензодиазепинов и барбитуратов), анальгетиков и антидепрессантов. В последующие десятилетия к этому списку было добавлено значительное число других веществ, которые имеют свойство вызывать зависимость.

Кроме этого в Конвенции было предусмотрено четыре списка контролируемых психотропных веществ, которые составлялись по двум критериям — потенциальной терапевтической ценности того или иного вещества и потенциальному риску, связанному с его употреблением. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и МККН получили право добавлять или удалять лекарства и вещества из этих списков [4].

В работе конференции приняли участие 71 государство, а также ВОЗ, Интерпол и ряд представителей различ-

ных фармацевтических компаний. Конвенция вступила в силу в августе 1976 г. Теперь юрисдикция международного контроля за наркотиками распространяется на все страны, включая те, которые конвенцию еще не подписали. По состоянию на 1 ноября 2013 г. Единую конвенцию о наркотических средствах 1961 г. с поправками от 1972 г. подписали 186 государств, не подписали — в общей сложности 11 государств: два государства в Африке (Экваториальная Гвинея и Южный Судан), одно в Азии (Тимор-Лешти) и 8 в Океании (Вануату, Кирибати, Острова Кука, Науру, Ниуэ, Самоа, Соломоновы Острова и Тувалу) [13, 20].

Конвенция ООН 1988 г. о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ (Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances) стала дополнением к предыдущим (от 1961 и 1971 гг.). Ее цель состояла в том, чтобы способствовать развитию международного сотрудничества по пресечению нелегального оборота наркотиков, выработке правил борьбы с отмыванием денег наркотрафика и пр.

В совокупности эти конвенции представляют собой свод правил, регламентирующих весь оборот наркотических и психотропных веществ: производство, продажу, использование, — а также меры контроля для препятствия их нелегального оборота. В соответствии с конвенциями ООН допускается использование наркотиков исключительно в медицинских и научных целях [20].

#### **Меры контроля за использованием медицинских наркотиков в США**

В США первые попытки контроля за психоактивными веществами предприняты в начале XX столетия [10]. Началом упорядоченного оборота лекарств в стране явился Акт о чистоте пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drugs Act), принятый в 1906 г. Этот документ, помимо прочего, запрещал «нелицензионное» изготовление лекарств и предписывал печатать на этикетках информацию о наличии в их составе веществ, признанных опасными [29].

С тех пор было принято более 200 законов, регулирующих потенциально опасные химические вещества [8].

В 1970 г. Конгресс Соединенных Штатов выпустил Акт контролируемых субстанций (Controlled Substances Act), который, после подписания президентом Никсоном, стал законом [30]. Этот документ регулирует производство, импорт, хранение и распространение контролируемых химических материалов в США в соответствии с правилами, прописанными в Единой конвенции о наркотических средствах. Закон установил меры контроля, разделив все вещества, опасные и потенциально опасные для злоупотребления, на 5 категорий (табл. 1).

В США существуют две организации — Food and Drug Administration (FDA) и Drug Enforcement Administration (DEA), которые могут добавлять или удалять вещества из этих списков или менять уровень требуемого контроля [35].

#### **Современные меры контроля за использованием наркотиков в России**

С 3 июля 1996 г. Российская Федерация является членом Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными в нее в 1972 г., и активно работает как член МККН. В соответствии с международными обязательствами в 1998 г. в России был принят основной федеральный закон, регламентирующий применение нар-

Таблица 1. Перечни контролируемых веществ, принятые в соответствии с законодательством США

Категории препаратов	Признаки, характерные для препаратов	Примеры препаратов
1	<p>A. Высокая вероятность злоупотребления</p> <p>B. Не применяются по медицинским показаниям в настоящее время</p> <p>C. Непозволительно высокий риск использования даже при медицинском контроле</p>	<p>Героин</p> <p>ЛСД</p> <p>Кокаин</p> <p>МДМА</p> <p>Мескалин</p> <p>Метаквалон</p> <p>Псилоцибин и др.</p>
2	<p>A. Высокая вероятность злоупотребления препаратом</p> <p>B. Существует общепринятое употребление вещества в медицинской практике США</p> <p>C. Злоупотребление веществом может привести к тяжелой физической или психической зависимости</p>	<p>Кокаин (местно) для онкологических больных</p> <p>Оксикодон</p> <p>Морфин</p> <p>Амфетамины</p> <p>Петидин</p> <p>Фенциклидин</p> <p>Препараты, содержащие &gt;90 мг кодеина</p> <p>Опиум и др.</p>
3	<p>A. Есть вероятность злоупотребления, но риск меньше, чем в категориях 1 и 2</p> <p>B. Существует общепринятое использование препарата в медицинской практике США</p> <p>C. Злоупотребление препаратом может привести к средней или легкой физической или психической зависимости</p>	<p>Анаболические стероиды</p> <p>Барбитураты быстрого действия</p> <p>Бупренорфин</p> <p>Кетамин</p> <p>Дронабинол и др.</p>
4	<p>A. Субстанция имеет менее вероятный риск злоупотребления, чем в категории 3</p> <p>B. Существует общепринятое употребление вещества в медицинской практике США</p> <p>C. Злоупотребление веществом может привести к ограниченной физической или психической зависимости, меньшей, чем в категории 3</p>	<p>Бензодиазепины</p> <p>Барбитураты длительного действия</p> <p>Трамадол (в нескольких штатах, но не на федеральном уровне)</p> <p>Хлорал гидрат</p> <p>Карисопродол (в некоторых штатах)</p> <p>Некоторые снотворные (золпидем, зопиклон, эсзопиклон и залептон) и др.</p>
5	<p>A. Субстанция имеет менее вероятный риск злоупотребления, чем в категории 4</p> <p>B. Существует общепринятое употребление вещества в медицинской практике США</p> <p>C. Злоупотребление веществом может привести к менее выраженной физической или психической зависимости по сравнению с категорией 4</p>	<p>Препараты с малым количеством кодеина</p> <p>Некоторые антиконвульсанты (прегабалин, лакосамид, эзогабин)</p> <p>Препараты для бодрствования (модафинин и армодафинил)</p> <p>Некоторые лекарства от диареи: дифеноксилат и дифеноксин в комбинации с атропином*</p>

**Примечание.** МДМА – метилendioксиметамфетамин; \* – дифеноксилат и дифеноксин относятся к категории 2 при использовании в чистом виде, но при сочетании с атропином комбинированные препараты уже относятся к категории 5, так как присутствие атропина резко снижает возможность злоупотребления ими.

котических и психоактивных веществ в медицинских целях: Федеральный закон от 08.01.1998 №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» и подзаконный акт – Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 №681 «Об утверждении Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Перечень состоит из четырех списков (они обозначены римскими цифрами I, II, III и IV), которые периодически обновляются. Последнее обновление происходило 16.12.2013 г.

**Список I** – список наркотических средств и психотропных веществ, **оборот которых в России запрещен** в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ. Этот список постоянно обновляется (последнее обновление от 16.12.2013 г.) и содержит преимущественно наркотические и психотропные средства, используемые в нелегальном обороте (опий сырец, производные каннабиса, листья коки, героин). Кроме того, в него включены широко применяемые за рубежом в медицинской практике опиоидные анальгетики (оксиморфон, гидроморфон, гидрокодон, метадон и др.), которые пока в Россию не поставляются или у нас не производятся.

**Список II** – список наркотических средств и психотропных веществ, **оборот которых в России ограничен** и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ. Этот список содержит сильные опиоиды, такие как фентанил, морфин, оксикодон, гидроморфон, тримеперидин (промедол), слабые опиоиды (кодеин) и др., а также различные психотропные вещества. Эти препараты подлежат строгому контролю и учету.

**Список III** – список психотропных веществ, **оборот которых в России ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля** в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ. Из широко известных препаратов он содержит диазепам, клоназепам, альпразолам и др. Эти препараты также подлежат контролю и учету, но в более свободном режиме.

**Список IV** состоит из **прекурсоров** (веществ, используемых при производстве наркотических средств), **оборот которых в России ограничен**.

Кроме того, существует перечень препаратов, подлежащих предметно-количественному учету. Так, например, трамадол не состоит в списке III, хотя и является слабым

Таблица 2. Типы опиоидных рецепторов и их представленность в структурах ЦНС

Рецептор/ международное название	Подтип	Локализация
Дельта ( $\delta$ ), DOR	$\delta_1, \delta_2$	Головной мозг: • ядра моста • миндалевидное тело • зрительный бугор • обонятельные ядра • глубокие слои коры Периферические сенсорные нейроны
Каппа ( $\kappa$ ), KOR	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	Головной мозг: • гипоталамус • околосредоводное серое вещество • неокортекс Спинальный мозг – желатинозная субстанция Периферические сенсорные нейроны
Мю ( $\mu$ ), MOR	$\mu_1, \mu_2, \mu_3$	Головной мозг: • кора (слои III и IV) • ядра таламуса • стриатум (полосатое тело) • околосредоводное серое вещество Спинальный мозг – желатинозная субстанция Периферические сенсорные нейроны ЖКТ
Рецептор ноцицепции, NOR	ORL <sub>1</sub>	Головной мозг: • кора • миндалевидное тело • гиппокамп • перегородочные ядра (septal nuclei) • поводок • гипоталамус Спинальный мозг

**Примечание.** DOR – дельта-опиоидный рецептор, KOR – каппа-опиоидный рецептор, MOR – мю-опиоидный рецептор, NOR – ноцицептивный опиоидный рецептор; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

опиоидным анальгетиком, но подлежит предметно-количественному учету и выписывается на специальных пронумерованных рецептах (форма 148), как и препараты списка III.

Вся нормативно-правовая база документов, определяющая порядок оборота опиоидных анальгетиков в медицинских целях в России, насчитывает более 50 документов различного уровня [1, 3]. Особенности оборота и доступности опиоидов в России посвящен отдельный раздел.

### СПЕЦИФИКА ТЕРМИНОЛОГИИ В ФАРМАКОЛОГИИ ОПИОИДОВ, ТИПЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И СХЕМА ИХ ДЕЙСТВИЯ

Следует сразу оговориться, что понятия «наркотики» и «опиоиды» не являются полными синонимами. Поэтому необходимо дать определения используемым в дальнейшем терминам, которые нередко употребляются в литературе как взаимозаменяемые, но не являются таковыми.

Таблица 3. Основные типы веществ, взаимодействующих с опиоидными рецепторами

Эндогенные	Экзогенные		
	натуральные	полусинтетические	синтетические
Эндорфины Энкефалины Дайнофины	Морфин Кодеин Тебаин и др.	Гидрокодон Гидроморфон Оксикодон Оксиморфон и др.	Все остальные опиоиды, производные тебаина или нафтоквинона

Термин «наркотики» происходит от греческого слова «*наркотикус*» – погружение в бесчувственное состояние, оцепенение, онемение. Под ним подразумевают любые средства, которые могут оказывать психотропное действие и ассоциироваться с психической и физической зависимостью, привыканием и злоупотреблением (например, морфин, опиум, кокаин, героин, марихуана, фенциклидин, ЛСД и др.). Большой частью это юридический и социальный, а не медицинский термин, который используется законодательными и исполнительными органами власти, средствами массовой информации. Например, в США к наркотикам относятся все опиоидные производные мака, синтетические опиоиды и кокаин, что добавляет путаницу в терминах. По международному определению в списках МККН алкоголь тоже относится к наркотикам [22].

При описании физиологических и медицинских аспектов действия этих веществ вместо термина «наркотик» правильнее использовать термины «опиаты» и «опиоиды».

**Опиаты** – натуральные производные, полученные из мака (морфин, кодеин, тебаин, орипавин), а **опиоиды** – все синтетические и все натуральные вещества, которые напрямую воздействуют на опиоидные рецепторы, независимо от типа или происхождения такого воздействия. В группу опиоидов входят вещества, которые полностью (морфин, фентанил) или частично (бупренорфин) стимулируют опиоидные рецепторы, одновременно стимулируют и блокируют опиоидные рецепторы (например, пентазоцин) или только блокируют эти рецепторы (налтрексон). Настоящая статья посвящена **опиоидным анальгетикам**.

Опиоиды связываются со специфическими рецепторами, являющимися G-протеинами на поверхности клеточных мембран, с которыми опиоиды взаимодействуют как лиганды. Анальгетическая функция опиоидов осуществляется в основном на уровне коры и стволовых структур головного мозга, хотя опиоидные рецепторы можно найти фактически во всех тканях организма. Самая большая концентрация этих рецепторов обнаруживается в ростральной части передней сингулярной извилины и в средней части передней инсулы. Вторая область наибольшей концентрации опиоидных рецепторов – это кишечник [21, 28].

Структурно рецепторы соматостатина и опиоидные рецепторы совпадают на 40%, поэтому опиоиды воздействуют на рост тканей, включая злокачественные. Первая публикация, в которой предполагалось существование опиоидных рецепторов, вышла в 1971 г., и в 1973 г. их присутствие было подтверждено [28].

На данный момент найдено множество типов и категорий опиоидных рецепторов, но безоговорочно доказано существование только рецепторов, перечисленных в табл. 2 [9].

Международный союз фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR) допускает применение общепринятой греческой классификации, но рекомендует три классических рецептора ( $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -) и ноцицептивный рецептор обозначать как MOR, DOR, KOR и NOR соответственно.

Ранее предполагалось, что сигма-( $\sigma$ -)рецепторы тоже относятся к опиоидным рецепторам в связи с их противокашлевым действием, но позже выяснилось, что эндогенные опиоиды на них не действуют и по своему строению они значительно отличаются от опиоидных рецепторов. На данный момент сигма-рецепторы выведены из класса опиоидных рецепторов. Вместо этого рассматривается введение в классификацию дзета ( $\zeta$ -) рецептора, который также называется рецептором опиоидного фактора роста. Еще один – эpsilon ( $\epsilon$ -) рецептор – уже более 30 лет находится на стадии изучения и, возможно, представляет собой подтип одного из уже известных рецепторов [25].

Названия рецепторов происходят от тех субстанций, которые первоначально были открыты как вещества, взаимодействующие с этим рецептором. Так, «мю-рецептор» происходит от первой буквы морфина, «каппа-рецептор» от кетциклазосина, «дельта-рецептор» был назван в честь «vas deference» (семявыносящего протока) мышей, где этот рецептор был первоначально обнаружен [28].

Упрощая, можно сказать, что все опиоидные рецепторы – это встроенные в плазматическую мембрану надмолекулярные комплексы, которые изолированно взаимодействуют со специфическими лигандами – опиоидами эндогенного или экзогенного происхождения [9, 21, 25].

Условно механизм активации мю-опиоидных рецепторов можно описать как серию последовательных изменений на поверхностях нейронального синапса. Взаимодействие опиоидного лиганда (например, морфина) и мю-рецептора запускает синтез вторичного посредника фермента циклического аденозинмонофосфата (цАМФ); как следствие это ведет:

1) к закрытию вольтаж-зависимых кальциевых ( $\text{Ca}^{2+}$ ) каналов на пресинаптической мембране нейрона, затем к снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата), вызывая ослабление болевой импульсации;

2) к открытию калиевых ( $\text{K}^+$ ) каналов на поверхности постсинаптической мембраны, к стимуляции выброса калия в межсинаптическую щель, что ведет к гиперполяризации постсинаптической мембраны и уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающему действию нейромедиаторов;

3) в результате резко уменьшается нейронная возбудимость, происходят торможение передачи нервных импульсов и ингибция выброса нейротрансмиттеров;

4) поток болевых импульсов ослабевает или прерывается.

Таблица 4. Классификация опиоидных анальгетиков по взаимодействию с различными типами опиоидных рецепторов

Агонисты	Антагонисты	Агонисты/антагонисты	Частичные агонисты
Морфин Оксикодон Оксиморфон Гидрокодон Гидроморфон Леворфанол Метадон Фентанил Трамадол Талентадол Меперидин Кодеин Пропоксифен Суфентанил Ремифентанил Диаморфин	Налоксон Налтрексон Налмефин Дипренорфин	Пентазоцин Налбуфин Буторфанол Дезоцин Налорфин	Бупренорфин Мептазинол

Конечно, это лишь упрощенная схема. В настоящее время процесс возбуждения и торможения ноцицептивных рецепторов изучен достаточно подробно, в нем участвуют более 35 различных субстанций, включая ионы калия, водорода, молекулы оксида азота, тканевые и плазменные алгогены, а также нейропептиды (субстанция Р, нейрокин А, кальцитонин-ген-родственный пептид и др.). Но это не является предметом данной публикации.

Кроме функции контроля проведения болевых импульсов, опиоидные рецепторы участвуют во множестве других физиологических и патофизиологических процессов: мембранный ионный гомеостаз, рост и деление клеток, эмоциональная составляющая, судороги, аппетит, ожирение, кардиоваскулярный и дыхательный контроль. Это неполный список влияния опиоидной системы на организм человека. Опиоидные рецепторы вовлечены в гомеостаз животных и, как было выявлено в течение последних лет, имеют мощную нейро- и кардиозащитную функцию. Стимуляция дельта-рецепторов усиливает нейронную устойчивость к гипоксии и ишемии, увеличивая нейронное выживание и антиоксидантную активность. Все это объясняет эффективность лечения опиоидами при таких смертельно опасных состояниях, как инсульт и инфаркт миокарда [12, 15, 16, 32]. В дополнение к теоретическому описанию опиоидных рецепторов далее мы приведем клиническую характеристику их эффектов.

#### КЛАССИФИКАЦИИ ОPIOИДОВ

Существуют различные классификации опиоидов, в основу которых положены их химические, биохимические, фармакологические и клинические характеристики. Ниже представлены некоторые из таких классификаций.

Среди них мы рассмотрим восемь наиболее значимых, с нашей точки зрения, в клинической практике. В качестве основного классификационного признака в каждой из них взяты соответственно:

- место происхождения опиоидного лиганда,
- характер взаимодействия с опиоидными рецепторами,
- сила анальгетического эффекта,
- способность растворяться в жирах (липофильность),
- способность вызывать привыкание, пристрастие и зависимость,
- механизмы метаболизма опиоидов в печени,

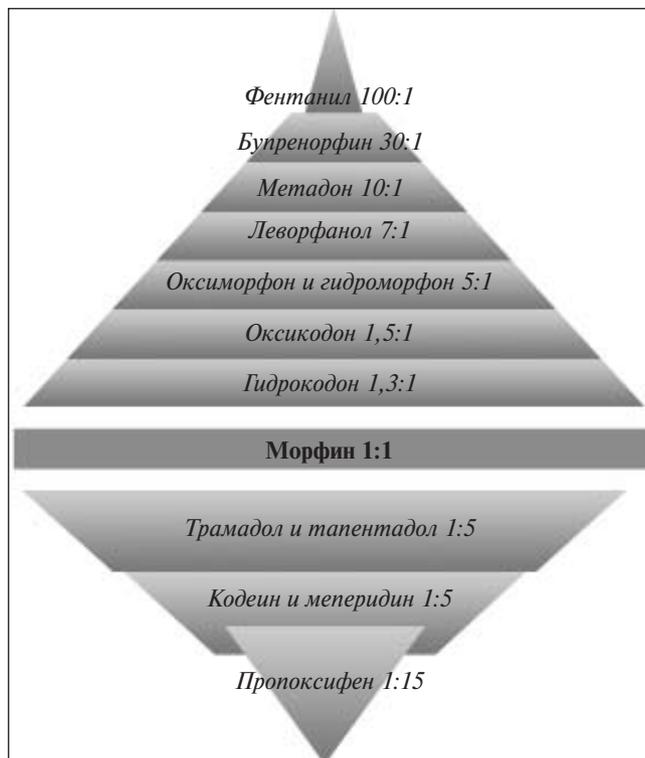


Рис. 1. Эквиванальгетический потенциал различных опиоидов

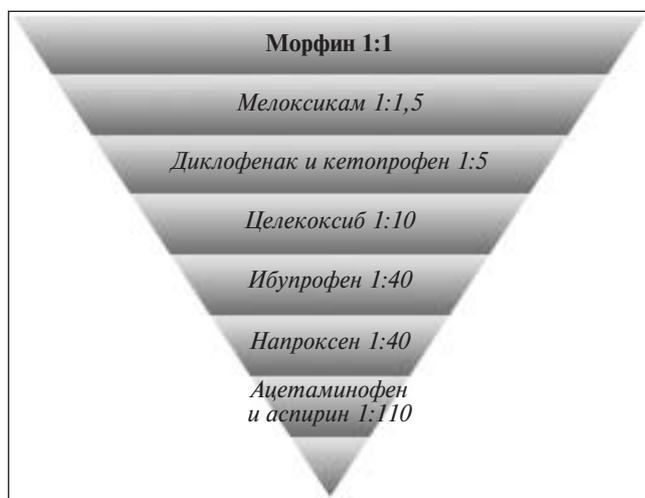


Рис. 3. Эквиванальгетический потенциал НПВП в сравнении с опиоидами

- периоды полураспада и биодоступности,
- возможные пути введения опиоидов в организм.

**1. По месту происхождения (выработки)** все вещества, взаимодействующие с опиоидными рецепторами, разделяются на эндогенные и экзогенные (табл. 3).

**Эндогенные опиоиды** — это нейротрансмиттеры, которые вырабатываются в гипофизе и гипоталамусе всех позвоночных и участвуют в процессе антиноцицепции (естественной природной анальгезии), а также эйфории. Кроме того, они также вырабатываются лимфоцитами, участвуя в реакциях местной анестезии при воспалительных процессах [36].

**Экзогенные опиоиды** получают из растительного сырья (сока опийного мака) синтетическим или полусинтетическим путем. Производство чисто синтетических опиоидов дорого и нерентабельно, поэтому практически все опиои-

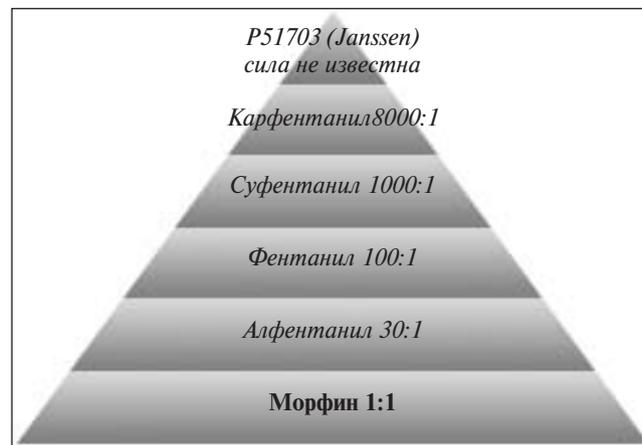


Рис. 2. Эквиванальгетический потенциал сверхсильных опиоидов

ды на современном фармацевтическом рынке так или иначе синтезируются из натуральных экзогенных опиоидов. Опиатами принято называть натуральные вещества, получаемые из опийного мака.

**2. По характеру взаимодействия с опиоидными рецепторами** (табл. 4). В настоящее время принято выделять три основных вида опиоидных рецепторов:  $\mu$  (мю),  $\delta$  (дельта),  $\kappa$  (каппа), которые имеют наибольшее отношение к анальгезии. Эти рецепторы концентрируются на поверхности нейронов дорсальных рогов спинного мозга (I и II пластинках) и в многочисленных центрах вышележащих отделов головного мозга, хотя опиоидные рецепторы присутствуют также на поверхности клеток иммунной системы, в суставах, в различных органах (например, в стенке кишечника) и периферических тканях. По современным данным,  $\sigma$  (сигма) и  $\nu$  (ипсилон) рецепторы не относят к опиоидным.

Действие опиоидов на  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторы не одинаково. Одни препараты стимулируют (*агонисты*), другие — блокируют (*антагонисты*) эти рецепторы. Существует группа веществ, которые одновременно проявляют стимулирующее и блокирующее действие на одни и те же рецепторы. Эти опиоиды принято называть *агонисты/антагонисты*. Последняя группа (*частичные агонисты*) стимулируют только определенный вид рецепторов, при этом не способны вызывать максимально возможный эффект.

**3. По силе анальгетического эффекта.** Сила того или иного опиоида основана на том, насколько плотно вещество связывается с опиоидными рецепторами. Как правило, это коррелирует с уровнем анальгезии. Лабораторные исследования позволяют выявлять силу связи рецепторов. Универсальных, точных данных о силе того или иного опиоида нет, так как разные лаборатории и исследователи используют различные лабораторные модели на животных и исследуют разные показатели. Поэтому сила опиоидов указывается, как правило, в диапазоне. Даже если приводится точная цифра, нужно помнить, что эти данные являются приблизительными. Например, морфин связывает  $\mu$ -рецепторы примерно на 68%, фентанил — на 81%, а карфентанил — на 98%.

Анальгетический эффект исследуют на лабораторных животных, используя тепловое (горячие пластины), механическое или химическое воздействие. Чем меньшая доза опиоида способна эффективно купировать боль, тем более «силен» этот препарат. Эти исследования не принимают во внимание индивидуальные особенности и эмоци-

ональные аспекты боли, свойственные человеку.

В связи с принципиально разной физиологией острой и хронической боли эффективность опиоидов исследуют при острой боли. В случае хронической боли относительную эффективность того или иного опиоида вычислить чрезвычайно сложно, так как эмоциональные и когнитивные механизмы не достаточно изучены.

Опиоиды можно условно разделить на три группы:

- *слабые,*
- *средней мощности,*
- *сильные.*

Деление это субъективное, и полного консенсуса по поводу того, к какой группе относится тот или иной опиоид, в настоящее время нет.

Золотым стандартом эффективности опиоидов является обезболивающее действие 10 мг морфина. Этот препарат наиболее изучен и давно применяется. Соответственно, его анальгетический эффект принят за единицу, как в системе СИ единицами являются 1 метр или 1 грамм. Соответственно, препарат с показателем «1,5:1» в полтора раза сильнее морфина; «5:1» – в пять раз сильнее, а «1:5» – в пять раз слабее, и т. д. Из наиболее часто применяемых в клинической практике препаратов (рис. 1) самыми «сильными» являются фентанил и бупренорфин.

Как видно из схемы, представленной на рис. 1, фентанил по своему анальгетическому действию в 100 раз превосходит морфин. В связи с этим его дозы, применяемые для обезболивания, исчисляются микрограммами, а у морфина – миллиграммами. Бупренорфин считается одним из сильнейших анальгетиков, он в 30–50 раз эффективнее морфина. Оксикодон и гидроморфон в 1,5 раза превосходят морфин, а трамадол и кодеин слабее его в 5 раз [24, 27, 36].

Кроме того, существует и применяется в клинической практике группа сверхсильных опиоидных анальгетиков (производные 4-анилидопиперидина), эффективность которых превышает таковую морфина в сотни и тысячи раз (рис. 2). К ним относятся фентанил, алфентанил, суфентанил, ремифентанил, карфентанил, брифентанил (A-3331), P51703 (препарат, который пока на рынок не выпущен и коммерческого названия не имеет) и др.

К группе мягких, или слабых, опиоидных анальгетиков относят препараты, эффективность которых значительно ниже, чем у морфина. Эта группа наиболее разно-

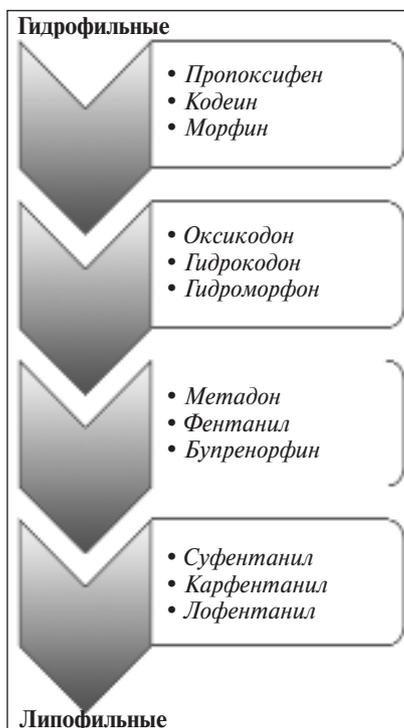


Рис. 4. Шкала гидрофильности/липофильности различных опиоидов

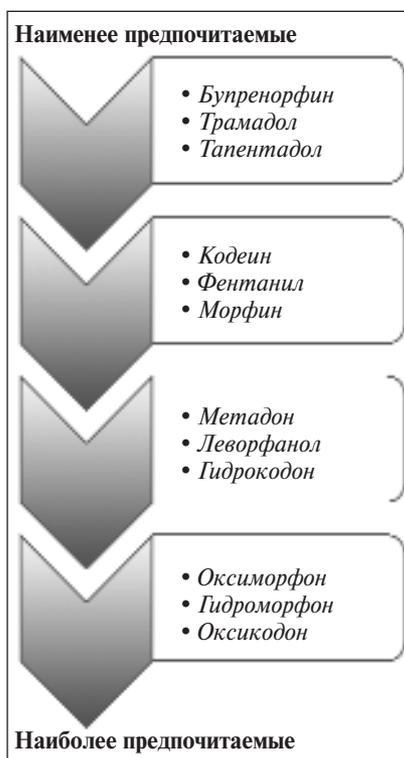


Рис. 5. Способность опиоидов вызывать пристрастие и зависимость

родна с биохимической точки зрения и состоит из препаратов, имеющих различные механизмы действия.

Препараты фентанилового ряда наиболее мощные и могут быть использованы во время военных конфликтов. Так, например, суфентанил (по неопубликованным данным) применялся в октябре 2002 г. при освобождении заложников во время штурма зала Дворца культуры ОАО «Московский подшипник», где проходило представление мюзикла «Норд-Ост».

В контексте сказанного будет интересным провести сопоставление эффективности опиоидных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Такие работы были выполнены в лабораторных условиях. Их результаты спорны и неоднозначны. Пока их невозможно экстраполировать напрямую в клиническую практику, однако они подтверждают тот факт, что при соматической боли НПВП имеют эффективность, сопоставимую с эффектом слабых опиоидов или даже превышающую его (рис. 3) [5, 33].

**4. По химическим свойствам (липофильности и гидрофильности).** Эффективность опиоидов значительно зависит от их липофильности, способа их введения и, соответственно, от свойств среды, в которую они попадают (рис. 4). Как правило, чем выше жирорастворимость препарата, тем сильнее он связывается с рецепторами и тем более мощным действием обладает [18].

Чем более гидрофилен опиоид, тем длиннее промежуток времени от момента введения препарата до наступления обезболивания в связи с более медленной адсорбцией. Таким образом, липофильные опиоиды можно использовать в виде пластырей (трансдермальных систем), учитывая способность их проникновения через кожу, а также под язык или за щеку (трансмукозально), где они проникают через слизистые оболочки.

**5. По способности вызывать привыкание, пристрастие и зависимость.** Все опиоиды могут вызывать привыкание и зависимость, а также (как следствие) злоупотребление (использование в немедицинских целях). Однако способность различных опиоидов вызывать пристрастие и зависи-

мость у разных препаратов значительно различается (рис. 5). Как и в отношении болеутоления, привыкание и зависимость в большой степени основаны не только на свойствах определенного опиоида, но и на индивидуальных, генетически обусловленных характеристиках пациента.

Таблица 5. Примеры препаратов – ингибиторов цитохрома P450 CYP2D6 и опиоидов-субстратов

Ингибиторы	Субстраты
Парокситин Флюокситин Дулокситин Сертралин	Гидрокодон*,** Оксикодон Трамадол* Кодеин*,***

**Примечание.** \* – неактивное вещество, должно метаболизироваться в активное; \*\* – также частично метаболизируется через 3A4; \*\*\* – 5–10% метаболизируется в морфин, остальное метаболизируется через глюкоронидацию.

Таблица 6. Примеры препаратов – ингибиторов цитохрома P450 CYP3A4 и опиоидов-субстратов

Ингибиторы	Субстраты
Флувоксамин Кетоконазол Метадон* Эритромицин	Метадон*,** Пропоксифен Фентанил** Меперидин Бупренорфин

**Примечание.** \* – ингибирует свой собственный метаболизм, \*\* – также частично метаболизируется через CYP2D6.

Таблица 7. Классификация опиоидов по периоду полураспада и биодоступности

Группы опиоидов	Опиоиды (лекарственная форма)	Период полураспада в плазме крови, ч	Биодоступность, %
Препараты с коротким периодом полураспада	Фентанил (внутривенно)	0,04	100
	Гидроморфон	2–3	30–35
	Кодеин	2,5–3	90
	Морфин	3	25
	Меперидин	3–5	50–60
	Оксикодон	3–4,5	87
	Суфентанил (внутривенно)	4,4	100
	Гидрокодон	3,8–6	80
	Фентанил (пластырь и таблетки)	7	92
	Фентанил (трансмукозально)	9,5–12 от 2,5 (в зависимости от бренда)	33 50, 65, 82 (в зависимости от бренда)
Препараты с длительным периодом полураспада	Трамадол	5,5–9	68–72
	Оксиморфон	7–10	10
	Карфентанил (внутривенно)	7,7	100
	Леворфанол	11–16	70
	Метадон	3–60	40–90
	Бупренорфин (под язык) Бупренорфин (пластырь)	20–70 26	35–40 15

Таким образом, можно условно классифицировать опиоиды по способности вызывать зависимость и пристрастие, что напрямую связано с уровнем возможного злоупотребления.

Изменение метода введения опиоида может влиять на его психотропные свойства. Более быстрое повышение концентрации опиоида в крови связано с более сильным наркотическим действием, поэтому опиоидные препараты, которые доставляют лекарство равномерно в течение дня, вызывают меньше эйфории, при этом не снижая анальгетических свойств [11, 17].

Доза опиоида напрямую связана с возникновением привыкания и пристрастия и, скорее всего, основывается на уровне концентрации препарата в крови и ликворе. Чем выше доза опиоида, тем более вероятна возможность злоупотребления (это утверждение не распространяется на бупренорфин).

Классификация опиоидов по их способности вызывать зависимость достаточно субъективна из-за психологических и социальных факторов, которые могут варьировать в различных социумах [6].

#### 6. По механизмам метаболизма опиоидов в печени.

С клинической точки зрения, крайне важно учитывать процесс метаболизма опиоидов в связи с их взаимодействием с другими лекарствами. Для примера:

А. Если два или больше препаратов конкурируют за один и тот же фермент, то уровень обоих (или нескольких) препаратов в крови непропорционально повышается. Так, например, сочетание меперидина (промедола) и метадона является опасным.

Б. Если к препарату добавляется вещество, которое усиливает активность фермента, отвечающего за метаболизм, то уровень концентрации опиоида снижается. Так, курение или прием фенитоина уменьшают концентрацию многих препаратов в плазме крови.

В. Если же дополнительно к опиоиду назначается препарат, который ингибирует ферменты, ответственные за метаболизм, соответственно концентрация опиоида повышается. Так, сок грейпфрута, кетоконазол и эритромицин могут привести к фатальному повышению концентрации фентанила, меперидина или метадона в крови.

Г. Если молекула опиоида не является анальгетиком и должна быть на первом этапе переработана до активного метаболита, то это меняет утверждения Б и В на противоположные. Так, например, кодеин, гидрокодон и трамадол сами по себе, без метаболизма в активное вещество, практически не обладают болеутоляющим действием.

Д. Если препарат тормозит свой собственный метаболизм, то повышение его уровня в плазме крови может происходить в геометрической, а не арифметической, прогрессии. Опасность побочных эффектов метадона, в частности, основана на этом его свойстве.

Е. Если препарат ускоряет свой собственный метаболизм (как это делает, например, карбамазепин), то со временем одна и та же доза препарата дает постепенное понижение его концентрации в крови. Опиоидов с такими свойствами не существует [7, 20, 31].

Это не полный перечень примеров влияния печеночного метаболизма на уровень концентрации лекарственных

Таблица 8. Физиологические реакции, вызываемые различными типами опиоидных рецепторов

Рецептор	Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
μ	Аналгезия, подавление кашля, торможение дыхания, сонливость, торможение мышления, слабость, усталость, увеличение массы тела, запор, снижение мышечного тонуса, сужение зрачков, сухость кожи и глаз, гипотензия, подавление функции гормональной и иммунной систем (гипогонадизм, иммуносупрессия)	Гипералгезия, повышение толерантности, эйфория, возбуждение, психоз, галлюцинации, бред, раздражительность, бессонница, отеки, мышечные подергивания, повышенное потоотделение, сыпь и кожный зуд, тошнота, головная боль, головокружение, повышение тонуса констрикторов ЖКТ (пилороспазм), задержка кишечного пассажа и мочепускания
κ	Запоры, гастропарез, подавление аппетита, депрессия, ортостатическая гипотензия	Дисфория, диурез
δ	Подавление аппетита, подавление функции гормональной и иммунной систем	Психоз, раздражительность, тахипноэ, уменьшение запора

ных средств в крови, включая опиоиды. Он демонстрирует исключительную важность выбора лекарственных взаимодействий.

В табл. 5 и 6 отражены особенности метаболизма некоторых опиоидов. Не все опиоиды подвергаются метаболизму в печени, более полная информация по этим препаратам будет приведена при описании отдельных опиоидов в соответствующем разделе.

**7. По периоду полураспада и биодоступности** (табл. 7). Классификация по периоду полураспада важна, так как это определяет скорость выведения опиоида из организма, что нужно учитывать при лечении пациента, чтобы избежать передозировки. По периоду полураспада можно рассчитать кратность приема опиоидного анальгетика для поддержания эффективной аналгезии. Это правило имеет исключения; так, метадон и бупренорфин — лекарства длительного действия, но для выраженного болеутоления они должны употребляться от 2 до 4 раз в день.

Поддержание стабильного уровня концентрации препарата в крови зависит от множества факторов, однако основное фармакологическое правило гласит, что время достижения этого стабильного эффекта должно в 5 раз превосходить период полураспада. Таким образом, если морфин принимать каждые 3 ч, то стабильный уровень установится только через 15 ч; фентаниловый пластырь даст стабильный уровень примерно через 35 ч и т. д. [23, 34].

Биодоступность — одно из главных фармакодинамических свойств лекарств, включая опиоиды. Это показатель, характеризующий способность препарата проникать в системный кровоток. При внутривенном введении (по определению) биодоступность, составляет 100%. Биодоступность могут определять множество факторов, в том числе состояние ЖКТ, прием пищи, работа печени, лекарственная форма препарата (немедленного, замедленного или продленного действия) и пр. Разные лекарственные формы фентанила, например, могут иметь разную биодоступность — от 33% при проглатывании до 58–65% при буккальном и до 82% при подъязычном применении, а также 100% при внутривенном введении. Поэтому дозы опиоида, которые назначает врач, различаются в зависимости от пути введения лекарства.

Таблица 9. Общие эффекты опиоидов на ЦНС

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Аналгезия	Гипералгезия
Сонливость	Судороги
Слабость	Галлюцинации
Головокружение	Бред
Снижение концентрации	Паранойя
Торможение дыхания	Делирий
Снижение запоминания	Возбуждение
Изменение характера	Тревога
Эмоциональное притупление	Дисфория
Интеллектуальное притупление	Симптомы диссоциации
Снижение творческого потенциала	Удовольствие
Снижение жизненного интереса	Эйфория
Снижение памяти	Бессонница
Нарушение суждения	Раздражительность
Нарушение самооценки	Злоба
Нарушение сознания	Смятение
Снижение либидо	Нарушение сознания
	Повышение температуры
	Токсическая энцефалопатия

**8. По возможным путям введения в организм.** Опиоиды вводятся в организм всеми известными в медицине способами. Это оральный, трансмукозальный (под язык, защечно, интраназально), трансдермальный, подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрисуставной, эпидуральный, интратекальный, интравентрикулярный, ингалиционный, ректальный, вагинальный пути введения.

Путь введения определяется клинической необходимостью, опытом врача, доступностью того или иного препарата, переносимостью лекарства пациентом и другими факторами. Возможность применять разные лекарственные формы опиоидов позволяет индивидуализировать лечение.

#### ОБЩИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КЛАССА ОPIOИДОВ

Главный и самый значимый эффект опиоидов — это контроль боли. Подавление кашля, лечение неукротимых хронических поносов, сопутствующая терапия тяжелых синдромов навязчивых состояний и депрессий являются другими примерами клинического применения опиоидов.

Побочные эффекты опиоидов более многочисленны и разнообразны. Наибольшую тревогу у правоохранительных органов вызывает возможность злоупотребления этими веществами. Как правило, многие пациенты боятся «стать наркоманами», в то время как врачи обеспокоены самым опасным и смертельным свойством опиоидов — возможной депрессией дыхания.

В этом разделе мы систематизируем общие побочные явления, присущие в разной степени всем представителям этого класса.

Прежде всего, важно понимать, что опиоиды оказывают одновременно и подавляющее, и возбуждающее действие на опиоидные рецепторы (табл. 8). Полной ясности, как это происходит, нет. Вероятно, имеются подтипы рецепторов, которые выполняют противоположные функции. У разных людей активность этих рецепторов различается, определяя, таким образом, индивидуальную чувствительность как к положительному, так и к отрицательному воздействию опиоидов.

Ниже будет сказано о побочных эффектах, которые могут вызываться опиоидами в различных органах и системах организма.

В основном побочные эффекты проходят со временем, по мере адаптации пациента к препарату, и не требуют лечения, но некоторые могут оставаться надолго или даже усиливаться, что может являться причиной отмены лечения. Некоторые эффекты опасны для жизни и должны немедленно устраняться, что требует применения дополнительных лекарственных средств. Существуют многочисленные способы контроля побочных эффектов опиоидов, но эта тема описана в отдельном разделе.

Эффекты опиоидов на **ЦНС** приведены в табл. 9.

Хотя воздействие на дыхание производится опиоидами в основном через ЦНС, его важность диктует необходимость выделить **дыхательные функции** в особую категорию (табл. 10).

Таблица 10. Эффекты опиоидов на функцию дыхания

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Депрессия дыхания Подавление кашля Осиплость голоса	Гиперсекреция слизистой оболочки носоглотки Бронхоспазм

Воздействие опиоидов на **кровообращение мозга** (табл. 11) также коррелирует с воздействием на ЦНС в целом, но выделено авторами в особую категорию в связи с клинической важностью.

Таблица 11. Воздействие опиоидов на сосуды головного мозга

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Головная боль Расширение внутричерепных сосудов	Головная боль Повышение внутричерепного давления

Опиоиды часто используются при лечении патологии **опорно-двигательной системы**, но их применение тоже может быть причиной серьезных побочных эффектов в этой сфере (табл. 12).

Таблица 12. Мышечно-суставные эффекты опиоидов

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Мышечная слабость Снижение рефлексов Синдром беспокойных ног	Мышечные подергивания (кramпи) Мышечная ригидность Миалгии Боль в суставах Боль в костях

Одни из наиболее известных побочных явлений опиоидов – это покраснение **кожи**, сыпь, кожный зуд (табл. 13) и бронхоспазм, которые напоминают аллергическую реакцию. Это нередко расценивается как аллергия, хотя таковым патогенетически не является, поскольку это не иммунный ответ на опиоид как чужеродный фактор, а прямое воздействие опиоидов на АМРА-рецепторы и выброс гистамина со всеми вытекающими последствиями.

Таблица 13. Воздействие опиоидов на кожу и ее придатки

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Повышенная сухость кожи Ломкие сухие волосы Ломкие сухие ногти	Кожный зуд Повышенное потоотделение (гипергидроз) Покраснение Образование морщин Сыпь Экхимозы Петехии Фотодерматоз

Эффекты опиоидов на **сердечно-сосудистую систему** (табл. 14) могут быть причиной ряда проблем, в том числе опасных для жизни. Это могут быть ортостатическая гипотензия и синдром удлинения интервала  $Q-T$  на кардиограмме, приводящего к эффекту torsade de pointes (пароксизмальная вентрикулярная тахикардия). Это послужило причиной удаления с мирового рынка такого опиоида, как пропоксифен. Многие заложники «Норд-Оста» при освобождении погибли от сердечных осложнений, торможения дыхания и отека легких – побочных эффектов опиоидов.

Таблица 14. Действие опиоидов на сердечно-сосудистую систему

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Ортостатическая гипотензия Вазодилатация Снижение сердечного выброса Брадикардия Удлинение интервала $Q-T$ Другие нарушения ритма	Периферические отеки Целлюлит в связи с травмой тканей от отеков Тахикардия Отек легких

У пациентов, которые страдают от хронических болей, нередко возникают проблемы с вождением автомобиля и обращением с техникой из-за нарушения координации движений и концентрации внимания. У таких больных применение болеутоляющих средств, включая опиоиды, улучшает состояние и уменьшает возможность аварий и травм. В то же время отдельные пациенты, использующие опиоиды, могут жаловаться на проблемы со **зрением** (табл. 15).

Таблица 15. Действие опиоидов на зрение

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Расширение зрачков (при гипоксии) Понижение внутриглазного давления Проблемы с фокусировкой Светобоязнь	Сужение зрачков Повышение внутриглазного давления Снижение ночного зрения Конъюнктивит (инъекция склер) Слезотечение Светобоязнь

Таблица 16. Действие опиоидов на ЖКТ

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Запоры Вздутие живота Гастропарез Кишечная непроходимость Сухость во рту Кариес Слюнотечение (в связи с эзофагеальной дисрегуляцией)	Желудочно-кишечный спазм Спазмы брюшной стенки Спазм сфинктера Одди и двенадцатиперстной кишки Обструкция желчных путей Обструкция панкреатического канала Тошнота Рвота Икота Изжога (из-за рефлюкса желудочного сока в пищевод)

**Желудочно-кишечные** побочные эффекты (табл. 16) являются наиболее частыми при назначении опиоидных препаратов. Из них нередко возникают тошнота и запоры. Запор — это единственное побочное действие, которое зачастую не проходит со временем и даже усиливается, так как у 30–50% пациентов к нему не вырабатывается толерантность. Дополнительно наблюдается спазм сфинктеров ЖКТ на фоне пареза гладкой мускулатуры кишечника.

По мере увеличения числа пациентов, получающих опиоиды по несколько лет под наблюдением врачей, накапливается больше клинических наблюдений и информации о действии опиоидов на **эндокринную систему** (табл. 17). Как правило, это связано с метаболическим синдромом и может серьезно нарушать эндокринную функцию разных желез.

Таблица 17. Действие опиоидов на эндокринную систему

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Понижение уровня тестостерона, эстрогена и лютеинизирующего гормона Снижение сексуального интереса Инфертильность Гипотиреозидизм Гипоадренализм Повышение массы тела Остеопороз	Пролактинемия Гинекомастия Повышение уровня тиреоидостимулирующего гормона даже при нормальной или повышенной функции щитовидной железы

В результате эндокринных нарушений и проблем с ЦНС нарушается **сексуальная функция** (табл. 18). Это одна

из наиболее трудно корректируемых проблем при лечении опиоидами.

Таблица 18. Действие опиоидов на сексуальную сферу

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Снижение сексуального интереса Нарушение эрекции Сухость влагалища Аноргазмия	Спонтанные оргазмы Спонтанная эрекция (особенно при синдроме отмены)

Длительный прием опиоидов губительно влияет не только на эндокринную, но и на **иммунную функцию** (табл. 19), осложняя лечение хронической боли и основного патологического процесса.

Таблица 19. Действие опиоидов на иммунитет

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Увеличение числа инфекционных осложнений в связи с иммуносупрессией	Неоангиогенез Прогрессирование опухолевого роста

**Урологические проблемы** (табл. 20) часто вызываются опиоидами и могут приносить больным серьезные проблемы, хотя в ряде случаев они достаточно легко лечатся или спонтанно разрешаются.

Таблица 20. Действие опиоидов на мочеполовую систему

Тормозящие свойства	Возбуждающие свойства
Атония стенок мочевого пузыря Гипертрофия простаты	Спазм сфинктера мочевого пузыря Задержка мочеиспускания Недержание мочи

Все лекарственные препараты, независимо от группы, к которой они принадлежат, в той или иной степени имеют побочные эффекты. Большое количество серьезных или просто неприятных побочных эффектов не означает, что какую-то группу лекарств нельзя использовать для лечения. Знание проблем помогает эти проблемы предвидеть и устранять или избегать. Задача врача — нахождение баланса между пользой и вредом, которые любые лекарственные средства, включая опиоиды, могут причинять.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Нигматуллина З.Ш., Кузнецов С.В. Доступность наркотических анальгетиков для терапии болевого синдрома в онкологии. Российский журнал боли. 2013;3:48–54.
- Бутаков А.М., Тизенгаузен А.Е. Опиумные войны. Обзор войн европейцев против Китая в 1840–1842, 1856–1858, 1859 и 1860 годах. Москва: АСТ; 2002. 400 с. Доступ по ссылке: [http://militera.lib.ru/h/butakov\\_tizengauz/index.html](http://militera.lib.ru/h/butakov_tizengauz/index.html)
- Падалкин В.П., Абузарова Г.Р., Николаева Н.М. Правила назначения и использования наркотических и психотропных лекарственных препаратов в медицинских организациях. Москва: Мос-

- ковский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена; 2012. 56 с.
- Столетие контроля над наркотиками. Бюллетень ООН по наркотическим средствам. Т. LIX, ч. 1 и 2; 2007.
- Andrea D.F., Juan A.S., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ. 2006;174:1589–94.
- Arbuck D. New views on opioid equivalency. Pain Topics. 2012. Pain-Topics News/Research UPDATES. Feb 8, 2012. Available at: [updates.pain-topics.org/2012/02/new-views-on-opioid-equivalency.html](http://updates.pain-topics.org/2012/02/new-views-on-opioid-equivalency.html)
- Brennan M.J. The clinical implications of

- cytochrome p450 interactions with opioids and strategies for pain management. J Pain Symptom Manage. 2012 Dec;44(6 Suppl):S15–22.
- Burrow J.G. AMA: Voice of American Medicine. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1963. P. 51–2, 62ff.
- Corbett A.D., Henderson G., McKnight A.T., Paterson S.J. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. Br J Pharmacol. 2006;147 (Suppl 1):S153–S162.
- Davis M.P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer. 2001;9:73–83.

11. Diets N., Rowbotham D., Lambert D. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *BJA*. 2011;107(1):8–18.
12. Estimated World Requirements of narcotic drugs in grams for 2013. Available from: <http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Status-of-Estimates/2013/EstJan13.pdf>
13. Feasibility Study on Opium Licensing in Afghanistan for the Production of Morphine and Other Essential Medicines. ICoS. 2005. Available from: [http://www.icosgroup.net/static/reports/integrated\\_social\\_control\\_afghanistan.pdf](http://www.icosgroup.net/static/reports/integrated_social_control_afghanistan.pdf)
14. Feng Y., He X., Yang Y, et al. Current research on opioid receptor function *Curr Drug Targets*. 2012 Feb;13(2):230–46.
15. Fine P.G., Portenoy R.K. A clinical guide to opioid analgesia. Minneapolis: McGraw Hill; 2004. 125 p.
16. Foley K. The treatment of cancer pain. *NEJM*. 1985;313:84–95.
17. Gulabovski R., Cordeiro M.N., Milhazes N., et al. Evaluation of the lipophilic properties of opioids, amphetamine-like drugs, and metabolites through electrochemical studies at the interface between two immiscible solutions. *Anal Biochem*. 2007;361(2):236–43.
18. INCB reviews availability of medicines and prevention of drug abuse worldwide. Available from: <http://www.incb.org/incb/en/index.html>
19. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr Top Med Chem*. 2004;1:1–17.
20. Mangione M.P., Crowley-Matoka M. Improving pain management communication: how patients understand the terms «Opioid» and «Narcotic». *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1336–8.
21. McPherson M.L. Demystifying opioid conversion calculations: a guide for effective dosing. Bethesda Md: American Society of Health-System Pharmacists, ASHP; 2000. 5 p.
22. Medical University of South Carolina Pharmacy and Therapeutic Committee guidelines. Available from: <http://mcintranet.musc.edu/agingq3/calculationswesbite/convchart.pdf>
23. Musto D.F. The history of legislative control over opium, cocaine, and their derivatives. Available from: <http://www.druglibrary.org/schaffer/history/ophs.htm>
24. Nock B., Giordano A.L., Moore B.W., Cicero T.J. Properties of the putative epsilon opioid receptor: identification in rat, guinea pig, cow, pig and chicken brain. *JPET*. 1993;264(1):349–59.
25. Odell L.R., Skopec J., McCluskey A. Isolation and identification of unique marker compounds from the Tasmanian poppy *Papaver somniferum* N. Implications for the identification of illicit heroin of Tasmanian origin. *Forensic Sci Int*. 2008;175(2–3):202–8.
26. Pereira J., Lawlor P., Vigano A., et al. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22:672–87.
27. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973;179(4077):1011–4.
28. Public and private laws Public Law No. 384, 59th Congress, Session 1, 30 June 1906. Section 8 names the drugs that need to be listed on the label. Available from: <http://www.gpo.gov/fdsys/browse/collection.action>
29. Public and private laws Pub.L. 91–513, 84 Stat. 1236, enacted October 27, 1970, codified at 21 U.S.C. §801 et. Seq. Available from: <http://www.gpo.gov/fdsys/browse/collection.action>
30. Smith H. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009 July;84(7):613–24.
31. Stein C., Schäfer M., Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Med*. 2003;9(8):1003–8.
32. Stevens G.W., Maciver D.N., Newman L.C. Testing and comparison of non-opioid analgesics in amphibians. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2001 July;40(4):23–7.
33. Trescot A., Datta S., Lee M., et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11:S133–S153.
34. U.S. Code § 812 – Schedules of controlled substances. Available from: <http://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/812>
35. Verma-Gandhu M., Bercik P., Motomura Y., et al. Immune cells modulate visceral pain by endogenous opioid production. *Gastroenterology*. 2005;128 (Suppl 2):A225.

## V ШКОЛА ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЧЛЕНОВ МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ (EFIC) В МОНТЕСКАНО (ИТАЛИЯ)

Дорохов Е.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Москва, Россия

*Публикация содержит краткую информацию о V Школе для врачей, посвященной вопросам ведения пациентов с хроническими болевыми синдромами. Школа проходила с 30 сентября по 3 октября 2013 г. на базе реабилитационного центра Salvatore Maugeri в Монтескано (Италия) и была организована Европейской федерацией членов Международной ассоциации по изучению боли (European Federation of IASP Chapters – EFIC).*

**Ключевые слова:** Школа по теоретическим и практическим аспектам лечения боли.

**Контакты:** Евгений Викторович Дорохов; [deepbrain@mail.ru](mailto:deepbrain@mail.ru)

**Для ссылки:** Дорохов Е.В. V Школа Европейской федерации членов Международной ассоциации по изучению боли (EFIC) в Монтескано (Италия). Российский журнал боли. 2014;(2):51–52.

*The 5<sup>th</sup> European Federation School of the members of International Association for pain study (EFIC) held in Monteskano, Italy  
Dorokhov E.V.*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Nervous Diseases and Neurosurgery Department, Moscow, Russia*

*The paper contains brief information on the 5<sup>th</sup> School for medical doctors considering the problems of managing patients with chronic pain syndromes. The School was held from 30.09.2013 through 03.10.2013 at Salvatore Maugeri rehabilitation center in Monteskano, Italy, organized by European Federation of the members of International Association for pain study (European Federation of IASP Chapters – EFIC).*

**Key words:** School for theoretical and practical aspects of pain treatment.

**Contact:** Evgeniy Viktorovich Dorokhov; [deepbrain@mail.ru](mailto:deepbrain@mail.ru)

С 30 сентября по 3 октября 2013 г. на базе реабилитационного центра Salvatore Maugeri в Монтескано (Италия) проходила V Школа для врачей, посвященная вопросам ведения пациентов с хроническими болевыми синдромами. Возможность посещения Школы была предоставлена автору как одному из победителей конкурса работ молодых исследователей, проходившего в рамках конференции Российского общества по изучению боли (РОИБ) в Екатеринбурге.

В качестве организатора Школы выступает Европейская федерация членов Международной ассоциации по изучению боли (European Federation of IASP Chapters – EFIC). Руководитель Школы – Роберто Казале (Roberto Casale), профессор, доктор медицины, член IASP и EFIC.

В мероприятии приняли участие врачи разных специальностей (анестезиологи, неврологи, физиотерапевты, реабилитологи) из России, Украины, Польши, Болгарии, Румынии, Сербии, Словении, Италии, Испании, Греции, Финляндии, Дании.

Учебные дни были построены по определенному плану. Каждый учебный день был разделен на две части. В первой половине дня (с 8.00 до 13.00) проходило чтение лекций, посвященных теоретическим и практическим аспектам диагностики и лечения хронических болевых синдромов. Во второй половине учебного дня (с 14.00 до 18.00) проводились практические занятия, демонстрации методов исследования, клинические разборы пациентов.

Перед началом обучения профессор Hans Georg Kress, президент EFIC, прочел вступительную лекцию, рассказал об истории развития EFIC, истории создания

международных школ боли. Профессор Roberto Casale рассказал об истории проведения болевой школы в Италии, а также о ее целях и задачах.

Основной идеей проведения школы явилось обучение правильному неврологическому и инструментальному обследованию пациента с хронической болью. Принципы освоения учебного материала заключались в ответах на 4 основных вопроса: «Что это такое?», «Как я могу это использовать?», «Для чего это?», «При каких обстоятельствах я могу применить это в клинической практике?». Этим вопросам были посвящены лекции и практические занятия, проведенные Roberto Casale (анамнез, опросники, шкалы и графическое представление болевого синдрома), Per Hansson и Marco Lacerenza (неврологический осмотр, исследование температурной, болевой, тактильной и глубокой чувствительности, количественное сенсорное тестирование). В ходе практических занятий врачи отработывали усвоенные навыки друг на друге. Отдельное практическое занятие было посвящено инструментальным методам исследования – количественному сенсорному тестированию и электронной миографии.

Вопросам патогенеза болевых синдромов и механизмов боли в целом была посвящена лекция профессора Tony Dickenson. В лекции Roberto Casale были освещены отдельно вопросы патогенеза невропатической боли.

Помимо невропатических болевых синдромов, освещались также вопросы патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики скелетно-мышечных и висцеральных болевых синдромов (лекция Maria Adele Gamberardino), болевых синдромов в рамках воспали-

тельных заболеваний (лекция Roberto Caporali, в которой особое внимание было уделено ревматическим заболеваниям как причине болевого синдрома и их лабораторной диагностике).

В лекции профессора Magdi Hanna обсуждались вопросы лечения невропатических болевых синдромов. Особое внимание было уделено внутривенному введению препаратов — лидокаина, кетамина, фентоламина и опиоидов, — механизму их действия, побочным эффектам, ограничивающим применение в клинической практике, а также возможности использования внутривенного введения этих препаратов в целях диагностики невропатических болевых синдромов.

Помимо неврологических и соматических аспектов болевых синдромов, освещались также психологические аспекты боли. Профессор Marijana Vras прочитала лекцию и провела занятие, посвященное особенностям общения с пациентом с хронической болью. Отдельная лекция, посвященная психологическим особенностям пациентов с болевыми синдромами, была прочитана Giuseppe Debeneditis. В ней были разобраны вопросы психопатологии пациентов с хронической болью, классификации и патогенеза психогенных болевых синдромов, тактики ведения «трудных» пациентов с болью. Отдельное внимание было уделено психологическим аспектам синдрома оперированного позвоночника.

Были проведены клинические разборы трех пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне токсической дистальной симметричной полиневропатии, двух «трудных пациентов» с синдромом оперированного позвоночника и пациентки с психогенным болевым синдромом. Разборы проводились в виде решения клинических задач. Аудитории представляли пациента, кратко излагали анамнез, далее врачам предлагалось задать пациенту вопросы, которые, по их мнению, являются необходимыми для уточнения анамнеза и жалоб, и самостоятельно провести неврологический осмотр, используя навыки из собственной клинической практики, а также полученные в ходе практических занятий в Школе. После осмотра проводилось обсуждение диагноза и тактики лечения пациента.

Перед началом, а также в конце курса обучения был проведен опрос всех участников, в котором оценивалась степень осведомленности об основных симптомах невропатической боли и их патофизиологических механизмах, методах клинической и инструментальной диагностики пациентов с хроническими болевыми синдромами. После завершения курса и прохождения опроса участникам выдавался сертификат.

Автор выражает благодарность руководству РОИБ за предоставленную возможность посещения Европейской Школы боли и получения важных теоретических знаний и практических навыков.