

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издаётся при поддержке Российского общества по изучению боли

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ЯХНО Николай Николаевич (главный редактор) — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, зав. кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Алексеев Валерий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Данилов Андрей Борисович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального обучения 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 УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Крыжановский Георгий Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАМН, руководитель отдела общей патологии УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Кукушкин Михаил Львович (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ 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 клинко-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Минздравсоцразвития 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) — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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 УРАМН НИИ 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 Владивостокского 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 РАМН, проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

Игнатов Юрий Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

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

Назаров Вячеслав Михайлович — д.м.н., профессор кафедры дистантного образования (неврология, нейрохирургия) Военно-медицинского института ФПС РФ, председатель Нижегородского общества по изучению боли

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Института ревматологии РАМН

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 РАМН, зав. отделом НЦПЗ 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

Хабиров 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

- А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова*
Центральная нейрональная гипервозбудимость — predisпозиция к мигрени3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.Б. Панкова, Н.А. Крупина, В.Н. Графова, В.С. Смирнова, И.Н. Орлова, Н.Н. Хлебникова, В.И. Родина, М.Л. Кукушкин, Г.Н. Крыжановский*
Особенности спектральных перестроек электрической активности структур головного мозга крыс с развившимся и неразвившимся невропатическим болевым синдромом на фоне дофамин-зависимого депрессивного состояния12
- М.Г. Пшенникова, В.С. Смирнова, С.В. Круглов, М.В. Шимкович, И.Ю. Малышев, М.Л. Кукушкин*
Изменение устойчивости к невропатическому болевому синдрому у крыс линии Август под влиянием адаптации к гипоксии17
- Н.Л. Старикова, Н.В. Костенкова*
Проблема взаимоотношений врача и пациента в лечении цефалгии: результаты анкетного опроса21
- Н.П. Фирсова, А.А. Михайлова*
Эффективность нелекарственной терапии хронической боли при шейной вертеброгенной радикулопатии у пациентов с артериальной гипертензией24
- Е.Ю. Майчук, И.А. Макарова*
Особенности клинических проявлений абдоминального болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и неспецифическим язвенным колитом27

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

- Г.Ю. Евзиков, О.Е. Егоров, Ю.В. Горбачева*
Поясничная периартикулярная киста фасеточных суставов (клиническое наблюдение и обзор литературы)31

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов*
Боль: патогенез и методы лечения35
- Francis K.L. Chan, Angel Lanas, James Scheiman, Manuela F. Berger, Ha Nguyen, Jay L. Goldstein*
Сравнительное исследование влияния терапии целекоксибом и комбинации диклофенака с Омепразолом у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом (исследование CONDOR)
Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial40

ОБЗОР

- А.В. Алексеев*
Болевые синдромы при болезни Паркинсона50
- М.В. Чурюканов*
Обозрение материалов 3-го Международного конгресса по невропатической боли (3rd International Congress on Neuropathic Pain), Афины, 27–30 мая 2010 г.55

ИНФОРМАЦИЯ59

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва, а/я 68,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 721-48-20
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,
2010, № 2 (27), 1–60.

Отпечатано в типографии ООО «Графика».

Тираж 900 экз.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕЙРОНАЛЬНАЯ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТЬ — ПРЕДИСПОЗИЦИЯ К МИГРЕНИ

А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Мигрень является первичным нейрогенным заболеванием с определенной генетической предрасположенностью. В настоящее время предполагается, что одним из ведущих механизмов в развитии мигрени может являться гипервозбудимость определенных структур головного мозга. Увеличение нейрональной возбудимости возможно в результате редукции ингибирующих влияний и/или снижения уровня преактивации. На основании нейрофизиологических и нейровизуализационных данных обсуждаются возможные механизмы гипервозбудимости мозга, включая митохондриальную дисфункцию, каналопатии, таламо-кортикальную дизритмию, снижение нейрональной концентрации магния. В обзоре анализируются данные клинических, генетических, нейрофизиологических, нейрохимических и нейровизуализационных исследований, направленных на изучение центральной нейрональной возбудимости при мигрени.

Ключевые слова: мигрень, нейрональная возбудимость.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева gtabeeva@mmascience.ru

Central neuronal hyperexcitability — predisposition to migraines

A.V. Sergeev, G.R. Tabeeva, Yu.E. Azimova

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Science Research center, First MSU I.M. Setchenov, Moscow

Migraine is a primary neurogenic disease with a certain genetic predisposition. Nowadays, it is assumed that one of the main mechanisms in developing a migraine can be hyperexcitability of certain structures of the brain. The increase of the neuronal excitability possibly due to reduction of inhibiting influences and/or due to reduction of the level of preactivation. According to neurophysiological and neurovisualizing data, several possible mechanisms of hyperexcitability of the brain are discussed including mitochondrial dysfunction, channelopathies, thalamocortical dysrhythmia, decrease of neuronal magnesium concentration. The survey analyses the data of clinical, genetic, neurophysiological, neurochemical and neurovisualizing studies, which were conducted for further researching central neuronal hyperexcitability during migraines.

Key words: migraine, neuronal hyperexcitability.

Contact: Tabeeva gtabeeva@mmascience.ru

Последние два десятилетия ознаменовались значительным прогрессом в понимании фундаментальных основ возникновения, развития и течения мигрени. Неоспоримым является вовлечение как тригеминоvascularной системы, стволовых структур, так и коры головного мозга в процессы патогенеза мигрени, однако специфическое участие каждого компонента и функциональная взаимосвязь различных структур мозга при этом остаются неизвестными [1, 4, 7, 10, 11, 23, 32, 36, 75].

Одними из наиболее значимых и отличительных клинических проявлений мигрени являются пароксизмальность и повышенная чувствительность к внешним раздражителям [36, 51, 89, 107, 108]. Известно о тесной коморбидности и общих патофизиологических механизмах мигрени и эпилепсии. Приступ мигрени и пароксизм эпилепсии провоцируются на фоне измененной возбудимости различных отделов головного мозга [6, 8, 86]. Доказано наличие повышения возбудимости нейронов коры головного мозга при корковой распространяющейся депрессии (КРД), определяющей появление симптомов ауры при мигрени и приводящей к активации тригеминоvascularной системы [32, 63, 99]. Установлено, что семейная гемиплегическая мигрень и некоторые формы эпилепсии относятся к группе каналопатий — наследственных заболеваний, в основе которых лежат мутации генов, детерминирующих синтез субъединиц и функциональную активность Ca²⁺-, Na⁺-, K⁺-ионных каналов. Мутации генов *ATP1A2*, *CACNA1A*, *EAAT1*, *SCN1A* могут проявляться развитием мигрени и эпилепсии [38, 48, 52, 53, 56, 70, 74, 82, 87]. Общность их патогенетических механизмов находит подтвер-

ждение в хороших результатах профилактической терапии мигрени препаратами из группы антиконвульсантов [2, 11, 28, 81, 86, 108].

В работах многих авторов отмечаются как клинические (фото- и фонофобия), так и нейрофизиологические (дистабитуация) признаки повышенного ответа на внешние раздражители различной модальности у пациентов с мигренью в межприступный период. Данные наблюдения послужили основанием для формирования концепции центральной нейрональной гипервозбудимости как первичного физиологического субстрата мигрени [22, 23, 75, 89, 107, 108].

Современные исследователи рассматривают широкий круг причин феномена центральной нейрональной возбудимости. В настоящее время активно обсуждается роль генетической предрасположенности, митохондриальной дисфункции, нарушения активности ионных каналов и обратного захвата глутамата, а также снижения внутриклеточной концентрации Mg²⁺.

Терминология

Комплексное обсуждение клинических, генетических, нейростохимических, нейрофизиологических и нейроанатомических аспектов гипервозбудимости требует определения термина «гипервозбудимость». Если исходить исключительно из физиологического понимания, то о гипервозбудимости можно говорить в двух случаях: появление ответа на подпороговый раздражитель и возникновение аномально высокого ответа на пороговый стимул. В то же время изучение и оценка повышенной возбу-

димости мозга требуют учета более широкого круга факторов: локализацию и объем структур, вовлеченных в процесс, скорость возникновения и завершения, продолжительность повышенной активности, а также разнонаправленные модуляции при обработке информации [6, 7, 36, 89]. Все это может обеспечивать различную чувствительность и изменять ответ на раздражитель. При изучении зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у пациентов с мигренью не отмечалось значимого повышения амплитуды ответа, но достоверно снижалась степень угасания ориентировочного рефлекса (габитуация) при повторяющейся стимуляции [92, 94]. G. Coppola и соавт. указывают на противоречивость применения термина «гипервозбудимость» при мигрени и считают более адекватным использование понятий «гиперреактивность» или «повышенная чувствительность» [36]. Несмотря на определенные семантические противоречия, большинство исследователей используют при мигрени именно термин «центральная нейрональная гипервозбудимость» [17, 19, 21—23, 36, 89, 107, 108].

Клинико-экспериментальные предпосылки теории гипервозбудимости головного мозга

Хорошо известно, что у пациентов с мигренью отмечается повышенная чувствительность к внешним раздражителям, преимущественно на свет, звук и запах. По данным многих авторов, любой раздражитель (наиболее часто световой), особенно при мигрени с аурой, может провоцировать приступ мигрени [36, 71, 73, 77, 79, 113]. В большинстве случаев продромальный период, аура, болевая и постдромальная фазы сопровождаются фото- и фонофобией, реже осмофобией. По данным A. Main и соавт., у пациентов с мигренью отмечается достоверное повышение чувствительности к световым стимулам в межприступный период в сравнении с группой контроля [69]. В то же время A. Woodhouse и P.D. Drummond показали значимое снижение порога зрительного дискомфорта и наличие тенденции к усилению восприятия на звуковой стимул в интериктальный период у лиц, страдающих мигренью [112]. Многочисленные клинические и экспериментальные наблюдения указывают на уменьшение порогов зрительного и звукового раздражения как на специфический маркер мигрени [23, 36, 71, 73, 79, 80]. При этом снижение порогов ответа на внешние раздражители значительно усиливается во время приступа, что проявляется характерной триадой клинических признаков — фото-, фоно-, осмофобия. Таким образом, закономерная динамика изменений чувствительности к сенсорным раздражителям в различные фазы мигрени может указывать на центральную нейрональную гипервозбудимость как подкорковых, так и корковых структур.

A.J. Wilkins и соавт. изучали особенности цветовой перцепции при мигрени [109, 110]. Группу наблюдения составили лица, страдающие мигренью, у которых в анамнезе отмечались приступы, провоцируемые зрительной стимуляцией, наличие фотофобии, а также пространственные и цветковые искажения, нечеткость зрения при чтении. Первоначально, в эксперименте, пациентам подбиралось цветное освещение, которое корригировало их зрительную дисфункцию. В ходе исследования показано, что использование линз с определенным спектральным фильтром достоверно снижало частоту головной боли. Таким образом, сделано предположение о локальном и из-

бирательном повышении активности отдельных участков зрительной коры. Применение средств, блокирующих цветное раздражение, приводит к снижению расстройств визуальной перцепции и уменьшению числа приступов. Объяснением данного феномена могут служить перераспределение возбуждения в зрительной коре и снижение активности в зонах повышенной нейрональной возбудимости. Установлено, что визуальный дискомфорт и провокация приступа мигрени наиболее часто вызывается спектром красного цвета [110, 113].

Рассматриваемая концепция гипервозбудимости при мигрени подтверждается данными исследования влияния световых раздражителей на болевые пороги. Показано, что у пациентов с мигренью достоверно снижается порог болевого восприятия при интенсивной зрительной стимуляции, что не отмечается в группе контроля [58, 59, 95, 96].

В ряде работ были изучены исполнительные функции при мигрени, при различных экспериментальных парадигмах и нейропсихологических тестах. Основные используемые параметры анализа — время реакции (ВР) и количество ошибок (КО). На фоне различных когнитивных нагрузок не отмечалось значимых различий показателей ВР между пациентами в межприступный период и здоровыми испытуемыми. В одних исследованиях показано снижение ВР, в других сообщается о нормальных или увеличенных показателях ВР [18, 44—46, 57, 61, 62, 72, 104, 111]. По данным D. Magis и соавт., у лиц, страдающих мигренью, фиксировалось большее количество ошибок при выполнении нейропсихологического тестирования по сравнению с группой контроля [68]. Интересно, что ВР увеличивается перед, во время и в течение некоторого периода времени после приступа мигрени [78]. В своем системном обзоре, посвященном корковой гипервозбудимости при мигрени, G. Coppola и соавт. делают вывод о том, что анализ параметров ВР и КО не позволяет сделать заключение о характере корковой реактивности, но, возможно, противоречивые данные могут объясняться обратной U-образной зависимостью между исполнительными функциями и уровнем активации [36].

Большинство клинических исследований и экспериментальных данных позволяют аргументированно предположить наличие при мигрени общей дисфункции кортикальной возбудимости, а не только избирательной гипервозбудимости зрительной коры. Интерес к изучению сна у пациентов с мигренью привлекает внимание многих исследователей. При этом некоторые клинические и нейрофизиологические данные не согласуются с теорией повышенной нейрональной возбудимости. Известно, что около 25% лиц, страдающих мигренью, в различные фазы приступа испытывают выраженную сонливость [9, 36]. Кроме того, расстройства сна в виде парасомний (сноговорение, снохождение, ночные кошмары), так же как и дневная сонливость, достоверно чаще встречаются при мигрени [30, 41, 42]. В 70-х годах прошлого века J.D. Dexter и соавт. отметили взаимосвязь между удлинением III и IV фаз глубокого сна, а также уменьшением REM-сна в ночь, предшествующую утреннему развитию приступа мигрени [42, 43]. R. Göder и соавт. в 2001 г. на основании данных полисомнографических (ПСГ) исследований обнаружили снижение количества ночных пробуждений и параметров двигательной активности, редукцию мощности бета-ритма в глубоком медленноволновом сне и альфа-ритма в первой фазе REM-сна в предприступный период [49]. Авторы ин-

терпретируют полученные результаты как нейрофизиологические корреляты снижения корковой активности в ночь перед приступом мигрени. Схожие результаты были получены G. Della Marca и соавт. в ходе изучения сна в межприступный период. По результатам ПСГ установлено общее сокращение количества циклов «медленный сон — быстрый сон», снижение индекса высокочастотных ритмов в REM-фазу, что отражает снижение активирующих влияний во время сна при мигрени, в том числе в межприступный период [41].

Генетические предпосылки гипервозбудимости головного мозга

Центральная нейрональная гипервозбудимость при мигрени имеет генетические предпосылки. В ходе исследования различных типов семейной гемиплегической мигрени (СГМ) установлено, что изменение активности Ca^{2+} -ионных каналов может быть основой повышения нейрональной возбудимости в межприступный период [53, 82]. Для 1-го типа СГМ-1 характерна мутация *SACNA1A*, в результате нарушается активность P/Q-типа кальциевых каналов, что приводит к увеличению концентрации кальция в синаптической щели и повышению активности NMDA-рецепторов. Генетические исследования СГМ 2-го типа демонстрируют нарушение функционирования гена *ATP1A2*, участвующего в контроле активности ионов калия в межклеточном пространстве. При мутации гена *SCN1A* (СГМ 3-го типа) нарушается синтез α -субъединицы Na^+ -каналов, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного натрия [38]. Интересными представляются данные генетического исследования наследственного заболевания, сочетающего в себе эпизоды атаксии и гемиплегической мигрени. Установлено, что в основе его клинической картины лежит мутация гена *EAAT1* и, как следствие, нарушение обратного захвата глутамата с его накоплением в пресинаптическом пространстве [56]. Результатом большинства мутаций при мигрени является повышение нейрональной возбудимости, что может лежать в основе снижения порога активации и запуска КРД [32]. Большинство генетических исследований проведены на модели семейной гемиплегической мигрени. При этом до настоящего времени для мигрени как с аурой, так и без ауры не выявлено специфических мутаций, которые могли бы точно объяснить механизм возникновения этого заболевания [52, 87]. Безусловно, мигрень имеет наследственную предрасположенность и характеризуется генетическим полиморфизмом. В последние годы активно изучаются взаимосвязи *C677T* и *A1298C* мутаций гена, контролирующего синтез фермента 5,10-метилтетрагидрокси-фолатредуктазы (MTHFR), сопровождающиеся повышением нейрональной возбудимости. MTHFR — фермент, участвующий в метаболизме фолиевой кислоты и опосредованно активирующий трансформацию гомоцистеина в метионин [52, 67]. Согласно исследованию D. Magis и соавт., не выявлено достоверных корреляций между феноменом дисабиляции (по данным ЗВП на шахматный паттерн), отражающим изменения нейрональной реактивности, и представленностью *C677T* и *A1298C* мутаций MTHFR в европейской популяции. Однако отмечены снижение процесса габитуации у пациентов с мигренью при отсутствии каких-либо генетических поломок в гене *MTHFR* и нормализация габитуации при наличии гомози-

готных мутаций, что, согласно точке зрения авторов, может быть обусловлено повышением серотонинергических влияний производными гомоцистеина. В то же время зафиксировано стойкое и значительное снижение амплитуд ЗВП при *C677T* мутации гена *MTHFR*, что может указывать на структурное повреждение головного мозга при гипергомоцистеинемии [67].

Корковая распространяющаяся депрессия

Одним из наиболее убедительных аргументов гипервозбудимости мозга при мигрени является концепция спровоцированной нейрональной деполяризации, сопровождающейся изменениями метаболизма клеток и лежащей в основе КРД. КРД — это медленно распространяющаяся волна деполяризации (скорость распространения 2—5 мм/мин) нейронов и глиальных клеток, с последующей временной супрессией спонтанной нейрональной активности, изменениями клеточного метаболизма, сосудистого тонуса и скорости кровотока. Впервые данный феномен был описан в 1943 г. бразильским ученым Аристидисом Лео [64]. Несмотря на то что распространяющуюся депрессию принято обсуждать применительно к коре головного мозга, данный феномен может отмечаться в любой зоне центральной и периферической нервной системы. Описано наличие КРД в области гиппокампа, мозжечка и сетчатки. Более того, КРД не является феноменом, специфическим только для мигрени, аналогичные процессы наблюдаются при субарахноидальном кровоизлиянии, инфаркте мозга, а также отмечены при тяжелой черепно-мозговой травме [32, 63, 99].

В настоящее время считается, что КРД представляет собой сложный нейробиологический процесс и является патофизиологическим базисом развития мигренозной ауры. Это подтверждается двумя основными наблюдениями: во-первых, скорость распространения КРД соотносится с появлением симптомов ауры, во-вторых, данные функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) показывают локальное изменение мозгового кровотока (медленно распространяющаяся гипоперфузия) во время визуальной ауры в зрительной коре, что соответствует изменениям, характерным для КРД (увеличение скорости кровотока при деполяризации и снижение при гиперполяризации) [7].

Доказано, что естественные и экспериментальные стимулы могут провоцировать возникновение КРД [15]. Для инициации КРД в экспериментальных условиях применяются: электрическая стимуляция, хлорид калия, глутамат, строфантин, оксид азота, а также эндотелин 1 [63]. Необходимо отметить, что для возникновения приступов мигрени, по-видимому, облигатным является наличие факторов, модулирующих нейрональную возбудимость. Мутации, характерные для СГМ, изменение уровня репродуктивных гормонов у женщин, а также повышение нейрональной корковой возбудимости могут являться предрасположенностью для иницирования КРД у пациентов с мигренью. Экспериментальные исследования показывают, что в провоцировании КРД ключевую роль играет увеличение содержания внеклеточного калия, а также повышение концентрации глутамата в синаптической щели [32, 63]. Распространение волны КРД сопровождается деполяризацией нейронов, увеличением внутриклеточного содержания Na^+ и Cl^- , а также калия, глутамата, оксида азота и АТФ в межклеточном пространстве. Установлено, что такие измене-

ния нейрхимии при достижении критического уровня могут приводить к активации и сенситизации тригеминальных нейронов. Установлена взаимосвязь между КРД и инициацией боли при мигрени [76, 99]. Таким образом, для возникновения и реализации всей патофизиологической последовательности приступа мигрени необходимо наличие соответствующей предрасположенности — повышения нейрональной возбудимости коры головного мозга и стволовых структур.

Нейрофизиологические исследования гипервозбудимости мозга

Электроэнцефалография (ЭЭГ) была одним из первых методов, с помощью которого предпринимались попытки поиска физиологических основ патогенеза мигрени. К настоящему времени выявлены определенные особенности ЭЭГ-характеристик, указывающие на изменение нейрональной активности у пациентов с мигренью. Отмечается тенденция как к общему, так и к фокальному замедлению основного ритма при мигрени: унилатеральное снижение α -активности у пациентов со зрительной аурой; феномен α -асимметрии, наиболее выраженный во время приступа и в течение 3 дней после него [50, 60, 88]. Интересным является факт модификации неспецифических изменений на ЭЭГ при приеме во время приступа суматриптана, а также на фоне профилактической терапии флунаризином и вальпроевой кислотой [23, 100]. При экспериментальных исследованиях с применением длительной фотостимуляции выявлено формирование на ЭЭГ определенного паттерна, получившего название Н-ответа [23, 50]. Однако подобный феномен не является специфическим для мигрени. По мнению S.K. Aurora, во время приступа мигрени изменения на ЭЭГ отражают колебания электрической активности мозга с формированием «квазиэпилептиформных фокусов», которые предположительно могут локализоваться в стволовых структурах и генерироваться вследствие недостаточности эндогенных тормозных влияний [21–23].

G.L. Barkley и соавт. использовали анализ магнитоэнцефалограмм (МЭГ) в приступный и межприступный период мигрени. При головной боли выявлено понижение спонтанной корковой активности, а также увеличение высокоамплитудной волновой активности. Подобные изменения наблюдались на МЭГ при анализе экспериментальной КРД [24]. Анализируя изменения МЭГ, полученные на различных экспериментальных моделях, большинство авторов полагают, что увеличение амплитуд является еще одним подтверждением измененной нейрональной возбудимости при мигрени [17, 24, 65].

В течение последних 40 лет для изучения нейрофизиологических механизмов мигрени применяется метод регистрации вызванных потенциалов (ВП). Несмотря на многочисленность исследований ВП, большинство полученных данных являются противоречивыми и разнонаправленными [17, 23, 36, 84, 90, 92, 94]. Наиболее часто анализировались зрительные и слуховые ВП. Определенный прорыв в использовании ВП отмечен при изучении феномена привыкания (габитуации) в ответ на серии повторяющихся стимулов. При этом были выявлены специфические для мигрени феномены [92, 94, 107]. В большинстве работ показан дефицит габитуации (дисгабитуация) у пациентов с мигренью в межприступный период на зрительную, звуковую, соматосенсорную, когнитивную и болевую

стимуляцию [3, 5, 16, 35, 37, 39, 83, 97, 98, 102, 105]. Установлено, что дефицит габитуации может встречаться у лиц без клинических признаков мигрени, но с семейным анамнезом по данному заболеванию [36, 90]. Некоторые авторы рассматривают феномен дисгабитуации как эндофенотипический маркер мигрени [36].

Как следствие дефицита габитуации, в ответ на персистирующие или повторяющиеся стимулы увеличиваются энергетические потребности клетки с возможным формированием чрезмерного возбуждения. При этом ответ сенсорной коры у пациентов с мигренью на единичные стимулы или непродолжительные серии раздражителей может быть нормальным или незначительно измененным [17, 22, 23, 34, 36]. Важно отметить, что феномен дефицита габитуации, или дисгабитуации, характерен для межприступного периода мигрени.

Краткосрочная габитуация или адаптация к стимулу определяется как затухание ответа на повторяющийся стимул. Снижение амплитуды отклика на повторный раздражитель является одной из характеристик нейронального ответа, а также свойством ориентировочного рефлекса и выражается экспоненциальной зависимостью. Феномен габитуации выявляется в нейрональных сетях любого уровня сложности [101]. В то же время доказано, что наибольшее участие в реализации габитуации принимают корковые механизмы. Теоретически дефицит габитуации может быть обусловлен несколькими причинами: 1) повышением нейрональной возбудимости и активирующих влияний; 2) снижением активности ингибирующих влияний; 3) совокупностью данных причин [17, 36, 92, 94].

G. Sorpora и соавт. отмечают, что во многих работах фиксируется снижение общей амплитуды ответа при однократной стимуляции, что противоречит концепции гипервозбудимости [36]. Так, J. Afra и соавт. представили данные изучения феномена габитуации с применением зрительных ВП у пациентов с мигренью [14]. Установлено, что, несмотря на снижение амплитуды первичного ответа, при дальнейшей стимуляции отмечается повышение амплитуд, т. е. дисгабитуация. При этом в группе контроля фиксируется обычный процесс габитуации — постепенное снижение амплитуд ответа на повторные стимулы. Исходя из этого, G. Sorpora и соавт. предложили гипотезу, согласно которой у пациентов с мигренью в межприступный период наблюдается снижение уровня активации сенсорной коры, что, возможно, обеспечивается недостаточностью серотонинергических проекций [36]. Дальнейшее развитие данная гипотеза получила благодаря использованию метода высокочастотных осцилляций (ВЧО). Выделение высокочастотного компонента осуществляется с использованием определенных фильтров при записи ВП любой модальности. Известно, что ранний компонент ВЧО отражает таламокортикальную активность, поздний — корковые тормозные ГАМК-влияния [12, 35, 36]. G. Sorpora и соавт. (2005, 2007) в ходе изучения соматосенсорных ВП у пациентов с мигренью в межприступный период выявили снижение ранней составляющей ВЧО при неизменном позднем компоненте. В соответствии с полученными данными сделано предположение о снижении таламокортикальной активности и нормальном функционировании корковой тормозной активности [35, 37]. Этими авторами также проведен анализ низкочастотных осцилляций (НЧО) и гамма-спектра (ГС) ЗВП у паци-

ентов с мигренью [35]. Необходимо отметить, что ранний компонент НЧО представляет субкортикальную активность, в то время как поздний пик прямо коррелирует с работой корковых зон. В ходе исследования отмечается достоверное увеличение амплитуды раннего ответа НЧО при мигрени с аурой с выраженными сопутствующими явлениями фотофобии, а также статистически значимый дефицит габитуации позднего компонента НЧО ЗВП в общей группе пациентов с мигренью. В ходе дискуссии по данному вопросу G. Sorrola и соавт. (2007) отмечают, что в формировании процесса габитуации и дисгабитуации при мигрени принимают участие не только корковые механизмы, но и дефицит таламокортикального взаимодействия. Следствием измененной таламокортикальной активности может являться критический дефицит корковых тормозных влияний и, как результат, повышение ВЧО. Именно развитие теории таламокортикальной дизритмии помогает объяснить первоначальное снижение корковой реактивности и последующее увеличение амплитуды ответа в результате дефицитарности ингибирующих влияний при повторной стимуляции [36].

Определенный прорыв в изучении гипервозбудимости связан с применением метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Особенности ТМС заключаются, во-первых, в возможности непосредственной оценки определенной зоны коры головного мозга, во-вторых, в возможности целенаправленного изменения корковой возбудимости при повторяющейся стимуляции. Большинство исследований с использованием ТМС при мигрени можно разделить на две основные группы: исследование стимуляции моторной коры и изучение возбудимости зрительной коры.

Еще в 1896 г. Жак Арсен Д'Арсонваль установил, что стимуляция магнитным полем зрительного анализатора может восприниматься человеком в виде вспышек, которые в дальнейшем получили название фосфенов, а процесс их образования — магнитофосфене́за. В течение последних 20 лет проведено большое количество исследований ТМС зрительной коры у пациентов с мигренью. Несмотря на противоречивые данные, в большинстве исследований отмечается снижение порога фосфене́за при мигрени [13, 17, 20, 22, 25, 26, 66, 80]. S.K. Auogoa и соавт. (1998) установлено достоверное увеличение распространенности магнитофосфене́за в группе пациентов с мигренью с аурой, по сравнению со здоровыми лицами (11/11 — при мигрени с аурой и 3/11 в группе контроля) [20]. Похожие данные были опубликованы в 2002 г. (у 100% пациентов с мигренью с аурой отмечалось явление фосфене́за, по сравнению с 47% среди здоровых испытуемых) [17]. Кроме увеличения частоты образования фосфенов в группе пациентов с мигренью с аурой, в исследованиях S.K. Auogoa и соавт. установлено статистически значимое снижение порога фосфене́за при мигрени с аурой в сравнении со здоровыми обследуемыми и пациентами с головной болью напряжения [20—22]. Однако в проведенном позже исследовании W.M. Mulleners и соавт. не выявлено достоверного снижения порога фосфене́за при мигрени с аурой или без ауры [80, 81].

В другом исследовании J. Afra и соавт. получены кардинально противоположные данные: достоверно ниже распространенность фосфене́за у пациентов с мигренью с аурой в сравнении с контролем (10 из 18 против 17 из 19), какие-либо различия между мигренью без ауры (18/22) и группой здоровых лиц отсутствуют [13].

Вероятно, отличия в полученных данных можно объяснить различными экспериментальными подходами и протоколами исследований. Кроме того, обследовались и сопоставлялись неоднородные группы пациентов, при этом оценка фосфене́за основывается на субъективных ощущениях. Учитывая определенную разнонаправленность получаемых результатов, необходимо отметить, что большинство исследователей отмечают тенденцию к снижению порогов фосфене́за, а следовательно, повышение возбудимости зрительной коры при мигрени.

Отличительную методологию анализа полученных данных применили Y.L. Lo и соавт. (2007) [66]. В ходе исследования проводилось сравнение клинической картины заболевания у пациентов с мигренью без ауры в зависимости от наличия явления магнитофосфене́за. Фосфене́з отмечался у 66% пациентов с мигренью без ауры и соответственно отсутствовал в 34% случаев. Установлено, что в группе пациентов, у которых отмечался фосфене́з, были достоверно выше интенсивность боли и частота приступов, что рассматривается авторами как снижение порога возбуждения зрительной коры при тяжелом течении мигрени.

Кроме изучения состояния зрительной коры, у пациентов с мигренью проводилась оценка моторной коры. По данным S.K. Auogoa, отмечается значимое увеличение порогов вызванного моторного ответа (ВМО) у пациентов с мигренью с аурой на стороне ауры. У пациентов с СГМ амплитуды ВМО достоверно выше на стороне ауры. При этом не выявлено взаимосвязи между частотой атак и уровнем ВМО, а также между показателями в межприступный период и во время мигренозной атаки [23]. В другом исследовании показано статистически достоверное увеличение амплитуд ВМО при мигрени с аурой в сравнении с группой контроля, но без изменения порогов ответа [13]. Следует отметить, что в некоторых исследованиях зафиксированы нормальные пороги ВМО, а в единичных работах — снижение амплитуд ВМО [17].

При экспериментальном применении фармакологической нагрузки, на фоне приема золмитриптана, отмечается снижение возбудимости моторной коры при мигрени [36]. При профилактической терапии мигрени вальпроевой кислотой отмечено увеличение порогов магнитофосфене́за [28]. Наблюдаемый феномен, вероятно, связан с повышением тормозных ГАМКергических механизмов на фоне приема вальпроатов. Аналогичный эффект отмечен при использовании топирамата в дозе 100 мг в течение 1 мес [40]. Резюмируя данные нескольких работ, установлено, что длительный прием профилактических средств при мигрени (топирамат, вальпроевая кислота, пропранолол, амитриптилин, метисергид) повышает порог КРД [23, 28, 33, 36, 40, 93].

Убедительные данные, подтверждающие гипотезу нейрональной возбудимости при мигрени, получены благодаря использованию модулирующих влияний высоко- и низкочастотной ТМС. Установлено, что у здоровых лиц стимуляция затылочной коры ТМС с частотой 1 Гц в течение 15 мин приводит к увеличению порогов фосфене́за; противоположная динамика отмечена при мигрени — снижение порога фосфене́за [47]. V. Vohotin и соавт. провели сравнительное исследование влияния ТМС разной частоты (10 Гц/1 Гц) на процесс габитуации. Высокочастотная ТМС (10 Гц) усиливает тормозные ингибирующие влияния, вероятно, за счет повышения ГАМКергической

трансмиссии. У пациентов с мигренью при ТМС с частотой 10 Гц отмечается увеличение амплитуд первого блока ЗВП и нормализация процессов габитуации, при ТМС с частотой 1 Гц изменений не выявлено [25, 26]. Полученные данные указывают на недостаточность ингибирующих ГАМКергических механизмов при мигрени, что может служить основанием для развития центральной нейрональной гипервозбудимости.

Нейровизуализационные исследования гипервозбудимости мозга

Значительный успех в понимании нейробиологических основ повышенной нейрональной возбудимости при мигрени достигнут благодаря использованию методов фМРТ и сопоставлению клинических, нейробиологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных.

Применение BOLD (blood oxygen level dependent) фМРТ в фазу приступа мигрени показало изменение активности затылочной, затылочно-теменной и затылочно-височной коры. Наиболее выраженное повышение активности наблюдалось параллельно с развитием КРД и симптомов ауры. В межприступный период у пациентов, страдающих мигренью с аурой, отмечается активация затылочной коры в ответ на зрительную стимуляцию [54, 55, 85, 103].

Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывают снижение метаболизма глюкозы у пациентов с хронической мигренью и абзусной головной болью в некоторых областях, входящих в ноцицептивную нейрональную сеть: островная извилина, таламус, передняя поясная извилина, участки медиальной орбитофронтальной коры. На фоне отмены абзусного препарата и регресса головной боли отмечается тенденция к нормализации обмена глюкозы в данных зонах, за исключением орбитофронтальной коры [47]. Сравнение данных ПЭТ в болевую фазу мигрени и в межприступный период показывает достоверное увеличение активности дорсальной части моста (больше слева, что не зависело от стороны боли), а также в правой передней и задней частях поясной извилины, мозжечке, таламусе, островной извилине, префронтальной коре и височной доле [104].

Определенный интерес представляют результаты исследования феномена фотофобии N. Bouloche и соавт. [109]. Пациентам с мигренью и здоровым волонтерам проводилась H_2O^{15} ПЭТ головного мозга на фоне светового раздражителя разной интенсивности и одновременной болевой стимуляции. Также выполнялась оценка габитуации в ответ на зрительный стимул с целью определения уровня нейрональной реактивности. При анализе полученных данных у пациентов с мигренью, в отличие от группы контроля, выявлена билатеральная активация зрительной коры в ответ на световую стимуляцию. При сопутствующей болевой стимуляции отмечена активация зрительной коры на световой стимул у здоровых испытуемых и усиление возбуждения в затылочной коре у пациентов с мигренью. Наряду со снижением процессов габитуации при мигрени получена характерная зависимость активности корковых структур от интенсивности светового раздражителя. Кроме того, при болевой стимуляции отмечается разнонаправленное повышение активности в задних отделах теменной коры (зона BA 7) у пациентов с мигренью и лиц контрольной группы. Потенцирование болевым раздражителем возбуждающего действия светового стимула на первичную зрительную кору может указывать

на мультисенсорную интегративную организацию данной зоны, связанную с повышенной корковой нейрональной возбудимостью.

В ходе изучения изменений уровня лактата в ответ на зрительную стимуляцию при мигрени с применением МР-спектроскопии установлено повышение его содержания в зрительной коре у пациентов со зрительной аурой. При этом уровень N-ацетиласпартата статистически значимо снижается при мигрени с аурой и без ауры (ярче при наличии ауры) в сравнении с группой контроля. Известно, что уровень N-ацетиласпартата отражает митохондриальную активность нейронов. Полученные данные согласуются с концепцией нейронального энергетического митохондриального дефицита при мигрени [91]. Наиболее выраженные подобные изменения отмечаются при первичных митохондриальных заболеваниях (MELAS-синдром), которые сопровождаются симптоматической мигренью.

Важную роль в механизме нейрональной гипервозбудимости отводят нарушению метаболизма магния. По данным ^{31}P МР-спектроскопии отмечается снижение концентрации магния в задних корковых отделах, преимущественно в зрительной коре у пациентов с СГМ [29, 36, 108]. Изменение внутриклеточного баланса магния связано с генетическими мутациями и нарушением функционирования P/Q-типа Ca-каналов. Снижение концентрации магния приводит к активации NMDA-рецепторов, увеличению содержания в синаптической щели активирующих аминокислот (аспартат, глутамат). Эти изменения могут лежать в основе снижения преактивационного уровня нейрона, повышения кортикальной нейрональной возбудимости и активации КРД. Гипотеза о роли магния в нейрональной гипервозбудимости подтверждается успешным применением магнесии в лечении эклампсии [27, 106, 108].

Заключение

Анализируя имеющиеся клинические, генетические, нейрофизиологические и нейровизуализационные данные, можно с уверенностью утверждать об изменении как корковых, так и подкорковых механизмов ответа на внешний стимул при различных типах мигрени в межприступный период. Феномен дисгабитуации в ответ на серии повторяющихся стимулов является наиболее специфичным для межприступного периода мигрени. Кроме того, с использованием фМРТ установлены достоверные корреляционные связи между нейрофизиологическими и метаболическими изменениями. При этом в предприступный период мигрени отмечается усиление метаболических и соответственно нейрофизиологических и нейровизуализационных изменений — более выражена дисгабитуация, увеличивается энергетическая потребность нейронов (на фоне изначального снижения активности митохондриального аппарата нейрона при мигрени), снижение таламокортикальной активности, выраженная редукция серотонинергической нейротрансмиссии, снижение внутриклеточной концентрации магния. Отличные изменения фиксируются в приступный период — нормализация габитуации, снижение энергопотребности, нормализация таламокортикальной активности и увеличение моноаминергической активности (активация ядер шва).

На основании системного анализа имеющихся данных была выдвинута гипотеза, предполагающая, что первичные изменения нейронального метаболического го-

меостаза могут приводить к повышению возбудимости и далее к увеличению энергетических потребностей нейрона (на фоне первичного энергодефицита), что еще более усиливает метаболические изменения (выделение возбуждающих нейротрансмиттеров, активация NMDA-рецепторов, ионные изменения) и, возможно, приводит к развитию корковой распространяющейся депрессии и активации тригеминоvascularной системы.

В заключение следует отметить, что большинство клинико-психологических, нейрохимических, электрофизиологических и нейровизуализационных исследований подтверждают концепцию центральной нейрональной ги-

первозбудимости и рассматривает ее как нейробиологическую основу развития и течения мигрени.

В то же время остаются не полностью изученными механизмы формирования и проявления корковой гипервозбудимости. Необходимо уточнение отдельных звеньев в последовательности событий от предрасположенности к развитию заболевания, а также выявление механизмов запуска мигренозной атаки. Изучение взаимосвязи между механизмами восприятия неболевых сигналов (световой раздражитель) и инициацией болевой фазы приступа может являться ключом к пониманию патофизиологии мигрени.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Амелин Ф.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. В кн.: Мигрень: патогенез, клиника, лечение. Нейрофизиологические механизмы формирования мигрени. — СПб., 2001. — С.23—49.
2. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Филатова Е.Г. Роль фармакологических нагрузок в изучении кортикальной возбудимости у больных мигренью//Неврол. вестн. — 2007.—№1.— С.49—53.
3. Вейн А.М., Данилов А.Б., Вознесенская Т.Г., Левин Я.И. Мигрень: динамика психофизиологического паттерна//Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2000.—№12.—С.13—20.
4. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний//Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999.—Т.99, вып.12.—С.44—46.
5. Вершинина С.В., Вейн А.М., Колосова О.А., Вознесенская Т.Г. Условно-негативная волна при мигрени//Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996.—№3.—С.125—128.
6. Дизрегуляторная патология/Под ред. акад. РАМН Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002.—632 с.
7. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004.—144 с.
8. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
9. Осипова В.В., Левин Я.И. Мигрень в цикле «сон—бодрствование»//Журн. неврол. и психиатр. — 2006.— Т.106, №5.— С.9—15.
10. Табеева Г.Р. Патофизиология мигрени (лекция)//Боль. — 2007.— №4 (17).— С.2—8.
11. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. — М.: П-ВРАЧ, 2000.—150 с.
12. Adjajian P., Holliday I.E., Barnes G.R. et al. Induced visual illusions and gamma oscillations in human primary visual cortex//Eur. J. Neurosci. — 2004.—Vol.20.— P.587—92.
13. Afra J., Mascia A., Gerard P. et al. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices//Ann. Neurol. — 1998.—Vol.44.—P.209—15.
14. Afra J., Proietti Cecchini A., Sandor P.S., Schoenen J. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks//Clin. Neurophysiol. — 2000.— Vol.111.—P.1124—1129.
15. Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. Mechanically-induced cortical spreading depression associated regional cerebral blood flow changes are blocked by Na⁺ ion channel blockade//Brain Res. — 2008.—Vol.1229.— P.27—36.
16. Ambrosini A., Rossi P., De Pasqua V. et al. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine//Brain. — 2003.— Vol.126.—P.2009—2015.
17. Ambrosini A., de Noordhout A.M., Sandor P.S., Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations//Cephalalgia. — 2003.— Vol.23(Suppl. 1).—P.13—31.
18. Annovazzi P., Colombo B., Bernasconi L. et al. Cortical function abnormalities in migraine: neurophysiological and neuropsychological evidence from reaction times and event-related potentials to the Stroop test//Neurol. Sci. — 2004.—Vol.25(Suppl. 3):S285—S287.
19. Antal A., Temme J., Nitsche M.A. et al. Altered motion perception in migraineurs: evidence for interictal cortical hyperexcitability//Cephalalgia. — 2005.—Vol.25.— P.788—94.
20. Aurora S.K., Ahmad B.K., Welch K.M. et al. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine//Neurology. — 1998.—Vol.50.— P.1111—1114.
21. Aurora S.K., Barrodale P., Chronicle E.P., Mulleners W.M. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness//Headache. — 2005.—Vol.45.— P.546—52.
22. Aurora S.K., Cao Y., Bowyer S.M., Welch K.M. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence//Headache. — 1999.—Jul—Aug.— Vol.39(7).—P.469—76.
23. Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine//Cephalalgia. — 2007.—Vol.27.—P.1442—1453.
24. Barkley G.L., Tepley N., Nagel-Leiby S. et al. Magnetoencephalographic studies of migraine//Headache. — 1990.—Vol.30.— P.428—434.
25. Bohotin V., Fumal A., Vandenhede M. et al. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil//Cephalalgia. — 2003.— Vol.23.—P.264—70.
26. Bohotin V., Fumal A., Vandenhede M. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine//Brain. — 2002.—Vol.125.— P.912—922.
27. Boska M.D., Welch K.M., Barker P.B. et al. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes//Neurology. — 2002.— Vol.58.—P.1227—1233.
28. Bowyer S.M., Moran J.E., Tepley N., Mitsias P.D. Cortical hyperexcitability in a migraine patient before and after sodium valproate treatment. J. Clin. Neurophysiol. — 2005.—Vol.22.—P.65—67.
29. Bramanti P., Grugno R., Vitetta A. et al. Migraine with and without aura: electrophysiological and functional neuroimaging evidence//Funct. Neurol. — 2005.— Vol.20.—P.29—32.
30. Bruni O., Russo P.M., Violani C., Guidetti V. Sleep and migraine: an actigraphic study//Cephalalgia. — 2004.— Vol.24.—P.134—139.
31. Bouloche N., Denuelle M., Payoux P. et al. Photophobia in migraine: a PET study of visual cortex hyperexcitability and its modulation by pain//Cephalalgia. — 2009.— Vol.29.—S1.—P.1—2.
32. Charles A., Brennan K.C. Cortical spreading depression — new insights and persistent questions//Cephalalgia. — 2009.— Vol.29.—P.1115—1124.
33. Chronicle E.P., Pearson A.J., Mulleners W.M. Objective assessment of

- cortical excitability in migraine with and without aura//Cephalalgia. — 2006.— Vol.26.—P.801—808.
34. Chung S., Li X., Nelson S.B. Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo//Neuron. — 2002.— Vol.34.—P.437—446.
35. Coppola G., Ambrosini A., Di Clemente L. et al. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia?//Cephalalgia. — 2007.—Vol.27.—P.1323—1330.
36. Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyper-responsive in migraine?//Cephalalgia. — 2007.—Vol.27.—P.1429—1439.
37. Coppola G., Vandenheede M., Di Clemente L. et al. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks//Brain. — 2005.—Vol.128.—P.98—103.
38. De Fusco M., Marconi R., Silvestri L. et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺-pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2//Nat. Genet. — 2003.—Vol.33.—P.192—196.
39. De Tommaso M., Libro G., Guido M. et al. Habituation of single CO₂ laser-evoked responses during interictal phase of migraine//J. Headache Pain. — 2005.— Vol.6.—P.195—198.
40. De Tommaso M., Marinazzo D., Nitti L. et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine//Clin. Neurophysiol. — 2007.— Vol.118.—P.2297—2304.
41. Della Marca G., Vollono C., Rubino M. et al. Dysfunction of arousal systems in sleep-related migraine without aura//Cephalalgia. — 2006.—Vol.26.—P.857—864.
42. Dexter J.D., Weitzman E.D. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns//Neurology. — 1970.— Vol.20.—P.513—518.
43. Dexter J.D. The relationship between stage III + IV + REM sleep and arousals with migraine//Headache. — 1979.— Vol.19.—P.364—369.
44. Evers S., Bauer B., Grotemeyer K.H. et al. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence//J. Child. Neurol. — 1998.—Vol.13.—P.322—326.
45. Evers S., Bauer B., Suhr B. et al. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials//Neurology. — 1997.—Vol.48.—P.108—113.
46. Evers S., Quibeldey F., Grotemeyer K.H. et al. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval//Cephalalgia. — 1999.— Vol.19.—P.485—491.
47. Fumal A., Laureys S., Di Clemente L. et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine//Brain. — 2006.— Vol.129.—P.543—550.
48. Gardner K. Genetics of Migraine: An Update//Headache. — 2006.— Vol.46.(Suppl. 1).—S19—S24.
49. Göder R., Fritzer G., Kapsokalyvas A. et al. Polysomnographic findings in nights preceding a migraine attack//Cephalalgia. — 2001.—Vol.21.—P.31—37.
50. Gronseth G.S., Greenberg M.K. The utility of the electroencephalogram in the evaluation of patients presenting with headache: a review of the literature//Neurology. — 1995.—Vol.45.—P.1263—1267.
51. Gunaydin S., Soysal A., Atay T., Arpacı N. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients//Can. J. Neurol. Sci. — 2006.—Vol.33.—P.63—67.
52. Haan J., Kors E.E., Vanmolokot K.R. et al. Migraine genetics: an update//Curr. Pain. Headache Rep. — 2005.—Vol.9.—P.213—220.
53. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4//Cell. — 1996.—Vol.87.—P.543—552.
54. Huang J., Cooper T.G., Satana B. et al. Visual distortion provoked by a stimulus in migraine associated with hyperneuronal activity//Headache. — 2003.— Vol.43.—P.664—671.
55. Huang J., DeLano M., Cao Y. Visual cortical inhibitory function in migraine is not generally impaired: evidence from a combined psychophysical test with an fMRI study//Cephalalgia. — 2006.—Vol.26.—P.554—560.
56. Jen J.C., Wan J., Palos T.P. et al. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures//Neurology. — 2005.—Vol.65.—P.529—534.
57. Kandel E.R. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER Schwartz JH Jessell T.M. (ed). Principles of neural science. — 3rd ed. New York: Elsevier, 1992.—P.1009—1031.
58. Keil A., Stolarova M., Moratti S., Ray W.J. Adaptation in human visual cortex as a mechanism for rapid discrimination of aversive stimuli//Neuroimage. — 2007.— Vol.36.—P.472—479.
59. Kowacs P.A., Piovesan E.J., Werneck L.C. et al. Influence of intense light stimulation on trigeminal and cervical pain perception thresholds//Cephalalgia. — 2001.—Vol.21.—P.184—188.
60. Kramer U., Nevo Y., Harel S. Electroencephalography in the evaluation of headache patients: a review//Isr. J. Med. Sci. — 1997.—Vol.33.—P.816—820.
61. Kropp P., Gerber W.D. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack//Cephalalgia. — 1995.—Vol.15.—P.123—128.
62. Kropp P., Gerber W.D. Contingent negative variation — findings and perspectives in migraine//Cephalalgia. — 1993.—Vol.13.—P.33—36.
63. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine//Cephalalgia. — 2001.— Vol.21(7).—P.757—760.
64. Leao A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex//J. Neurophysiol. — 1944.—Vol.7.—P.359—390.
65. Llinas R., Ribary U., Jeanmonod D. et al. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999.—Vol.96.—P.15222—15227.
66. Lo Y.L., Lum S.Y., Fook-Chong S. et al. Clinical correlates of phosphene perception in migraine without aura: an Asian study//J. Neurol. Sci. doi:10.1016/j.jns.2007.07.026.
67. Magis D., Allena M., Coppola G. et al. Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials//Cephalalgia. — 2007.—Oct.— Vol.27(10).—P.1142—1149.
68. Magis D., Joiris T., Di Clemente L. et al. Interictal cognition in migraineurs: a study correlating psychometric and neurophysiological tests//Cephalalgia. — 2007.— Vol.27.—P.714, E080.
69. Main A., Dowson A., Gross M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks//Headache. — 1997.—Vol.37.—P.492—495.
70. Marconi R., De Fusco M., Aridon P. et al. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23//Ann. Neurol. — 2003.—Vol.53.—P.376—381.
71. Marcus D.A., Soso M.J. Migraine and stripe-induced visual discomfort//Arch. Neurol. — 1989.—Vol.46.—P.1129—1132.
72. Mazzucchi A., Sinforiani E., Zinelli P. et al. Interhemispheric attentional functioning in classic migraine subjects during paroxysmal and interparoxysmal phases//Headache. — 1988.—Vol.28.—P.488—493.
73. McColl S.L., Wilkinson F. Visual contrast gain control in migraine: measures of visual cortical excitability and inhibition//Cephalalgia. — 2000.—Vol.20.—P.74—78.
74. Montagna P. The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model//J. Headache Pain. — 2008.— Vol.9.—P.57—69.
75. Moscowitz M.A. Pathophysiology of headache — past and present//Headache. — 2007.—Vol.47(Suppl.1).—P.58—63.
76. Moskowitz M.A., Nozaki K., Kraig R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like

- immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms//*J. Neurosci.* — 1993.—Vol.13(3).—P.1167—1177.
77. Mulder E.J., Linssen W.H., de Geus E.I. Reduced sensory anticipation in migraine//*Psychophysiology.* — 2002.—Vol.39.—P.166—174.
78. Mulder E.J., Linssen W.H., Passchier J., et al. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia.* — 1999.—Vol.19.—P.557—565.
79. Mulleners W.M., Chronicle E.P., Palmer J.E. et al. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex//*Neurology.* — 2001.—Vol.56.—P.178—183.
80. Mulleners W.M., Chronicle E.P., Palmer J.E. et al. Visual cortex excitability in migraine with and without aura//*Headache.* — 2001.—Vol.41.—P.565—572.
81. Mulleners W.M., Chronicle E.P., Vredevelde J.W., Koehler P.J. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS//*Eur. J. Neurol.* — 2002.—Vol.9.—P.35—40.
82. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al. Hoffman SMG et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4//*Cell.* — 1996.—Vol.87.—P.543—552.
83. Ozkul Y., Uckardes A. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine//*Eur. J. Neurol.* — 2002.—Vol.9.—P.227—232.
84. Palmer J.E., Chronicle E.P. Cognitive processing in migraine: a failure to find facilitation in patients with aura//*Cephalalgia.* — 1998.—Vol.18.P.125—132.
85. Pichiecchio A., Bastianello S., Ghiotto N. et al. An fMRI time and space spread post-analysis of the visual cortex in migraine with aura: preliminary results//*Cephalalgia.* — 2007.—Vol.27.—P.621, B074.
86. Rogawski M.A. Common pathophysiological mechanisms in migraine and epilepsy//*Arch. Neurol.* — 2008.—Jun.—Vol.65(6).—P.709—714.
87. Russell M.B. Genetics in primary headaches//*J. Headache Pain.* — 2007.—Vol.8.—P.190—195.
88. Sand T. EEG in migraine: a review of the literature//*Func. Neurol.* — 1991.—Vol.6.—P.7—22.
89. Sandor P.S. Migraine excitability//*Cephalalgia.* — 2007.—Vol.27.—P.1440—1441.
90. Sandor P.S., Afra J., Proietti—Cecchini A. et al. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine//*Neuroreport.* — 1999.—Vol.10.—P.1235—1238.
91. Sandor P.S., Dydak U., Schoenen J. et al. MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura//*Cephalalgia.* — 2005.—Vol.25.—P.507—518.
92. Schoenen J., Wang W., Albert A., Delwaide P.J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks//*Eur. J. Neurol.* — 1995.—Vol.2.—P.115—122.
93. Schoenen J. Beta blockers and the central nervous system//*Cephalalgia.* — 1986.—Vol.6(Suppl.5).—P.47—54.
94. Schoenen J. Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation?//*Biomed. Pharmacother.* — 1996.—Vol.50.—P.71—78.
95. Shepherd A.J. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation?//*Brain.* — 2001.—Vol.124.—P.2310—2318.
96. Shepherd A.J. Visual contrast processing in migraine//*Cephalalgia.* — 2000.—Vol.20.—P.865—880.
97. Siniatchkin M., Andrasik F., Kropp P. et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study//*Cephalalgia.* — 2007.—Vol.27.—P.1024—1032.
98. Siniatchkin M., Gerber W.D., Kropp P. et al. Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity?//*Cephalalgia.* — 2000.—Vol.20.—P.20—29.
99. Smith J.M., Bradley D.P., James M.F., Huang C.L. Physiological studies of cortical spreading depression//*Biol. Rev.* — 2006.—Vol.81.—P.457—481.
100. Thomaides T., Tagaris G., Karageorgiou C. EEG and topographic frequency analysis in migraine attack before and after sumatriptan infusion//*Headache.* — 1996.—Vol.36.—P.111—114.
101. Thompson R.F., Spencer W.A. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behaviour//*Psycholog. Rev.* — 1966.—Vol.73.—P.16—43.
102. Valeriani M., de Tommaso M., Restuccia D. et al. Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study//*Pain.* — 2003.—Vol.105.—P.57—64.
103. Vincent M., Pedra E., Mourao—Miranda J. et al. Enhanced interictal responsiveness of the migrainous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study//*Cephalalgia.* — 2003.—Vol.23.—P.860—868.
104. Wang W., Schoenen J., Timsit—Berthier M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the «oddball» paradigm//*Neurophysiol. Clin.* — 1995.—Vol.25.—P.3—11.
105. Wang W., Timsit—Berthier M., Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission?//*Neurology.* — 1996.—Vol.46.—P.1404—1409.
106. Welch K.M., Ramadan N.M. Mitochondria, magnesium and migraine//*J. Neurol. Sci.* — 1995.—Vol.134.—P.9—14.
107. Welch K.M., D'Andrea G., Tepley N. et al. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability//*Neurol. Clin.* — 1990.—Vol.8.—P.817—828.
108. Welch K.M. Brain Hyperexcitability: The Basis for Antiepileptic Drugs in Migraine Prevention//*Headache.* — 2005.—Vol.45(Suppl.1).—S25—S32.
109. Wilkins A.J., Binnie C.D., Darby C.E. Visually induced seizures//*Program. Neurobiol.* — 1980.—Vol.15.—P.85—117.
110. Wilkins A.J., Patel R., Adjajian P., Evans B.J. Tinted spectacles and visually sensitive migraine//*Cephalalgia.* — 2002.—Vol.22.—P.711—719.
111. Woestenburg J.C., Kramer C.J., Orlebeke J.F., Passchier J. Brain potential differences related to spatial attention in migraineurs with and without aura symptoms support supposed differences in activation//*Headache.* — 1993.—Vol.33.—P.413—416.
112. Woodhouse A., Drummond P.D. Mechanisms of increased sensitivity to noise and light in migraine headache//*Cephalalgia.* — 1993.—Vol.13.—P.417—421.
113. Wray S.H., Mijovic—Prelec D., Kosslyn S.M. Visual processing in migraineurs//*Brain.* — 1995.—Vol.118.—P.25—35.

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПЕРЕСТРОЕК ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С РАЗВИВШИМСЯ И НЕРАЗВИВШИМСЯ НЕВРОПАТИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ДОФАМИН-ЗАВИСИМОГО ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ

Н.Б. Панкова, Н.А. Крупина, В.Н. Графова, В.С. Смирнова, И.Н. Орлова, Н.Н. Хлебникова,
В.И. Родина, М.Л. Кукушкин, Г.Н. Крыжановский

Учреждение РАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Проведено исследование динамики электрографических проявлений депрессивно-болевого синдрома, вызываемого путем перерезки седалищного нерва у крыс со сформированным МФТП-индуцированным дофамин-зависимым депрессивным состоянием. Показано, что характер спектральных перестроек электрической активности мозга отличается у депрессивных крыс с развившимся и неразвившимся болевым синдромом. Кроме того, животные, у которых развилась и не развилась за время эксперимента аутоотомия, по-разному реагируют на изменение дофамин-синтезирующей функции их головного мозга.

Ключевые слова: деафферентация, аутоотомия, депрессивный синдром, МФТП, электрическая активность головного мозга.
Контакты: Наталья Александровна Крупина krupina-na@yandex.ru

Features of spectral rearrangements of electrical activity in brain structures of rats with and without neurogenic pain syndrom with underlying dopamine-dependent depressive state

N.B. Pankova, N.A. Krupina, V.N. Grafova, V.S. Smirnova, I.N. Orlova,
N.N. Khlebnikova, V.I. Rodina, M.L. Kukushkin, G.N. Kryzhanovsky

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The dynamics of electrographic manifestation of depression-pain syndrome induced by the section of the sciatic nerve in rats with MPTP-induced dopamine-dependent depressive syndrome was studied. The character of spectral changes of brain electrical activity in depressed rats with a developed pain syndrome differed from the one in rats without a developed pain syndrome. Besides, the animals, which developed autotomy during the experiment, reacted to the alterations of dopamine-synthesizing function of the brain in a different way in comparison with the animals, which did not develop such autotomy.

Key words: deafferentation, autotomy, depressive syndrome, MPTP, brain electrical activity, rats.
Contact: Krupina_krupina-na@yandex.ru

Проведенные ранее исследования депрессивно-болевого синдрома, развивающегося при формировании вызванного дефицитом дофамина депрессивного состояния в ранние сроки после деафферентации задней конечности, показали, что изменения структуры дневного сна [6] и спектральные перестройки электрической активности структур головного мозга [9] свидетельствуют о формировании иного типа функционального состояния структур лимбической системы и каудато-путаменального комплекса по сравнению с депрессивным состоянием и болевым синдромом, моделируемыми по отдельности. Было высказано предположение [9], что развитие нового патологического состояния обусловлено формированием новой патологической интеграции в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности и участвующих в формировании депрессивного синдрома.

Ранее в поведенческих экспериментах было установлено, что последовательность возникновения поведенческой депрессии и боли играет существенную роль в развитии нового патологического состояния и определении тяжести конечного сочетанного состояния боли и депрессии [1–3]. Показано, что взаимовлияние боли и депрессии существенно более выражено при индукции болевого синдрома на фоне выраженного депрессивного состояния по

сравнению с индукцией депрессивного синдрома в ранние сроки после деафферентации конечности.

Целью настоящей работы было изучение изменений архитектуры дневного сна и спектральных показателей электрической активности структур головного мозга у крыс в динамике развития сочетанного состояния депрессии и боли.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 350–380 г. Вживление внутримозговых электродов выполняли под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг, 80 мг/мл). Монополярные электроды (константановая проволока в заводской изоляции диаметром 0,3 мм) по координатам атласа [12] вживляли в структуры лимбической системы мозга: правый дорсальный гиппокамп (Г), левое прилежащее ядро (ПрЯ), правую фронтальную область неокортекса (ФК) и левый миндалевидный комплекс (М), а также в дорсальный отдел левого каудато-путаменального комплекса (КП). Индифферентный электрод располагали в глубоких структурах рострального отдела мозга справа. Миографические электроды, используемые для верификации стадии REM-сна, вживляли в шейные мышцы. Всех животных после операции содержали в индивидуальных клетках, со свободным доступом к еде и питью.

Связанный с дефицитом дофамина депрессивный синдром индуцировали многократными внутрибрюшинными инъекциями пронеуротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП, синтезирован в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН), вызывающего гибель дофаминергических нейронов в головном мозге. Инъекции МФТП в дозе 20 мг/кг (1 мл/кг) проводили ежедневно в течение 14 дней (группа МФТП, $n=8$). Контролем служили крысы, которым в те же сроки внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (ФР) в таком же объеме (группа ФР, $n=8$).

Развитие невропатического болевого синдрома (НБС) вызывали перерезкой левого седалищного нерва. Операцию проводили всем животным после 12-й инъекции ФР или МФТП под эфирным наркозом. Выраженность НБС у крыс оценивали ежедневно в баллах по показателям аутономии (поражение когтей, фаланг и стоп оперированной конечности) [5].

ЭЭГ-тестирование дневного сна и спектральных показателей электрической активности (ЭА) структур головного мозга проводили на 16-канальном электроэнцефалографе «Nihon Kohden 4314F»: через 5—7 дней после вживления внутримозговых электродов, до начала внутрибрюшинных инъекций ФР или МФТП; после 6-й и 12-й инъекций ФР или МФТП; через 2 дня после перерезки седалищного нерва (после окончания серии внутрибрюшинных инъекций) и далее еженедельно (всего 7 тестирований). Регистрация сна велась в течение 4 ч в середине дня. Оценку полиграфической записи на бумаге и компьютеризованную обработку спектральных показателей ЭА мозга крыс осуществляли по принятой методике [6—11].

Статистический анализ различий в динамике изменения изученных показателей сна и спектральных показателей ЭА проводили при помощи дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated measures ANOVA) с последующим сравнением средних значений по критерию Тьюки. Межгрупповые различия в показателях аутономии оценивали при помощи непараметрического критерия Манна—Уитни. Множественные сравнения динамики изменения изучаемых показателей проводили по алгоритму динамического дискриминантного анализа. В работе использовали пакет статистических программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Установлено, что выраженность аутономии была максимальной в группе МФТП ($8,50 \pm 0,87$) и статистически значимо превышала как величину показателей у крыс группы ФР ($4,00 \pm 0,71$, $p=0,021$), так и величину показателей у крыс с вживленными электродами при моделировании только одного НБС ($4,50 \pm 2,22$, $p=0,008$), что было показано ранее [7]. Приведенные данные подтверждают, что перерезка седалищного нерва на фоне сформированного депрессивного состояния приводит к развитию депрессивно-болевого синдрома [1]. Формирование качественно иного состояния, чем депрессивный синдром или НБС в отдельности, было показано нами также при другой последовательности событий — формировании депрессивного состояния в ранние сроки после деафферентации как в поведенческих [2], так и в электрофизиологических [6, 9] экспериментах.

Динамика изменений архитектуры дневного сна у крыс с депрессивно-болевым синдромом в данной работе не отличалась от таковой у крыс с экспериментальным дофамин-дефицит-зависимым депрессивным синдромом

[10]. У крыс с сочетанным состоянием депрессии и боли, как и при моделировании депрессивного состояния, отмечено сохранение повышенной доли сна и представленности REM-фазы в общей длительности сна (увеличение количества периодов, их суммарной длительности и доли REM-сна от общей длительности сна) на срок не менее 2 нед после отмены инъекций МФТП (во всех случаях попарного сравнения величины изменения каждого из показателей в разных моделях $F_{(2,23)} < 3,01$, $p > 0,05$).

В динамике перестроек спектральных показателей ЭА структур мозга выявлено следующее.

На ранних стадиях отмены инъекций препаратов (до 2 нед), совпадающих с начальными этапами развития НБС (вне зависимости от наличия аутономии) у крыс группы ФР выявлено возрастание относительной мощности альфа-диапазона ЭА КП ($F_{(2,16)}=3,69$) и ФК ($F_{(2,16)}=5,20$) и снижение относительной мощности бета2-диапазона ЭА М ($F_{(2,16)}=4,03$). Во всех случаях разница была статистически значимой ($p < 0,05$), что не отличалось от описанных ранее изменений спектральных показателей ЭА после многократных внутрибрюшинных инъекций [10].

В группе МФТП на ранних стадиях отмены инъекций, соответствующих начальным стадиям развития деафферентационного болевого синдрома, по сравнению с тестированием до деафферентации, после 12-й инъекции МФТП, что соответствовало сроку максимальной выраженности депрессивного состояния, во всех изученных структурах мозга (КП, ФК, Г, ПрЯ, М) вместо усиления спектральной мощности ЭА дельта- и тета-диапазонов частот при снижении относительной спектральной мощности бета2-диапазона, как это было выявлено ранее в динамике развития депрессивного состояния [10], отмечено возрастание относительной мощности бета-диапазонов (статистически значимое в КП, ФК и ПрЯ, во всех случаях $F_{(2,16)} > 4,12$, $p < 0,05$) и снижение относительной мощности тета2-диапазона ЭА (статистически значимое в КП и ФК, в обоих случаях $F_{(2,16)} > 3,81$, $p < 0,05$). Согласно нашим более ранним результатам, снижение относительной мощности тета2-диапазона ЭА Г и КП характерно для стадии, предшествующей манифестации аутономии в динамике развития НБС [8]. Возрастание относительной мощности бета-диапазонов ЭА описано только в группе контрольных животных на изучаемых сроках после операции по вживлению внутримозговых электродов [11] и может рассматриваться в качестве неспецифического показателя.

На поздних сроках отмены инъекций препаратов (до 4 нед), совпадающих со сроками максимальной выраженности НБС [7], только у крыс группы МФТП в КП, ФК и ПрЯ отмечено возрастание относительной мощности дельта1-диапазона ЭА (во всех случаях $F_{(2,16)} > 3,74$, $p < 0,05$). Остальные показатели, по сравнению с тестированием на стадии выраженного депрессивного состояния до деафферентации (после 12-й инъекции МФТП), не изменялись. Усиление медленноволновой дельта-активности описано на указанных сроках тестирования в динамике как депрессивного, так и болевого синдромов, однако в обоих случаях эти изменения сопровождались характерными перестройками в других диапазонах спектра ЭА различных структур головного мозга подопытных животных, не выявленными в данном исследовании.

Множественные сравнения по алгоритму динамического дискриминантного анализа динамики спектральных показателей ЭА структур головного мозга при моделировании разных синдромов (депрессивного [10], болевого [7]

и депрессивно-болевого, вызываемого путем индукции НБС на фоне выраженного депрессивного состояния) подтвердили, что у крыс с депрессивным синдромом под влиянием последующей деафферентации изменяется характер спектральных перестроек ЭА в Г ($\lambda_w=0,271$, $F_{(28,120)}=1,902$, $p=0,043$) и ФК ($\lambda_w=0,211$, $F_{(28,120)}=2,376$, $p=0,018$). В остальных структурах спектральные перестройки ЭА при моделировании депрессивно-болевого

синдрома не отличались от таковых в условиях моделирования депрессивного состояния. Характер спектральных перестроек ЭА в структурах мозга крыс с НБС не изменялся в случае его развития на фоне депрессивного состояния (группа МФТП), однако сама процедура многократных внутрибрюшинных инъекций (группа ФР) модифицировала паттерн изменения спектральных показателей ЭА М ($\lambda_w=0,259$, $F_{(21,109)}=1,618$, $p=0,034$).

Рис. 1.

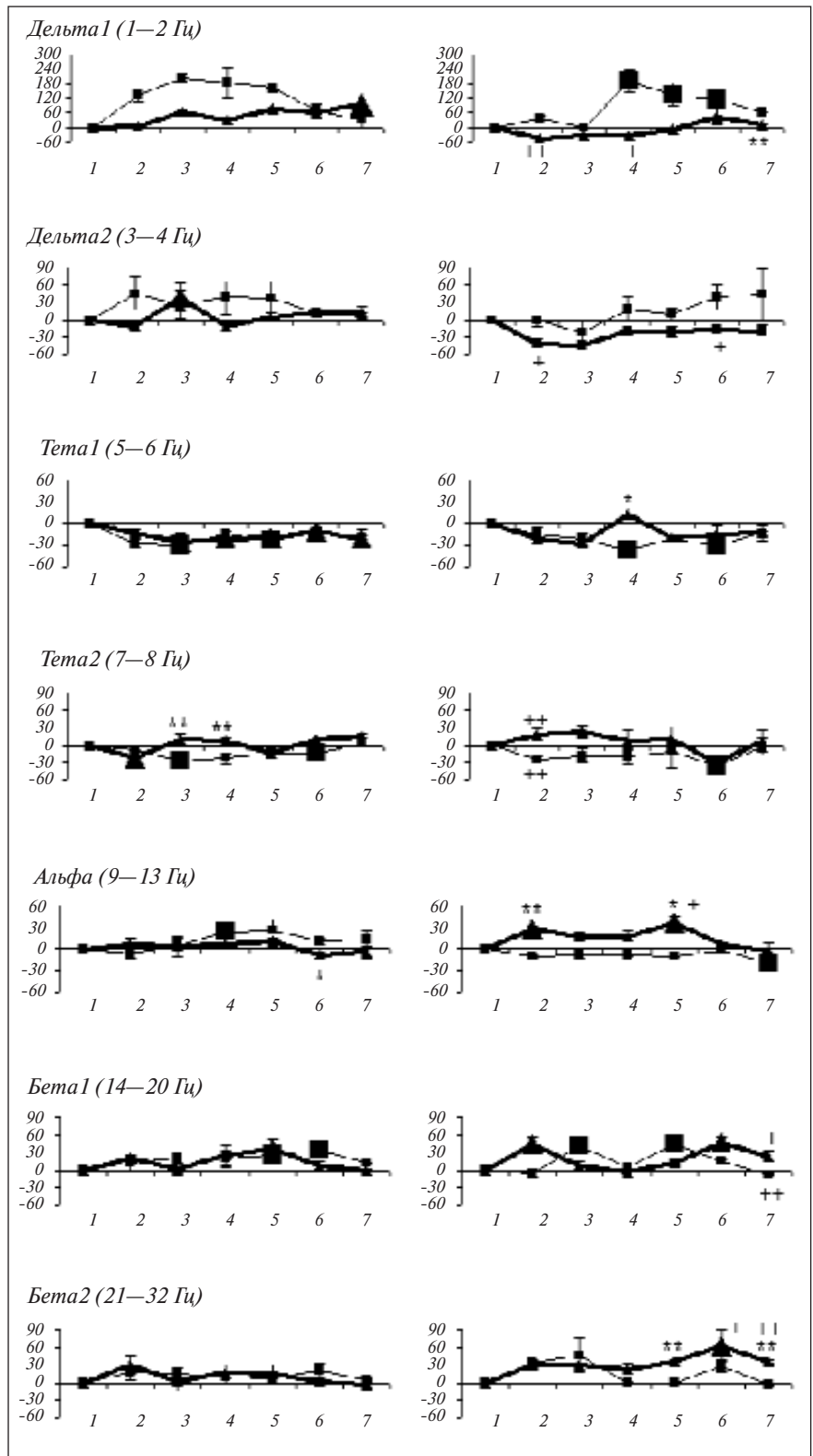
Динамика изменения относительной спектральной мощности отдельных диапазонов ЭА (обозначены над графиками) каудато-путаменального комплекса в процентах к фоновому (1) тестированию. На оси абсцисс цифрами обозначены номера тестирований (1 — через 5–7 дней после операции по вживлению внутримозговых электродов, до инъекций препаратов; 2 — после 6 внутрибрюшинных инъекций; 3 — после 12 внутрибрюшинных инъекций и через 2 дня после деафферентации; 4 — через 8–9 дней после деафферентации; 5 — через 2 нед после деафферентации; 6 — через 3 нед после деафферентации; 7 — через 4 нед после деафферентации).

Левые графики — животные с аутономией, правые графики — животные без аутономии. Тонкой линией обозначены животные группы ФР ($n = 4$ с аутономией и $n = 4$ без аутономии), жирной линией — группы МФТП ($n = 4$ с аутономией и $n = 4$ без аутономии).

Увеличенные маркеры на всех линиях обозначают достоверное изменение показателя относительно фонового (1) тестирования ($p < 0,05$).

Статистическая значимость отличий от группы ФР на соответствующем сроке обследования:
* — $p < 0,07$, ** — $p < 0,05$.

Статистическая значимость отличий от одноименной группы с аутономией на соответствующем сроке обследования:
+ — $p < 0,07$, ++ — $p < 0,05$



Анализ полученных результатов с разделением животных по признаку наличия или отсутствия аутономии позволил выявить разную динамику изменения спектральных показателей ЭА структур мозга у крыс с собственно депрессивно-болевым синдромом (группа МФТП).

У животных с наличием аутономии (рис. 1—3, левые графики) в период развития сочетанного состояния боли и депрессии не выявлено характерного для последствий де-

афферентации возрастания во всех структурах мозга относительной мощности альфа-активности при снижении относительной мощности бета2-активности и характерного для депрессивного состояния увеличения (также во всех структурах мозга) мощности тета-диапазонов наряду со снижением мощности быстрословных диапазонов частот.

У животных, у которых не развилась аутономия после деафферентации на фоне депрессивного состояния (см. рис.

1—3, правые графики), на сроках тестирования 2—4 нед после деафферентации отмечено возрастание мощности бета2-активности в КП (см. рис. 1, точка 6) и ФК (см. рис. 2, точки 5, 6 и 7), тогда как у крыс при экспериментальном депрессивном состоянии и у крыс без развития болевого синдрома после деафферентации, напротив, наблюдали снижение данного показателя. В Г через 1—2 нед после перерезки седалищного нерва (см. рис. 3, точка 5) отмечалось снижение относительной мощности медленноволновой дельта2-активности, тогда как при депрессивном синдроме [10] и в динамике развития НБС [8], напротив, было отмечено возрастание мощности ЭА данного диапазона частот. В последующие сроки тестирования выявлено возрастание данного показателя у животных с депрессивно-болевым синдромом.

Кроме того, оказалось, что животные с развившейся и не развившейся за время эксперимента аутономией, различались по характеру спектральных перестроек ЭА в период многократных инъекций как МФТП, так и ФР. У животных с развившейся в последующем аутономией во время хронического введения препаратов отмечено снижение в КП относительной мощности тета2-диапазона: к концу 2-й недели в группе ФР (см. рис. 1, левые графики, точка 3), у животных группы МФТП — уже к концу 1-й недели (см. рис. 1, левые графики, точка 2). У крыс без развившейся за время эксперимента аутономии значимых изменений анализируемого показателя не выявлено, однако показано возрастание относительной мощности альфа-диапазона ЭА данной структуры у крыс группы МФТП за 1-ю неделю инъекций, характерное для депрессивного состояния (см. рис. 1, правые графики, точка 2). Во ФК снижение относительной мощности тета2-диа-

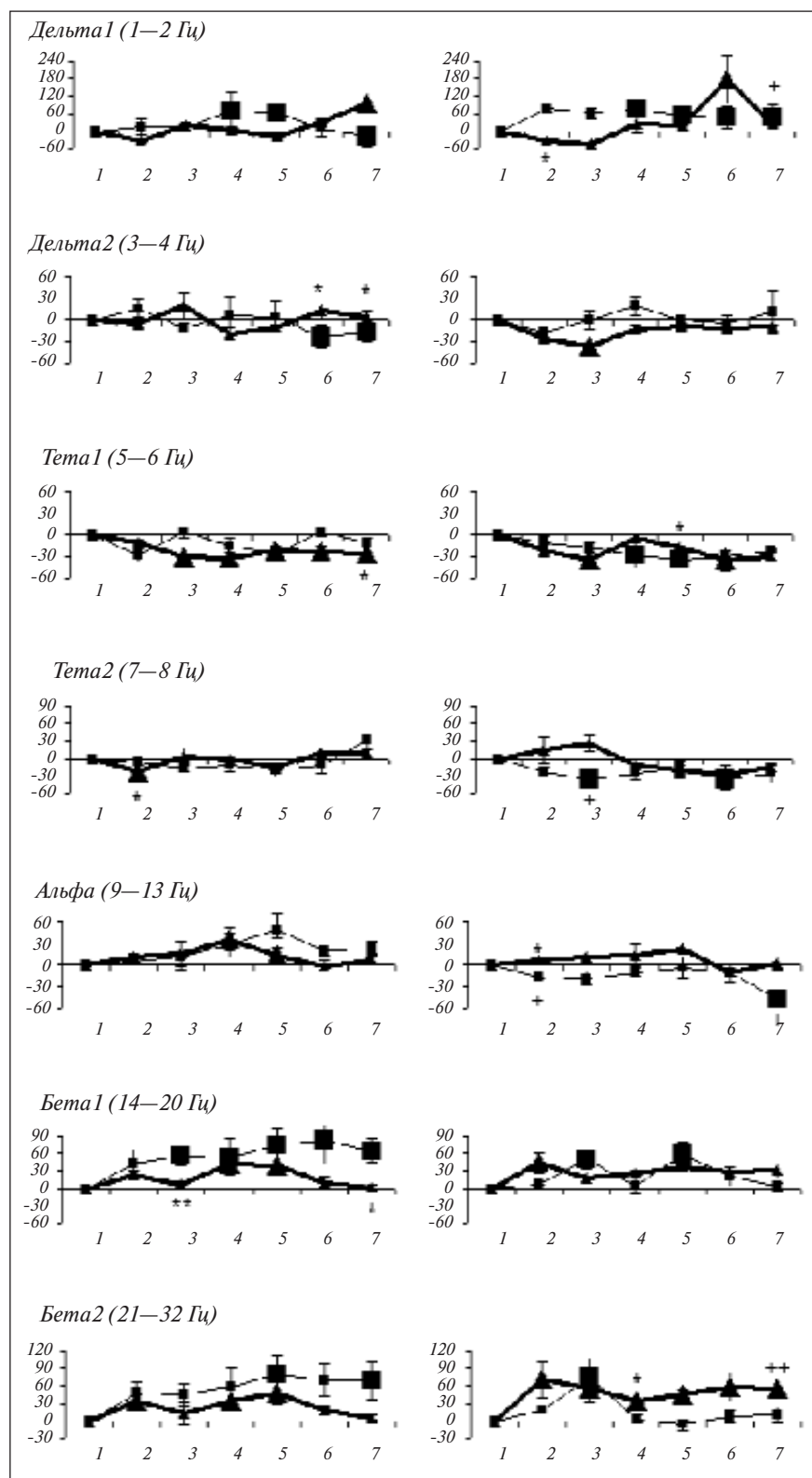


Рис. 2.

Динамика изменения относительной спектральной мощности отдельных диапазонов ЭА фронтальной области неокортекса в процентах к фоновому (1) тестированию

Рис. 3.

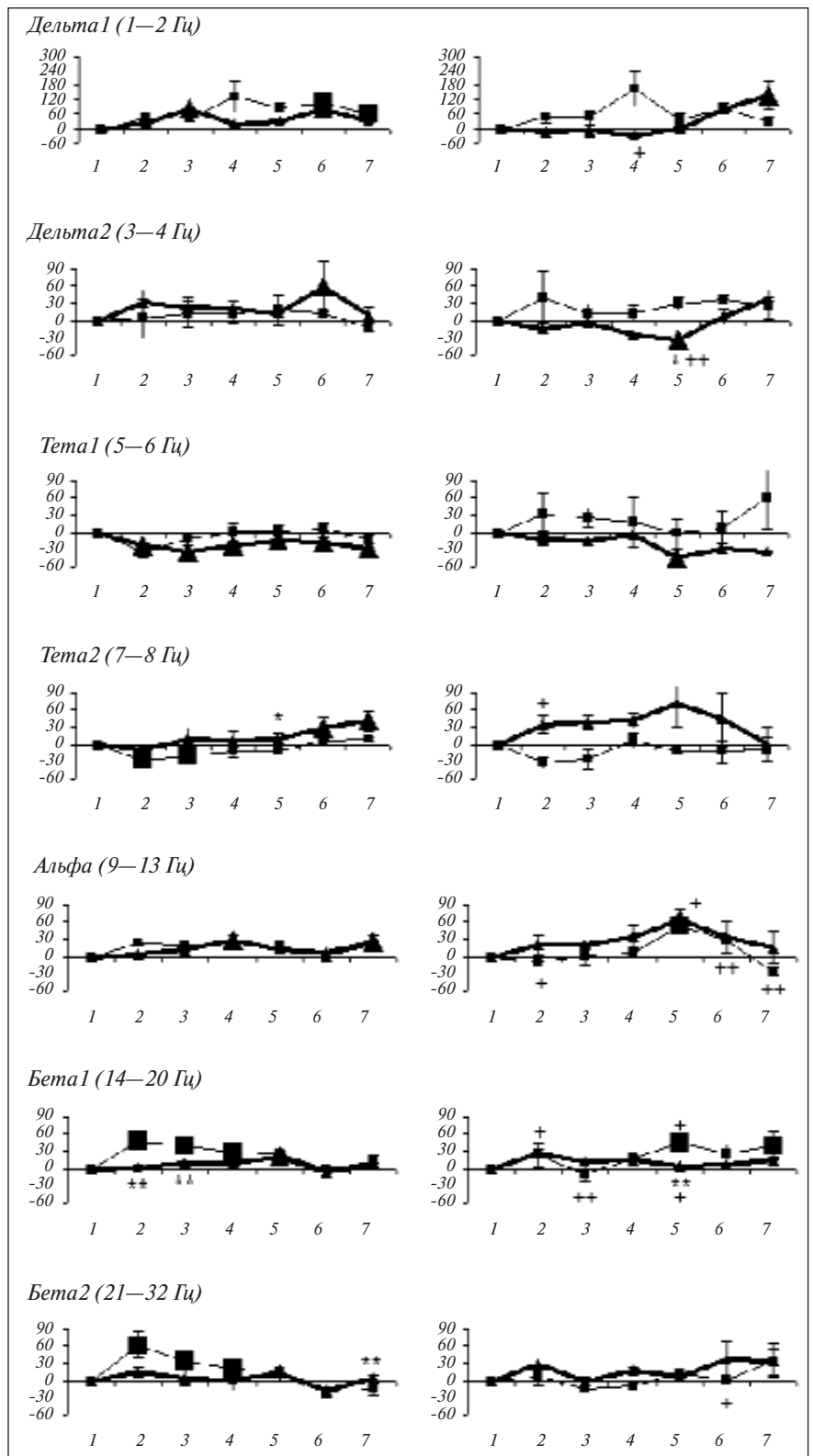
Динамика изменения относительной спектральной мощности отдельных диапазонов ЭА гиппокампа в процентах к фоновому (1) тестированию

пазона ЭА выявлено к концу 1-й недели инъекций МФТП только у животных с развившейся в последующем аутоотомией (см. рис. 2, левые графики, точка 2). В Г возрасте относительной мощности бета1-диапазона ЭА при снижении относительной мощности тета2-активности отмечено только у крыс группы ФР с развившейся в последующем аутоотомией (см. рис. 3, левые графики, точки 2 и 3). В ПрЯ особенностью животных группы МФТП без аутоотомии было возрастание на фоне инъекций относительной мощности бета2-диапазона ЭА ($p=0,046$). В М различий между подгруппами крыс с развившейся и неразвившейся аутоотомией не обнаружено.

Можно предположить, что прогноз развития неврогенного болевого синдрома в указанных экспериментальных условиях будет связан с характером выявленных спектральных перестроек ЭА терминальных полей нигростриатной (КП), мезолимбической (ПрЯ) и мезокортикальной (ФК) дофаминергических систем мозга у крыс.

Следует обратить внимание на то, что при объединении животных как с развившейся в последующем аутоотомией, так и без нее в одну выборку сохраняются различия между группами ФР и МФТП, описанные нами ранее в условиях хронического введения препаратов при моделировании депрессивного состояния [10]: в группе ФР снижение относительной мощности тета2-диапазона выявлено в ЭА всех изученных структур, возрастание относительной мощности быстрословных диапазонов бета1 и бета2 выявлено в КП, ФК, Г и ПрЯ; в группе МФТП снижение относительной мощности тета1-диапазона выявлено в ЭА всех изученных структур головного мозга (во всех случаях $F_{(2,16)} > 3,63$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что патофизиологической основой сочетанного состояния депрессии и боли, возникающего при деафферентации на фоне выраженного депрессивного состояния, может служить формирование новой патологической интеграции, включающей ФК, КП и лимбические структуры мозга. Это состояние качественно отличается от сочетанного состояния боли и депрессии, воз-



никающего при индукции депрессивного синдрома в ранние сроки после деафферентации, как по поведенческим, так и по электрофизиологическим показателям. Вероятно, структуры мозга, образующие патологическую интеграцию, вносят разный вклад в формирование сочетанного состояния боли и депрессии при разной последовательности возникновения патологических синдромов депрессии и неврогенной боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крупина Н.А., Орлова И.Н., Хлебникова Н.Н. и др. Экспериментальный депрессивно-болевого синдром у крыс с исходно различным тревожно-фобическим уровнем: исследование особенностей поведения//Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2002.—Т.133, №6.—С.634—639.
2. Крупина Н.А., Орлова И.Н., Хлебникова Н.Н. и др. Моделирование дофаминдефицитзависимого депрессивного состояния на фоне развития болевого синдрома у крыс//Боль. — 2006.—№4(13).—С.11—17.
3. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Орлова И.Н. и др. Экспериментальная модель сочетанного состояния боли и депрессии у крыс//Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2010.—Т.149, №4.—С.465—470.
4. Крыжановский Г.Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы//В кн.: Дизрегуляторная патология нервной системы: Коллективная монография/Под ред. акад. РАМН Е.И. Гусева, акад. РАМН Г.Н. Крыжановского. — М.: МИА, 2009.—С.19—192.
5. Крыжановский Г.Н., Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. и др. Болевой синдром у крыс после повреждения седалищного нерва//Пат. физиол. и эксперим. тер. — 1991.—№6.—С.8—9.
6. Панкова Н.Б., Крупина Н.А., Графова В.Н. и др. Перестройки структуры дневного сна у крыс в динамике развития депрессивно-болевого синдрома//Боль. — 2008.—№3(20).—С.9—15.
7. Панкова Н.Б., Крупина Н.А., Графова В.Н. и др. Изменение структуры дневного сна и спектральных показателей электрической активности головного мозга при развитии неврогенного болевого синдрома у крыс//Боль. — 2006.—№3(12).—С.16—22.
8. Панкова Н.Б., Крупина Н.А., Графова В.Н. и др. Изменения спектральных показателей электрической активности мозга у крыс с развившимся и неразвившимся болевым синдромом, вызванным перерезкой седалищного нерва//Боль. — 2007.—№2(15).—С.30—35.
9. Панкова Н.Б., Крупина Н.А., Графова В.Н. и др. Спектральные перестройки электрической активности структур головного мозга у крыс в динамике развития депрессивно-болевого синдрома//Боль. — 2008.—№4(21).—С.8—16.
10. Панкова Н.Б., Крупина Н.А., Орлова И.Н. и др. Участие дофаминергических систем мозга в развитии МФТП-индуцированного депрессивного состояния у крыс//Журн. высш. нерв. деят. — 2007.—Т.57, №2.—С.243—254.
11. Панкова Н.Б., Латанов А.В. Пассивный и активный контроль состояния в длительных экспериментах: электрофизиологические данные//Журн. высш. нерв. деят. — 2007.—Т.57, №1.—С.103—114.
12. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in the stereotaxic coordinates. — N.Y.: Acad. Press, 1982.—152 p.

ИЗМЕНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К НЕВРОПАТИЧЕСКОМУ БОЛЕВОМУ СИНДРОМУ У КРЫС ЛИНИИ АВГУСТ ПОД ВЛИЯНИЕМ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

М.Г. Пшеникова, В.С. Смирнова, С.В. Круглов, М.В. Шимкович, И.Ю. Малышев, М.Л. Кукушкин
Учреждение РАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

В исследованиях на крысах линии Август изучали влияние адаптации к гипоксии на развитие невропатического болевого синдрома (НБС) и характер изменения активности системы NO и перекисного окисления липидов в плазме крови. Установлено, что адаптация крыс к гипоксии сопровождается замедлением развития НБС и уменьшением его выраженности. Это сочетается со снижением болевой чувствительности по сравнению с НБС у неадаптированных крыс, увеличением уровня NO по сравнению с контролем; уровень свободно-радикального окисления липидов не отличается от такового в контроле. Предполагается, что замедление развития НБС после предварительной адаптации обусловлено повышением уровня стресс-вызванной при НБС анальгезии и возможной активацией структур антиноцицептивной системы мозга.

Ключевые слова: невропатическая боль, адаптация к гипоксии, стресс-вызванная анальгезия.
Контакты: Михаил Львович Кукушкин painkuk@yandex.ru

Neuropathic pain syndrome in rats of august line and changes in their durability to the syndrome due to adaptation to hypoxia
M.G. Pshennikova, V.S. Smirnova, S.V. Kruglov, M.V. Shimkovich, I.Yu. Malyshev, M.L. Kukushkin
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The rats of August line were studied to identify the role of adaptation to hypoxia in development of neuropathic pain syndrome (NPS) and changes of activity of the NO system and lipid peroxidation in blood plasma. It was revealed that the adaptation of the rats to hypoxia leads to NPS development being slowed down and its less expressed manifestation. In addition to this, pain sensitivity of the adapted rats was lower in comparison with not adapted rats' NPS; the level of NO of the adapted rats was higher than the level of the control group, and the level of the free radical lipid peroxidation did not differ from that of the control group. It is assumed that NPS was developing slower in adapted rats due to increased level of stress-induced analgesia and probable activation of brain antinociceptive structures.

Key words: neuropathic pain, adaptation to hypoxia, stress-induced analgesia.
Contact: Kukushkin_painkuk@yandex.ru

Многочисленными работами доказано, что устойчивость животных к повреждениям, вызванным эмоциональным стрессом, инфарктом миокарда, экспериментальной болезнью Альцгеймера и другими факторами, во многом определяется генетическими особенностями их регуляторных систем. Показано, что у крыс линии Август устойчи-

вость к острому стрессу, инфаркту миокарда, нейродегенеративным повреждениям мозга и другим факторам выше, по сравнению с крысами популяции Вистар, что определяется более высокой у крыс линии Август, чем у крыс популяции Вистар, активностью защитных стресс-лимитирующих регуляторных систем, ограничивающих повреждающий эф-

фект стресс-реакции [7—10]. Ранее нами было показано, что у крыс популяции Вистар, обладающих меньшей устойчивостью к острому стрессу, чем крысы линии Август, НБС после перерезки седалищного нерва развивается раньше, чем у крыс линии Август [13]. Известно также, что предварительная адаптация к неповреждающим воздействиям высотной гипоксии повышает резистентность крыс популяции Вистар к острому стрессорному воздействию [8, 9], инфаркту миокарда [5], ограничивает развитие нейродегенеративных повреждений мозга на модели болезни Альцгеймера [10], однако у крыс линии Август адаптация к гипоксии (АГ), напротив, не вызывает защитного действия и даже стимулирует эффект повреждающих факторов [8—10]. В соответствии с изложенным целью настоящей работы явилось изучение влияния предварительной АГ у крыс линии Август на динамику развития НБС, на болевую чувствительность, а также на активность системы NO и свободно-радикальное окисление в плазме крови, которые, как известно, играют важную роль в защитном эффекте АГ.

Материал и методы исследования

Работа проведена на взрослых крысах-самцах линии Август с исходной массой тела 210 ± 20 г согласно требованиям, предусмотренным Международной ассоциацией по изучению боли при проведении поведенческих исследований на животных. НБС воспроизводили путем перерезки левого седалищного нерва на уровне подколенной ямки под эфирным наркозом по принятой методике [2]. Развитие НБС оценивали по времени появления и интенсивности аутоотомий на оперированной лапе. Интенсивность аутоотомий определяли по условной шкале в баллах [6]: повреждение 1 когтя оценивали в 1 балл, 2, 3, 4 и 5 когтей — соответственно в 2, 3, 4 и 5 баллов. Повреждение фаланги на 1 пальце оценивали в 6 баллов, на 2, 3, 4 и 5 пальцах — соответственно в 7, 8, 9 и 10 баллов. Максимальный показатель 11 баллов присваивали при распространении аутоотомии до плюсневых костей и выше. АГ проводили в гипобарокамере приточно-вытяжного типа в течение 14 дней путем «подъемов на высоту над уровнем моря» со скоростью не более 15 м/с в режиме: 1-й день — «высота» 1000 м, время пребывания на «высоте» — 30 мин; 2-й день — 2000 м, 1 ч; 3-й день — 3000 м, 1 ч 30 мин; 4-й день — 4000 м, 2 ч; 5-й день — 4000 м, 3 ч; 6-й день и до конца адаптации — 4000 м по 4 ч в день. У адаптированных таким образом крыс операцию по созданию НБС проводили через сутки после завершения адаптации. Динамику развития НБС оценивали через 1, 4, 6, 8, 14, 18, 22, 26 и 29 дней после перерезки седалищного нерва. Пороги болевой чувствительности измеряли при помощи теста горячей пластины (hot-plate), определяя латентный период появления реакции облизывания лап (в секундах). Этот показатель оценивали у интактных крыс (контрольная группа), у крыс, прошедших курс АГ перед операцией и затем через 9, 16, 23 и 29 сут после перерезки седалищного нерва. Характер изменения двигательной-исследовательской поведенческой активности изучали в тесте «открытое поле» (ОП). Для определения активности системы NO и свободно-радикального окисления крыс декапитуировали, кровь собирали в пробирку с гепарином на льду, затем центрифугировали для получения плазмы. Активность свободно-радикального окисления оценивали по уровню перекисного окисления липидов, определяемому по содержанию в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). ТБК-реактивные продукты определяли по принятой

методике, учитывая, что основным продуктом ТБК-реакции является комплекс ТБК—малоновый диальдегид (МДА). В соответствии с этим оптическую плотность ТБК-продуктов в плазме крови регистрировали на фотометре КФК-3 при длинах волн 515; 532; 550 нм, концентрацию выражали в мкмоль МДА на 1 л. Активность системы NO оценивали по суммарному содержанию в плазме крови стабильных метаболитов NO нитратов/нитритов [18], которое отражает уровень продукции NO в организме [15]. Для этого плазму крови депротеинизировали путем добавления 1/20 объема 30% $ZnSO_4$, центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин, супернатант помещали в специальные реакторы для восстановления нитратов до нитритов в присутствии 0,5 М NH_4OH (рН 9,0) в качестве буфера (отношение объема плазмы к объему буфера 9:1). После восстановления аликвоту плазмы сливали с равным объемом реактива Грисса, инкубировали 10 мин для развития окраски и измеряли интенсивность окрашивания спектрофотометрически при 540 нм. Концентрацию нитритов определяли по калибровочной кривой (5—50 мкМ $NaNO_2$) и выражали в мкМ. Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

Оценка поведенческих реакций в ОП показала (табл. 1), что через 4 нед после воспроизведения НБС у неадаптированных крыс линии Август (в табл. 1 и последующих таблицах — группа «НБС») показатели тестов в ОП имели тенденцию к снижению, но достоверно не снизились по сравнению с контролем (см. табл. 1), в то время как у крыс популяции Вистар показатели тестов в ОП при НБС достоверно и существенно снижались, что было отмечено нами ранее [11]. Сам курс АГ привел у крыс линии Август к увеличению показателей тестов в ОП по сравнению с контролем: как видно из табл. 1, все показатели ОП увеличились под влиянием АГ примерно в 2 раза. Следует заметить, что у крыс популяции Вистар под влиянием АГ показатели тестов в ОП также увеличивались, но в существенно меньшей степени [12].

НБС, воспроизведенный у предварительно адаптированных крыс линии Август (в табл. 1 и последующих таблицах — «адаптация + НБС»), значительно уменьшил показатели тестов в ОП по отношению к неоперированным крысам с АГ. Однако при этом показатели тестов в ОП у адаптированных крыс с НБС оказались существенно и достоверно выше, чем у неадаптированных крыс с НБС, и были выше, чем в контроле. Так, горизонтальная активность у адаптированных крыс с НБС ($21,50 \pm 2,46$) была выше, чем у неадаптированных крыс с НБС ($9,27 \pm 1,23$), более чем в 2 раза, и при этом также была выше, чем в контроле. Таким образом, АГ сама по себе существенно повышала двигательную активность крыс в ОП и обеспечивала более высокую активность при НБС. В табл. 2 представлены данные, свидетельствующие о том, что предварительная АГ способствует более медленному и менее интенсивному развитию НБС. Так, у неадаптированных крыс аутоотомии конечностей появились уже через 4 дня после перерезки седалищного нерва, а у адаптированных животных клинические проявления НБС наблюдалась только через 8 дней после операции и были минимальными. Как показывает табл. 2, через 22 дня после перерезки седалищного нерва аутоотомии наблюдались только у 30% адаптированных крыс и составляли всего $0,66 \pm 0,35$ балла, а у неадаптированных крыс эти показатели составляли соответственно 66% и $3,83 \pm 0,80$ балла. Таким образом, предварительная

Таблица 1. Влияние адаптации к гипоксии на поведение крыс линии Август в тесте «открытого поля» (ОП) при невропатическом болевом синдроме

Тесты двигательной-исследовательской активности в ОП	контроль (n=12)	НБС (n=12)	Группы крыс	
			адаптация + НБС (n=12) после курса адаптации перед операцией по созданию НБС	НБС у адаптированных крыс
Горизонтальная активность (сумма пересеченных квадратов ОП)	12,91±1,32	9,27±1,23	31,72±2,28*	21,50±2,46*
Число вертикальных стоек с опорой	6,16±0,79	4,45±0,57	11,90±2,20*	8,70±1,15°
Число вертикальных стоек без опоры	1,66±0,62	1,36±0,57	4,45±0,85*	3,50±1,33
Суммарное число вертикальных стоек	8,00±0,62	6,00±1,20	16,36±1,33*	12,20±1,40*
Заглядывания в отверстия в ОП	1,08±0,17	1,00±0,19	3,72±0,94*	2,80±0,81°
Груминг	2,08±0,53	1,18±0,28	3,55±0,38*	3,20±0,50°

Примечание. Здесь и в остальных таблицах : * — отличия от контроля достоверны; * — отличия от показателей у адаптированных крыс до операции НБС достоверны; ° — отличия от показателей у неадаптированных крыс с НБС достоверны. n — число крыс в группе.

Таблица 2. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на динамику развития НБС у крыс линии Август

Число суток после операции по созданию НБС	НБС (n=12)		Группы крыс	
	число крыс в группе с аутономией конечностей, абс. число (%)	величина аутономии, баллы, M±m	число крыс в группе с аутономией конечностей, абс. число (%)	величина аутономии, баллы, M±m
1	0	0	0	0
4	2 (16)	0,25±0,18	0	0
6	2 (16)	0,42±0,26	0	0
8	3 (25)	0,75±0,44	1 (10)	0,33±0,35
14	5 (41)	2,33±0,79	2 (20)	0,58±0,35°
18	6 (50)	2,50±0,79	2 (20)	0,58±0,35°
22	8 (66)	3,83±0,80	3 (30)	0,66±0,35°
26	8 (66)	4,75±0,61	3 (30)	0,92±0,35°
29	8 (66)	4,92±0,70	4 (40)	1,50±0,44°

АГ способствовала существенному замедлению возникновения и развития НБС.

Характер изменения порогов болевой чувствительности представлен в табл. 3, из которой видно, что у адаптированных крыс с НБС через 29 дней после операции перерезки седалищного нерва болевой порог снизился на 26% по сравнению с контролем, а у неадаптированных крыс — на 37%. Таким образом, АГ в определенной степени замедлила повышение болевой чувствительности при развитии НБС у крыс линии Август. Полученные ранее данные [12] показали, что в популяции Вистар, напротив, АГ приводила к более выраженному снижению болевого порога адаптированных крыс, чем у неадаптированных.

Изучение активности системы NO при НБС показало (табл. 4), что НБС существенно не изменил уровень NO у крыс линии Август по сравнению с контролем, хотя выявилась некоторая тенденция к повышению; предварительная АГ не вызывала у крыс с НБС достоверных отличий уровня NO от данных при НБС у неадаптированных крыс (39,82±3,73 мкМ у адаптированных крыс против 34,19±3,16 мкМ у неадаптированных). Сопоставление с данными, полу-

ченными при таких же условиях эксперимента в популяции Вистар [12], показывает, что НБС у неадаптированных крыс Вистар, в отличие от неадаптированных крыс линии Август, вызывал существенное (почти в 2 раза) увеличение уровня NO, а предварительная АГ существенно не влияла на эти данные, т. е. при АГ сохранялся высокий уровень NO, вызванный НБС. Таким образом, у крыс Август, в отличие от крыс Вистар, НБС как будто не влиял на продукцию NO; АГ при этом также не влияла на уровень NO при НБС. Полученные данные и их отличие от данных у крыс популяции Вистар в определенной мере можно объяснить тем, что у крыс линий Август и Вистар при длительном воздействии факторов, наряду с активацией продукции NO, происходят активация депонирования NO и снижение уровня его метаболитов в крови. Показано, что депонирование NO в стенках кровеносных сосудов начинается при любом повышении его концентрации в плазме крови [14]. При этом данный процесс у крыс Август происходит достоверно интенсивнее, чем у крыс Вистар [11]. Это позволяет предположить, что через 4 нед после операции по созданию НБС, т. е. когда мы проводили определение уровня NO, депонирование NO у крыс

Август привело к тому, что увеличение продукции NO при операции, которое наблюдалось у них, как это было доказано при остром стрессе [9], компенсировалось впоследствии увеличенным депонированием и приводило к нормализации уровня NO и концентрации его метаболитов в крови. Однако это — лишь предположение, исходя из имеющихся данных.

Данные табл. 4 показывают далее, что под влиянием НБС у неадаптированных крыс уровень свободно-радикального окисления снижается (концентрация МДА уменьшается в крови на 24% от контроля), а на фоне предварительной АГ этот уровень при НБС не отличается от контроля, т. е. нормализуется. Сопоставление с данными, полученными у крыс Вистар [12], показывает, что у них при НБС уровень свободно-радикального окисления падает, как и у крыс линии Август в данной работе, однако на фоне АГ у крыс популяции Вистар сниженный уровень свободно-радикального окисления при НБС сохраняется и не нормализуется, в отличие от крыс линии Август (см. табл. 4). Снижение уровня свободно-радикального окисления при НБС у крыс популяции Вистар можно объяснить тем, что у них при НБС резко повышается уровень NO, а, как известно, система NO и система свободно-радикального окисления взаимосвязаны, и умеренная активация NO приводит, как правило, к угнетению свободно-радикального окисления. Способность NO ограничивать свободно-радикальное окисление определяется двумя основными факторами: во-первых, NO ограничивает стресс-реакцию за счет того, что он способен подавлять высвобождение катехоламинов из надпочечников [21], а также норадреналина из окончаний симпатических нервов [20] и нейронов ЦНС [17]; во-вторых, NO способен непосредственно активировать антиоксидантные ферменты [16, 19]. Однако у крыс линии Август, как показано в табл. 4, снижение уровня свободно-радикального окисления при НБС не сопровождается повышенным уровнем NO, как у крыс популяции Вистар, и поэтому не может быть объяснено приведенными выше данными о связи системы NO и системы свободно-радикального окисления. По-видимому, требуется другое объяснение.

В результате полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что АГ у крыс линии Август замед-

Таблица 3. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на порог болевой чувствительности (в секундах) в динамике развития невропатического болевого синдрома у крыс линии Август

Серии опытов	Группы крыс	
	НБС (n=12)	адаптация + НБС (n=10)
До операции (контроль) ¹	15,16±0,53	14,00±0,76
9 сут после операции	13,30±0,33*	10,50±0,56°
16 сут после операции	11,30±0,44*	10,40±0,42*
23 сут после операции	10,70±0,44*	11,450±0,70*
29 сут после операции	9,50±0,80*	10,40±0,56*

Примечание. ¹ — контроль для группы «Адаптация + стресс» — данные после адаптации перед операцией по созданию НБС.

Таблица 4. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на активность системы NO и свободно-радикального окисления при невропатическом болевом синдроме у крыс линии Август

Группы крыс	Активность системы NO (концентрация нитритов в плазме крови, мкМ)	Активность свободно-радикального окисления (концентрация МДА в плазме крови, мкмоль/л)
Контроль (n=12)	30,25±3,20	1,493±0,076
НБС (n=10)	34,19±3,16	1,164±0,063*
Адаптация + НБС (n=13)	39,82±3,73*	1,398±0,051°

ляет и ослабляет клинические проявления невропатического болевого синдрома. Для возможного объяснения данного явления могут быть использованы данные, раскрывающие механизмы стресс-вызванной анальгезии. Как известно, при стрессе происходят активация структур антиноцицептивной системы и снижение болевой чувствительности [1, 22]. В условиях предварительной АГ, которая у крыс линии Август, в отличие от крыс популяции Вистар, не активизирует стресс-лимитирующие системы и не приводит к ограничению стресс-реакций, а, напротив, может усиливать их [7, 9], при НБС у крыс линии Август, по-видимому, происходит активация структур антиноцицептивной системы, стресс-вызванная анальгезия увеличивается и это способствует замедлению и ослаблению развития НБС. Таким образом, полученные в настоящей работе данные для крыс линии Август и полученные ранее факты для крыс популяции Вистар позволяют полагать, что АГ не обладает универсальной защитой при повреждающих воздействиях и может «не срабатывать» в определенных ситуациях. В целом наша работа дает основание думать, что это может иметь место и при адаптации к другим факторам среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности//Успехи физиол. наук. — 1985.—Т.16, №1.—С.21—42.
2. Кукушкин М.Л., Смирнова В.С. Значение функционального состояния седативного нерва в момент его перерезки для последующего развития болевого синдрома у крыс//Патофизиол. и экспер. те-

рапия. — 1993.—№1.—С.7—8.
3. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите//Вестн. РАМН. — 2000.—№4.—С.16—21.
4. Меерсон Ф.З., Архипенко Ю.В., Рожичкая И.И. и др. Противоположное влияние адаптации к непрерывной и периодиче-

ской гипоксии на антиоксидантные ферменты//Бюл. exper. биол. и мед. — 1992.—Т.114, №7.—С.14—15.
5. Меерсон Ф.З., Гомазков О.А., Шимкович М.В. Профилактическое действие адаптации к высотной гипоксии на развитие ишемического некроза миокарда//Кардиология. — 1972.—№10.—С.37—43.
6. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние

стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седалищного нерва//Бюл. exper. биол. и мед. — 1993.—Т.115, №5.—С.471—473.

7. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защиты//Бюл. exper. биол. и мед. — 2001.—Т.132, № 11.—С.510—513.

8. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. и др. Различия в поведении и устойчивости к язвенному поражению желудка при стрессе у крыс линии Август и Вистар, адаптированных и не адаптированных к гипоксии//Бюл. exper. биол. и мед. — 1999.—Т.128, №12.—С.638—641.

9. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Бондаренко Н.А. и др. Катехоламины, оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: влияние адаптации к гипоксии//Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002.—Т.88, №4.—С.485—495.

10. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Покидышев Д.А. и др. Влияние адаптации к гипоксии на устойчивость к нейродегенеративному повреждению мозга у крыс разных генетических линий//Вестник РАМН. — 2007.—№2.—С.50—55.

11. Пшенникова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н. и др. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии//Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000.—Т.86, №2.—С.174—181.

12. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Круглов С.В. и др. Влияние адаптации к гипоксии на устойчивость к невропатическому болевому синдрому у крыс популяции Вистар//Боль. — 2009.—№4(25)—С.8—11.

13. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Шимкович М.В. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии Август и популяции Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию//Боль. — 2008.—№2(19)—С.13—16.

14. Смирин Б.В., Ванин А.Ф., Малышев И.Ю., Покидышев Д.А. и др. Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах in vivo//Бюл. exper. биол. и мед. — 1999.—Т.127, №6.—С.629—632.

15. Benjamin N., Vollance P. Plasma nitrite as a marker of nitric oxide production//Lancet. — 1994.—Vol.344.—P.960.

16. Dobashi K., Pahan K., Chahal L., Singh I. Modulation of endogenous antioxidant

enzymes by nitric oxide in rat C-6 glial cells//J. Neurochem. — 1997.—Vol.68.—P.1806—1903.

17. Kiss J.P. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission//Brain Res. Bulletin. — 2000.—Vol.52—N6.—P.459—466.

18. Moshage H., Kok B., Huizenda J.R., Jansen P.L.M. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation//Clin. Chem. — 1995.—Vol.42.—P.892—893.

19. Rotzinger S., Aragon C.M.G., Rogan F. et al. The nitric oxide synthase inhibitor N-nitro-L-arginine-methyl ester attenuates brain catalase activity in vitro//Life Sci. — 1995.—Vol.56.—P.1321—1324.

20. Schwarz P., Diem R., Dun N.J., Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rats heart sympathetic nerves//Circ. Res. — 1995.—Vol.77.—P.841—848.

21. Torres M., Ceballos G., Rubio R. Possible role of nitric oxide in catecholamine secretion by chromaffin cells in presence and absence of cultured endothelial cells//J. Neurochem. — 1994.—Vol.63.—P.988—996.

22. Xie X., Wisor J.P., Hara J. et al. Hypocretin/orexin and nociceptin/orphanin FQ coordinately regulate analgesia in a mouse model of stress-induced analgesia//J. Clin. Invest. — 2008.—Vol.118.—P.2471—2481.

ПРОБЛЕМА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕФАЛГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТНОГО ОПРОСА

Н.Л. Старикова, Н.В. Костенкова

Кафедра неврологии ФПК и ППС с курсом нейрореабилитологии Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера

Цель. Оценка комплаентности во взаимоотношениях пациента, страдающего ГБ, и врача.

Материал и методы. Опрошены 62 врача различных специальностей и 30 пациентов, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях по поводу головной боли. Оценка проводилась по оригинальным анкетам («анкета для врачей», «анкета для пациентов с головной болью»).

Результаты. В целом комплаентность отношений «врач—пациент» оказался высоким. Однако 31% пациентов (и только 16% врачей) высказали мнение о бесперспективности лечения цефалгий. 76% врачей предположили преувеличение пациентами интенсивности цефалгии, в то же время 23% больных отметили, что не обращаются за медицинской помощью из-за опасения встретить пренебрежение со стороны врача. 98% врачей и только 64% пациентов отметили снижение качества жизни семей пациентов; 58% врачей высказали мнение о негативном влиянии излишней поддержки семьи и гиперопеки на течение заболевания. Около 1/3 пациентов проявили приверженность парентеральным способам курсовой терапии цефалгий. 21 (70%) человек высказал мнение о необходимости методов «традиционной» терапии (массажа, мануальной и рефлексотерапии), при этом только 6 из них действительно имели опыт такого лечения (3 — позитивный).

Вывод. Необходимо повышение информированности как врачей, так и пациентов для улучшения приверженности терапии.

Ключевые слова: комплаент, головная боль, качество жизни.

Контакты: Наталья Владимировна Костенкова mohrusha2011@mail.ru

Doctor patient relations problem in treatment of cephalgia: questionnaire results

N.L. Starikova, N.V. Kostenkova

Perm State Medical Academy after E. Vagner

Aim: to estimate compliance in relationships between patients suffering headaches and their doctors.

Materials and methods: 62 physicians of different specialties and 30 headache patients answered original questionnaires («for doctors» and «for patients») in order to estimate compliance in their attitude towards the problem of headaches. In general, the level of compliance turned to be high. But 31% of the patients (and only 16% of the physicians) expressed the opinion that the treatment of headaches is useless. 76% of the doctors thought that the patients exaggerate intensity of their pains, while 23% of the patients did not contact any

physicians due to lack of confidence to doctors in general. 98% of the doctors mentioned the reduced quality of life of the patients' relatives, whereas this was mentioned only by 64% of the patients. 58% of the doctors spoke about negative role of excess family support in the course of the disease. Approximately one-third of the patients thought injections and infusions were necessary for headache treatment, and 21 patients (70%) thought that acupuncture, massage and chiropractic were necessary (6 of them tried all these, in three cases they were successful).

Conclusion: patients and doctors need more information to enhance their compliance.

Key words: compliance, headache, quality of life.

Contact: Kostenkova mohrusha2011@mail.ru

Головная боль (ГБ) — одна из самых распространенных жалоб, с которыми приходится сталкиваться в повседневной практике терапевтам и неврологам [5]. Более 70% населения развитых стран жалуются на эпизодические или хронические ГБ [3], но эффективная медицинская помощь таким пациентам представляется проблематичной [13]. Многие пациенты, испытывая головные боли, не обращаются за медицинской помощью. Пациенты, страдающие ГБ, — «трудные пациенты» в медицинской практике [14]; лечение не гарантирует благоприятного исхода заболевания, если не учитываются индивидуальные особенности пациента [4]. Больше половины страдающих ГБ принимают безрецептурные анальгетики [8], что приводит к развитию опасных побочных эффектов, а также формированию лекарственного абзуса [7]. Пациентов с ГБ часто сопровождает физическая и эмоциональная медикаментозная зависимость [6]. Отмечено, что тяжесть приступов рецидивирующих и хронических головных болей и степень снижения трудоспособности в значительной степени зависят от эмоционального состояния больного [1]. Кроме того, имеют значение ожидания пациентов, часто завышенные [18], которые должен учитывать, обсуждать и, по возможности, корректировать лечащий врач [17].

Среди лечебных подходов к проблеме первичных цефалгий психологические и поведенческие мероприятия находятся на первом месте, а фармакотерапия — на втором. Полноценные диагностика и лечение ГБ возможны только при достижении взаимопонимания между врачом и пациентом, что обозначается термином «комплаенс» [2, 4]. Наряду с соблюдением принципов доказательной медицины, понимание важности доверительных отношений «врач—пациент» послужило основой для развития медицины, ориентированной на пациента (patient-centered medicine) [12]. Составляющие понятия «комплаенс» включают в себя интерес врача к проблеме пациента, всестороннюю оценку жалоб пациента, его общего самочувствия, конфликтных ситуаций, усугубляющих течение заболевания, а также повышение заинтересованности самого больного в процессе диагностики и выборе методов лечения, что в совокупности ведет к атмосфере доверия между врачом и пациентом и повышению эффективности лечения [4, 11]. Пациенты в большинстве случаев предпочитают прямой диалог с врачом [10], хотя опросы врачей показывают недостаточную их заинтересованность в лечении пациентов с ГБ [9].

Целью исследования явилось сравнение отношения пациентов и врачей к проблеме ГБ и оценка комплаентности во взаимоотношениях пациента и врача.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 62 врача различных специальностей и 30 пациентов, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях по поводу ГБ. Врачи, участвовавшие в исследовании, распределились по

специальностям следующим образом: 56 неврологов, 5 хирургов, 1 административный работник. Из участников исследования 34 работали в стационаре, 27 в амбулаторно-поликлинических учреждениях, 1 — в администрации ЛПУ. Средний стаж работы врачей составил $13,03 \pm 9,77$ года ($M \pm SD$); минимальный стаж — 1 год, максимальный — 37 лет). 63% опрошенных врачей сами страдали ГБ. Оценка комплаентности во взаимоотношениях пациента и врача и их отношения к проблеме головной боли проводилась по оригинальным анкетам («анкета для врачей», «анкета для пациентов с ГБ»). В анкете для врачей учитывались: специальность, место, стаж работы, наличие собственной ГБ. В ней также содержались 15 субъективных и прямых суждений, отражающих отношение респондента к проблеме ГБ, по каждому из которых предлагалось выбрать ответ, оцениваемый в баллах. В анкете для пациентов с ГБ оценивались возраст больного, частота возникновения головных болей, характеристики ГБ, частота обращения за медицинской помощью и причины необращения, а также предлагались вопросы, касающиеся качества жизни, методов лечения, отношения врачей к проблеме ГБ, требующие положительного или отрицательного ответа. Предлагалось выбрать причину необращения за медицинской помощью. В исследовании участвовали пациенты с мигренью и ГБ напряжения. Разделение пациентов на группы в зависимости от диагноза не проводилось.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 («Statsoft Inc.», США), методами непараметрической статистики (корреляции Спирмена, описательная статистика, t-критерий для независимых переменных).

Результаты

Из опрошенных врачей 89% отнесли мигрень и 50% — ГБ напряжения к тяжелым заболеваниям нервной системы. 79% врачей считали первичные ГБ социально значимыми заболеваниями. При этом не выявлено корреляции частоты этих утверждений со стажем, специальностью и наличием собственной ГБ. Не наблюдалось существенной разницы в ответах респондентов, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях и в стационаре. Среди опрошенных пациентов 67% посчитали ГБ тяжелым заболеванием. Многие пациенты давали эмоциональные характеристики своей ГБ («страдание», «мучение», «кошмар», «ужас», «паразит, не дающий жить»). Ответы пациентов не коррелировали с возрастом, продолжительностью заболевания, частотой возникновения ГБ.

Следующий блок вопросов отражал мнение врачей и мнение самих пациентов о качестве жизни пациентов с ГБ и их родственников. Предлагалось охарактеризовать суждение: «Считаете ли вы, что ГБ значительно ухудшает качество жизни больных?». Согласилось с этим абсолютное большинство врачей — 61 человек (97%) и 27 пациентов (89%). На вопрос о качестве жизни членов семей пациен-

тов с ГБ 98% врачей отметили его снижение. Среди пациентов только 64% (19 человек) отметили негативное влияние их ГБ на жизнь их родственников.

Следующая группа вопросов оценивала восприятие врачами удельного веса эмоциональной составляющей болевого синдрома у пациентов с ГБ. 76% врачей считали, что пациенты часто преувеличивают интенсивность своей ГБ. Приблизительно такое же количество врачей (77%) отметили излишнюю эмоциональность этой категории пациентов. Выявлена зависимость характера ответа на этот вопрос от места работы врача ($R=0,315$, $p=0,012$): сотрудники амбулаторно-поликлинических учреждений значительно чаще отмечали излишнюю эмоциональность пациентов с ГБ, чем врачи стационара.

Оценивалось также представление о перспективах лечения пациентов с ГБ и о факторах, которые могут повлиять на эффективность терапии. Из опрошенных врачей только 16% считали первичные ГБ некурабельными. 79% врачей отметили, что неэффективность лечения головных болей связана с психологическими особенностями пациента, а в 71% случаев врачи считали, что пациенты с ГБ погружены в свои переживания и поэтому плохо поддаются лечению. В последующем 39 (61%) врачей утверждали, что лечением таких пациентов должны заниматься психотерапевты. В то же время при опросе пациентов об излечимости их ГБ 31% (9 человек) считали свое состояние некурабельным, остальные 69% (21 человек) опрошенных отнесли свою ГБ к излечимым состояниям. При опросе пациентов об используемых и предполагаемых методах лечения цефалгий оказалось, что 34% считают частое применение инъекций и инфузий лучшим способом для лечения ГБ, 3% затруднились ответить на данный вопрос, остальные не проявили приверженности парентеральным путем введения медикаментов. 31% (9 человек) опрошенных больных отметили необходимость применения методов народной медицины и использовали эти методы, из них только двое отметили эффективность лечения. Методы «традиционной» медицины (игло-рефлексотерапию, мануальную терапию) для лечения ГБ посчитали необходимым использовать 70% опрошиваемых пациентов (21 человек), однако опыт использования этих методов лечения имели только 6 человек (20%), трое из которых отметили их положительный терапевтический эффект.

Следующий блок вопросов касался взаимоотношений пациента и врача, а также взаимоотношений в семьях пациентов. Только 76% врачей согласились, что пациенты с ГБ нуждаются в сочувствии врача, а 58% из опрошенных врачей посчитали ненужным излишнее внимание к пациенту со стороны родственников. Выявляется корреляция частоты этого ответа у опрошиваемых врачей с их специальностью ($R=0,320$, $p=0,011$): врачи-неврологи наиболее часто давали ответ об отсутствии необходимости повышенного внимания к пациенту со стороны его семьи, что свидетельствует об осведомленности о негативной роли гиперопеки в хронизации болевых синдромов.

При опросе пациентов большинство — около 70% опрошиваемых (20 человек) отметили достаточное проявление внимания к ним со стороны врачей, а 73% (21 человек) посчитали, что их близкие правильно оценивают тяжесть их ГБ, а также оказывают им серьезную психологическую поддержку. При анализе частоты обращения за медицинской помощью и причин необращения получены

следующие результаты: пациенты обращались к врачу от 5 раз в месяц до 1 раза за весь период заболевания, при этом 23% (7 человек) не обращались чаще из-за боязни столкнуться с невниманием или пренебрежением, 40% (12 человек) считали, что сами хорошо справляются со своей ГБ, 26% (8 человек) считали, что надоедают своему врачу, и поэтому избегали обращаться к нему, 10% (3 человека) ответили, что им достаточно тех визитов к врачу, которые они уже совершили.

Также выделена группа вопросов, которая оценивала мнение врачей о достаточности или избыточности информации, получаемой о головных болях из литературных источников. 77% опрошенных врачей не считали, что проблеме ГБ уделяется слишком много внимания в медицинской литературе, в то же время 26% всех респондентов-врачей высказали мнение, что интерес к проблеме поддерживается искусственно.

Результаты исследования показывают, что в целом отношение к ГБ как к серьезной медицинской проблеме у врачей и у пациентов с ГБ совпадает. Выявлена высокая степень удовлетворенности пациентов отношением врачей и родственников к их заболеванию, что свидетельствует о комплаентности отношений врач—пациент и благоприятной психологической обстановке в семьях. Однако, несмотря на удовлетворенность пациентов, очевидно, остаются причины, удерживающие их от обращения за медицинской помощью. По данным R.V. Lipton и соавт. [14], каждый третий больной мигренью никогда не обращался за медицинской помощью по поводу своей мигрени, что является основной причиной поздней диагностики заболевания и отсутствия адекватного лечения. В шведском исследовании почти 30% пациентов с мигренью не обращались за медицинской помощью, хотя считали, что нуждаются в ней, при этом наиболее часто в качестве причины упоминалось неверие в эффективность лечения [16]. По результатам нашего анкетирования такой «терапевтический нигилизм» отмечен у 31% пациентов и лишь у 16% врачей. Кроме того, выявлено определенное недоверие врачей к жалобам пациентов, что выразилось в высказанном 76% врачей мнении о преувеличении пациентами интенсивности цефалгии. В свою очередь, 23% больных отметили, что не обращаются за медицинской помощью чаще (хотя нуждаются в ней) именно из-за опасения встретить невнимание или пренебрежение со стороны врача. Хотя мнения врачей и пациентов о снижении качества жизни больных с частыми и хроническими цефалгиями в целом совпадают, лишь небольшое число пациентов с ГБ признают снижение качества жизни своих близких из-за имеющегося у них болевого синдрома, тогда как известно отрицательное влияние цефалгий на качество жизни как пациентов, так и их родственников [15], с формированием «порочного круга» психологической поддержки болевого синдрома и так называемых болевых семей. При этом у 58% врачей имеется мнение о негативном влиянии излишней поддержки семьи и гиперопеки на течение заболевания.

Обращает на себя внимание и отношение пациентов к способам лечения цефалгий. Около 1/3 опрошенных сочли инъекционные и инфузионные способы введения препаратов необходимыми и максимально эффективными, что не соответствует общепринятым рекомендациям, в которых приоритет отдается пероральному и трансдермальному способам. Кроме того, представляет интерес и отно-

шение к методам альтернативной медицины. По данным А. Molarius и соавт. [16], от 5 до 8% пациентов хотя бы раз обращались к специалистам по альтернативным методам лечения (мануальным терапевтам и специалистам по массажу). В исследовании Р. Rossi и соавт. [19] 40% опрошенных пациентов прибегали к средствам альтернативной медицины (наиболее часто — к мануальной терапии, иглоте- рапии и массажу); эффективность этих видов лечения от- метили 40% из них. Среди опрошенных нами пациентов 21 человек (70%) высказал мнение о необходимости вклю-

чения в комплексную терапию массажа, методов мануаль- ной терапии и рефлексотерапии, при этом только 6 (20%) из них действительно имели опыт такого лечения (3 — по- зитивный). По результатам исследования можно сделать вывод о необходимости повышения информированности как врачей, так и пациентов, страдающих частыми и хро- ническими ГБ, об особенностях этого вида патологии и методах лечения для повышения комплаентности взаимо- отношений «врач—пациент» и улучшения медицинской помощи этой категории больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адамс Р.Д., Мартин Д.В. (Raymond D. Adams, Joseph V. Martin). Введение в клиническую медицину//Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону/Под ред. Ю. Браунвальда. — Кн 1.—М.: Медицина, 2005.—С.82—101.
2. Белоусова Е.Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией//Рус. мед. журн. — 2009.—Т.17, №5.—С.380—384.
3. Воробьева О.В. Цефалгический синдром — принципы диагностики и лечения//Рус. мед. журн. — 2004.—Т.12, №10.—С.599—603.
4. Данилов Д.С. Комплайенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты)//Рус. мед. вести. —2008.—Т.8, №1.—С.11—25.
5. Исмагилов М.Ф., Якупов Р.А., Якупова А.А. Головная боль напряжения. — Казань: Медицина, 2001.—132 с.
6. Кадыков А.С., Бушенева С.Н. Основные подходы к диагностике и лечению хронической ежедневной головной боли//Рус. мед. журн. — 2004.— Т.12, №22.—С.1252—1255.
7. Филатова Е.Г. Лечение головной боли//Лечение нервных болезней. — 2002—№2.—С.3—8.
8. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство. Под ред. Н.А. Осиповой, А.Б. Данилова, В.В. Осиповой. —М.:ГЭОТАР-Медиа, 2005. —304 с.
9. Evans R.W., Evans R.E., Kell H.J. A survey of family doctors on the likeability of migraine and other common diseases and their prevalence of migraine//Cephalalgia. — 2010.—Vol.30(5).—P.620—623.
10. Ishikawa H., Hashimoto H., Roter D.L. et al. Patient contribution to the medical dialogue and perceived patient-centeredness//J. Gener. Intern. Med. — 2005.— Vol.20(10).—P.906—910.
11. Jin J., Sklar G. E., Oh M.N.S, Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patients perspective//Ther. Clin. Risk Manag. — 2008.—Vol.4(1).— P.269—286.
12. Krahn M., Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient. JAMA. — 2008.—23.—Vol.300(4).— P.436—438.
13. Lipton R.B., Stewart W.F. Acute migraine therapy: do doctors understand what migraine patients want from therapy?//Headache. — 1999.—Vol.39(2).—P.20—26.
14. Lipton R.B., Scher A.I., Kolodner K. et al. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use//Neurology. — 2002.—Vol.58.—P.885—894.
15. Meletiche D.M., Lofland J.H., Young W.B. Quality-of-life differences between patients with episodic and trans- formed migraine//Headache. — 2001.— Vol.41.—P.573—578.
16. Molarius A., Tegelberg A. Recurrent headache and migraine as a public health problem — a population-based study in Sweden//Headache. — 2006.—Vol.46(1).— P.73—81.
17. O'Brien E.M., Staud R.M., Hassinger A.D. et al. Patient-centered perspective on treatment outcomes in chronic pain//Pain Med. — 2010.—Vol.11(1).—P.6—15.
18. Peck B.M., Ubel P.A., Roter D.L. et al. Do unmet expectations for specific tests, referrals, and new medications reduce patient satisfaction?//J. Gener. Intern. Med. — 2004.—Vol.19(11).—P.1080—1087.
19. Rossi P., Di Lorenzo G., Faroni J. et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with chronic tension-type headache: results of headache clinic survey//Headache. — 2006.—Vol.46(4).— P.622—631.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ШЕЙНОЙ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ РАДИКУЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.П. Фирсова¹, А.А. Михайлова²

¹Муниципальное учреждение здравоохранения городская поликлиника №1, г. Сергиев Посад Московской области;
²кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии ФДПОП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Проведена оценка комплексного немедикаментозного лечения болевого синдрома у пациентов с шейной вертеброгенной радикулопатией в сочетании с артериальной гипертензией I стадии с использованием рефлексотерапии и лазеро-магнито-инфракрасной пунктуры. Изучена эффективность лечения по клинической оценке состояния пациентов и результатам функциональных исследований. Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанный алгоритм комплексного немедикаментозного лечения с применением рефлексотерапии и лазеро-магнито-инфракрасной пунктуры способствует более эффективному функциональному восстановлению пациентов с шейной вертеброгенной радикулопатией и раннему регрессу болевого синдрома, а также нормализации артериального давления.

Ключевые слова: рефлексотерапия, наружная лазеротерапия, радикулопатия, артериальная гипертензия, лечебная физкультура.
Контакты: Наталия Петровна Фирсова doctorfir@yandex.ru

Chronic pains due to cervical radiculopathy and the efficiency of non-medication therapy of these pains for patients with arterial hypertension

N.P. Firsova¹, A.A. Mikhailova²

¹*Municipal Health care Institution, Municipal Polyclinic №1, Sergiev Posad, Moscow region;*

²*Department of nonmedicinal treatment methods and clinical neurophysiology, Department of Continuing Professional Education, First MSMU I.M. Setchenov, Moscow*

Patients with chronic pains due to cervical vertebral radiculopathy complicated by the 1st stage arterial hypertension were given complex non-medication therapy with the use of reflexotherapy and sessions of laser, magnet and infrared emission therapy. The efficiency of the therapy was estimated due to clinical state of the patients and the results of the functional tests. The data obtained indicate that the given complex non-medication therapy provide a faster rehabilitation for the patients with cervical vertebral radiculopathy, an earlier regress of pain syndrome and a normalization of blood pressure.

Key words: reflexotherapy, external laser therapy, radiculopathy, arterial hypertension, therapeutic exercises.

Contact: Firsova doctorfir@yandex.ru

Неврогенные болевые синдромы часто сочетаются с соматической патологией [3—5, 7, 8]. Одной из сложных проблем современной медицины является полипрагмазия, которая осложняет лечение пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами и сопутствующей соматической патологией. В связи с этим актуальной задачей остается разработка немедикаментозных способов лечения этой группы пациентов.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 55 человек с шейной вертеброгенной радикулопатией (ШВР) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I стадии, из них 33 женщины в возрасте от 38 до 55 лет (средний возраст $47,9 \pm 0,9$ года) и 22 мужчины в возрасте от 42 до 57 лет ($48,7 \pm 1,8$ года). Длительность заболевания составила от 0,3 до 5,1 года. В 1-ю группу вошли 27 человек (15 женщин и 12 мужчин), которые получали рефлексотерапию (РТ) и наружную лазеротерапию (НЛТ), массаж и лечебную физкультуру (ЛФК). НЛТ проводилась с применением аппарата «Милта-1-Ф» на корпоральные и аурикулярные точки. Во 2-й группе (28 человек: 18 женщин и 10 мужчин) применялась лекарственная терапия (анальгетики, тиазидовые диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, трициклические антидепрессанты), массаж,

ЛФК. Обследование включало неврологический и терапевтический осмотр, контроль артериального давления (АД), осмотр глазного дна, ЭКГ, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, реоэнцефалографическое исследование (РЭГ), триплексное ультразвуковое исследование ветвей дуги аорты, рентгенографию шейного отдела позвоночника. Для оценки болевого синдрома был использован Мак-Гилловский болевой опросник.

Результаты исследования и обсуждение

У пациентов обеих групп отмечались головная боль в затылочно-височной области ноющего, давящего характера, длительный болевой синдром в шейно-плечевой области (стреляющая боль, усиливающаяся ночью и в утренние часы, ощущение «ползающих мурашек»), напряжение мышцы, поднимающей лопатку, трапециевидной мышцы, гипотрофия надостной, дельтовидной мышц, гипотония двуглавой мышцы плеча, снижение силы в мышцах кистей; ограничение подвижности в области плечевого сустава до 45° . Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При анализе параметров АД выявлено, что в 1-й группе больных отмечались более быстрые стабилизация АД и купирование болевого синдрома, чем во 2-й группе. После лечения в 1-й группе показатели систолического АД составили $127,3 \pm 0,9$ мм рт. ст., диастолического АД — $84,8 \pm 1,3$ мм рт. ст.,

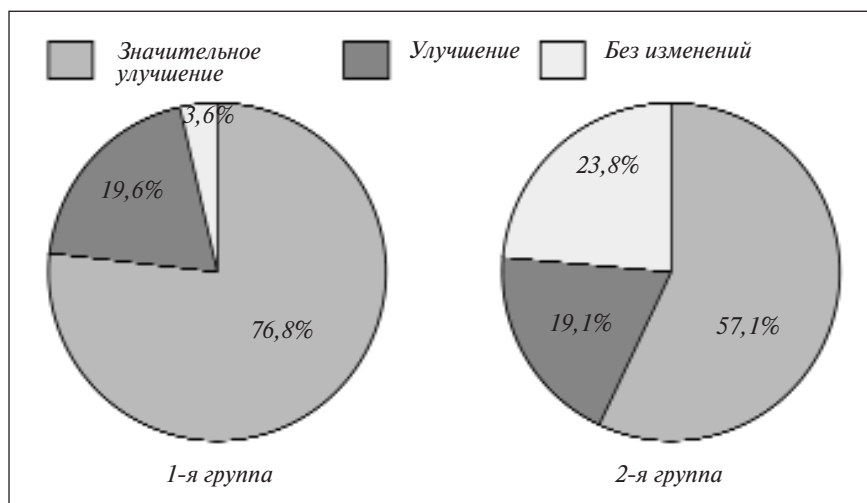
Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов 1-й ($n=27$) и 2-й ($n=28$) групп при осмотре до лечения

№ п/п	Основные клинические симптомы и синдромы	1-я группа		2-я группа	
		абс. число	%	абс. число	%
1.	Головная боль в затылочной области	20	74,1	15	53,6
2.	Головная боль в височной области	15	55,6	18	64,3
3.	Боль в шейном отделе позвоночника	22	81,5	26	92,9
4.	Боль в плечевом суставе	24	88,9	19	67,9
5.	Ограничение подвижности в плечевом суставе	25	92,6	19	67,9
6.	Гипалгезия в дерматоме C _V , гипалгезия кожи в области лопатки, наружной поверхности плеча и парестезии в области I пальца кисти	7	25,9	10	35,7
7.	Гипотрофия надостной мышцы	3	11,1	3	10,7
8.	Симптомы натяжения нервных стволов (шейный симптом Ласега)	15	55,6	17	60,7
9.	Снижение рефлекса с двуглавой мышцы плеча	24	88,9	21	75,0
10.	Вегетативные расстройства на верхней конечности	9	33,3	8	28,6

Таблица 2. Основные клинические характеристики пациентов 1-й (n=27) и 2-й групп (n=28) после лечения

№ п/п	Основные клинические симптомы и синдромы	1-я группа		2-я группа	
		абс. число	%	абс. число	%
1.	Головная боль в затылочной области	2	7,4	12	42,8
2.	Головная боль в височной области	9	33,3	14	50,0
3.	Боль в шейном отделе позвоночника	7	25,0	17	60,7
4.	Боль в плечевом суставе	7	25,0	14	50,0
5.	Ограничение подвижности в плечевом суставе	8	29,6	10	35,7
6.	Гипалгезия в дерматоме C _v , гипалгезия кожи в области лопатки, наружной поверхности плеча и парестезии в области I пальца кисти	1	3,7	6	21,4
7.	Гипотрофия надостной мышцы	2	7,4	3	10,7
8.	Симптомы натяжения нервных стволов (шейный симптом Ласега)	8	29,6	11	39,3
9.	Снижение рефлекса с двуглавой мышцы плеча	7	25,0	13	46,4
10.	Вегетативные расстройства на верхней конечности	1	3,7	4	14,3

при этом показатели нормализовались начиная с 5-го сеанса терапии. Во 2-й группе показатели систолического АД уменьшились до $123,8 \pm 1,3$ мм рт. ст., диастолического АД — до $72,7 \pm 1,9$ мм рт. ст. Редукция АД и клинической симптоматики отмечалась с 8-го дня после начатого лечения. После лечения у большинства больных 1-й группы наблюдалась положительная клиническая динамика (табл. 2). Анализ боли по Мак-Гилловскому болевому опроснику показал, что средний балл рангового индекса боли (РИБ) уменьшился с 27,1 до 16,9, что соотносилось с положительной клинической динамикой. Во 2-й группе показатель РИБ Мак-Гилловского болевого опросника снизился с 28,2 до 17,0 балла после лечения. При сравнении показателей ЭКГ в обеих группах не было отмечено значительной динамики, исследование глазного дна указывало на уменьшение спазматических изменений артерий. При триплексном ультразвуковом исследовании ветвей дуги аорты до лечения выявлено изменение кровотока по позвоночным и интракраниальным, особенно задним мозговым артериям, — снижение скорости кровотока по задним мозговым артериям до 16,6% по правой ($p < 0,0005$) и 18,3% по левой задней мозговой артерии ($p < 0,0001$). Зарегистрированы петлеобразные, С-, S-образные гемодинамически значимые деформации позвоночной артерии. После лечения у большинства пациентов наблюдалось повышение кровотока по позвоночной и задней мозговой артериям, который проявлялся достоверным увеличением общего ранга вазодилатации. Реографические исследования в обеих группах до лечения показали, что средние показатели, отражающие периферическое сопротивление, превышают нормативные. Отмечались значительная асимметрия показателей РЭГ с повышением кровенаполнения на одной из сторон, затруднение венозного



Результаты комплексного лечения в двух группах больных (удельный вес пациентов)

оттока. Получены данные о повышении тонуса артерий мелкого калибра, артериол, тонуса сосудов в вертебробазиллярном бассейне по отношению к бассейну кровоснабжения внутренней сонной артерии справа и слева. После лечения средние показатели РЭГ у большинства больных 1-й группы продемонстрировали достоверное повышение реографического индекса на 119%, а во 2-й группе — на 115%, что свидетельствует о понижении тонуса артерий головного мозга и увеличении его пульсового кровенаполнения. Увеличение отношения амплитуды систолической волны к диастолической на 120% в 1-й группе и на 119% во 2-й косвенно подтверждает улучшение венозного кровотока по церебральным венам. При рентгенографии шейного отдела позвоночника выявлено выпрямление физиологического лордоза, снижение высоты межпозвоночных дисков. На рентгенограммах плечевого сустава у 15% пациентов определялись начальные проявления деформирующего остеоартроза. Как видно из рисунка, при лечении нефармакологическими методами в 1-й группе «значительное улучшение»

ние» достигнуто у 76,8% пациентов, тогда как во 2-й группе при применении фармакотерапии — у 57,1% пациентов.

Таким образом, у пациентов обеих групп получена положительная динамика клинических и параклинических показателей. Однако у пациентов 1-й группы качественные и количественные характеристики заболевания начинают нормализоваться уже к 5-му дню курсового лечения. Во 2-й группе уменьшение выраженности клинических симптомов происходило к 8-му дню лечения. Проведенные катанестические наблюдения показали, что у пациентов, прошедших курс РТ и НЛТ, наблюдались более стойкие и дли-

тельные результаты — от 6 мес до 1,5 года они не обращались за медицинской помощью. У больных 2-й группы результаты лечения оказались менее стойкими, им требовалась дополнительная поддерживающая лекарственная терапия. По нашим данным, эффективность НЛТ по точкам РТ наиболее значима у больных с выраженным болевым синдромом на фоне повышенных цифр АД. Полученный положительный эффект от немедикаментозного лечения больных в 1-й группе позволяет предполагать, что РТ в более легких стадиях ШВР и АГ может применяться как самостоятельный метод лечения совместно с массажем и ЛФК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Астапенко М.Г., Эрялис П.С. Внесуставные заболевания мягких тканей опорно-двигательного аппарата.—М.: Медицина, 1975.—С.150.
2. Астапенко М.Г. Болезни суставов.—М.: Медицина, 1966.—379 с.
3. Беленков Ю.Н., Чазов И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование — РОСА/Артериальная гипертензия.—2003.—Т.9, №5.—С.151—154.
4. Вознесенская Т.Г., Вейн А.М. Хроническая боль и депрессия//Психиатрия и психофармакотерапия. — 1999.—№1.—С.4—7.
5. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Роль депрессии в хронизации дорсалгии: подходы к терапевтической коррекции//Журн. неврол. и психиатр. — 2004.—№8.—С.46—50.
6. Доэрти М.Б., Доэрти Д. Клиническая диагностика болезней суставов. — Минск: Тивали, 1993.—144 с.
7. Кукушкин М.Л. Неврогенная (невропатическая) боль//Мед. вестн. — 2005.—№32(339).—С.12—14.
8. Макарова И.Н., Епифанов В.А. Аутомиокоррекция. — М.: Триада-Х, 2002.—С.10—30.
9. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения//Журн. качество жизни. — 2005.—№10.—С.10—16.
10. Михайлова А.А. Рефлексотерапия неврозов: Учебно-метод. пособие. — М., 1998.—50 с.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АБДОМИНАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Е.Ю. Майчук, И.А. Макарова

Кафедра госпитальной терапии №1 МГМСУ, Москва

Цель исследования. Сравнить особенности локализации, возникновения и купирования абдоминального синдрома у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК).

Материал и методы. Было обследовано 80 пациентов с СРК (средний возраст 39,3 года) и 40 пациентов с НЯК (средний возраст 40,1 года). Для оценки особенностей восприятия боли был использован Мак-Гилловский болевой опросник (MPQ).

Результаты. Установлена роль абдоминального синдрома в формировании клинической картины СРК и НЯК. Выявлены факторы, провоцирующие развитие абдоминального синдрома, а также его купирование у пациентов обследованных групп. Проведен сравнительный анализ структуры болевого синдрома.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, абдоминальный синдром, Мак-Гилловский болевой опросник.

Контакты: Елена Юрьевна Майчук emaichuk@yandex.ru

The peculiarity of abdominal pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome and nonspecific ulcerous colitis

E. Yu. Maichuk, I.A. Makharova

MSUMD, Department of hospital therapy №1, Moscow

Aim: To compare the peculiarities of localization, of the beginning and the ceasing of abdominal pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and nonspecific ulcerous colitis (NUC).

Materials and methods: 80 patients with IBS, mean age — 39,3 years old; 40 patients with NUC, mean age — 40,1 years old, were examined. McGill Pain Questionnaire (MPQ) were applied to estimate the peculiarities of abdominal pain perception.

Results: The role of abdominal pain syndrome in development of clinical presentation of IBS and NUC has been established. The factors causing the beginning and the ceasing of the abdominal pain syndrome in IBS and NUC patients was revealed. The comparative analysis of the structure of the abdominal pain syndrome was concluded.

Key words: irritable bowel syndrome, nonspecific ulcerous colitis, abdominal pain syndrome, McGill Pain Questionnaire.

Contact: Maichuk emaichuk@yandex.ru

Среди функциональных заболеваний кишечника наибольший интерес представляет, как наиболее часто встречающийся, синдром раздраженного кишечника (СРК) [9]. Актуальность дальнейшего изучения особенностей данного заболевания обусловлена его распространенностью, особенно у лиц молодого трудоспособного возраста, значительным снижением качества жизни в отношении питания, сна, отдыха, сексуальной активности, семейного и социального положения, отсутствием достаточно эффективных схем лечения, а также стоимостью лечения [5].

Большой интерес для сравнительного изучения СРК представляет неспецифический язвенный колит (НЯК) — воспалительное заболевание кишечника. Актуальность НЯК обусловлена увеличением заболеваемости, поражением лиц молодого возраста, серьезными осложнениями, приводящими к ранней инвалидизации [4], сложностью диагностики, обусловленной высокой частотой встречаемости внекишечных проявлений (60—100%), если внекишечные симптомы появляются в дебюте или доминируют в клинической картине [3].

У СРК и НЯК есть общие черты, усложняющие диагностику обоих заболеваний в дебюте: неуклонный рост заболеваемости, прежде всего среди лиц до 40 лет, возможная роль инфекционного агента и дисбиотических нарушений в патогенезе, выявление на ультраструктурном уровне сходных воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника, сходство сопутствующей патологии со стороны других органов ЖКТ, роль стресса и психоэмоциональных нарушений в развитии обоих заболеваний, личностные особенности пациентов, нарушение вегетативного баланса и др. Перечисленные факты не позволяют рассматривать СРК и НЯК как одну нозологию, а свидетельствуют о полиморбидности больных с данной патологией.

Изучение обоих заболеваний в течение долгого времени было затруднено вследствие отсутствия общепринятой терминологии. Множество вопросов возникало при поиске этиологического фактора. В ряде исследований 50—60-х годов прошлого столетия предпринимались попытки связать формирование СРК с кишечной инфекцией. V. Jones высказал предположение, что в патогенезе СРК ведущую роль играет пищевая непереносимость, негативно сказывающаяся на микробной флоре кишечника [14]. Аналогичные исследования предпринимались при поиске инфекционного агента (бактерии, грибы и вирусы) в генозе НЯК, что также послужило основанием для изучения эффективности антибактериальных средств. Однако ряд авторов подтвердили роль дисбиотических нарушений у больных как с функциональной, так и с органической патологией кишечника [2].

Показано снижение уровня выработки эндогенных опиатов у пациентов с СРК, приводящее к угнетению функции эндогенной опиатной антиноцицептивной системы [15]. В настоящее время предлагается теория «относительной независимости» работы кишечника: энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки ЖКТ выделяют серотонин, стимулируя повышение давления в просвете кишечника и изменение химического состава его содержимого. Установлено, что у лиц с симптомами СРК количество энтерохромаффинных клеток превышает нормальную величину [17]. Повышение уровня серотонина приводит к нарастанию уровня тревоги, неустойчивому настроению, агрессии, формируя симптомы заболевания [13, 16].

Ведущую роль в формировании клинической картины СРК в настоящее время отводят психогенным факторам и эмоциональному напряжению [7, 8, 10]. Воздействию стресса на формирование СРК посвящено значительное количество исследований [12]. Определяющее значение отводится генетической предрасположенности к воздействию сенсibiliзирующих факторов (стресс, кишечная инфекция и др.) [11]. Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным расстройством, в основе развития которого лежит взаимодействие следующих патологических механизмов: психосоциального воздействия, сенсорно-моторной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника. Возможно, что СРК не является ни патологией ЖКТ, ни заболеванием ЦНС или психической сферы, а, скорее всего, неким новым бионейропсихосоциальным состоянием человека, формирующимся в экстремальных социальных условиях и проявляющимся повышенной чувствительностью, восприимчивостью и реактивностью организма [1, 6].

Следует отметить, что к настоящему моменту практически не встречается работ, посвященных сравнительному изучению особенностей локализации, возникновения и купирования абдоминального болевого синдрома у пациентов с функциональной и органической патологией толстой кишки.

Целью исследования было сравнение клинических проявлений болевого синдрома у пациентов с СРК и НЯК.

Результаты исследования и обсуждение

Было обследовано 80 пациентов с СРК (средний возраст 39,3 года) и 40 пациентов с НЯК (средний возраст 40,1 года). Ведущим клиническим проявлением у пациентов с СРК и НЯК являлись абдоминалгии — соответственно 86,3 и 97,5%. Запоры и чередование запоров с поносами у пациентов с СРК встречались в 37,5 и 7,8% случаев соответственно. Диарея (53,8%) в данной группе пациентов встречалась гораздо чаще запоров (37,5%). У пациентов с НЯК ведущим нарушением стула была диарея (95,0%). Запоры и чередование запоров с поносами отмечено не было (табл. 1).

Таблица 1. Ведущие симптомы, сопровождающие СРК и НЯК

Симптомы	Частота, %	
	СРК	НЯК
Абдоминалгия	86,3	97,5
Запор	37,5*	0
Диарея	53,8*	95,0
Чередование запоров и поносов	8,7	0
Урчание в животе	66,3	65,0
Метеоризм	73,7	30,0
Тошнота	36,3	22,5
Рвота	1,3	2,5
Изжога	15,0	7,5
Горечь во рту	17,5	17,5
Отрыжка	12,5	2,5

* — достоверные различия ($p < 0,05$) между группами.

Также наиболее часто встречающимися симптомами в обеих группах были метеоризм, урчание в животе и тошнота при несколько более высокой встречаемости в группе СРК.

Данные об особенностях субъективного восприятия интенсивности боли представлены в табл. 2.

Нетерпимые боли не встречались ни в одной из групп, сильные боли встречались с практически одинаковой частотой (28,6 и 23,5% соответственно). Боли умеренной интенсивности достоверно чаще встречались у пациентов с СРК (64,3%), но при этом были преобладающими в обеих группах. Слабые боли достоверно реже встречались у пациентов с СРК (7,1%). Как видно из табл. 3, наиболее частой локализацией боли у пациентов с СРК были околопупочная и правая подвздошная области, что свидетельствует о вовлеченности в процесс восходящего и

Таблица 2. Субъективная оценка интенсивности восприятия болей в животе у пациентов с СРК и НЯК

Интенсивность боли	Группа пациентов	
	СРК (n=80)	НЯК (n=40)
Нетерпимая	0	0
Сильная	28,6	23,5
Умеренная	64,3*	47,5
Слабая	7,1*	29,0

* — достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой НЯК.

Таблица 3. Локализация болей в животе у пациентов с СРК и НЯК

Локализация боли, область	Частота, %	
	СРК (n=80)	НЯК (n=40)
Нижние отделы живота	3,9*	77,5
Околопупочная	32,5	2,0
Правая подвздошная	30,0*	2,5
Левая подвздошная	23,7	19,8
Эпигастральная	22,5	8,0
По всему животу	5,7	0

* — достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 4. Условия возникновения и купирования болей в животе у пациентов с СРК и НЯК

Признак		Частота, %	
		СРК (n=80)	НЯК (n=40)
Условия возникновения	прием пищи	36,2	47,5
	метеоризм	62,3	30,0
	физическая нагрузка	4,3	17,5
	эмоциональная нагрузка	60,9*	42,3
	нарушение стула		
	запор	20,3*	0
Условия купирования	диарея	23,2*	62,5
	беспричинно	47,8*	20,5
	спазмолитики	39,1*	95,0
	самостоятельно	60,9	65,0

* — достоверность различий ($p < 0,05$) между группами.

поперечного отделов ободочной кишки. Локализация боли в левой подвздошной (нисходящий отдел толстого кишечника), а также эпигастральной области составила соответственно 23,7 и 22,5%. Частота встречаемости распространенной по всему животу боли была незначительной и составила 5,7%.

Следует отметить, что локализация боли могла встречаться в разном сочетании: правая и левая подвздошные области, околопупочная и левая подвздошная, околопупочная и правая подвздошная и т. д.

У пациентов с НЯК наиболее частой локализацией болевого синдрома явились нижние отделы живота и левая подвздошная область (77,5 и 19,8% случаев соответственно). Локализация боли в нижних отделах живота достоверно чаще встречалась у пациентов с НЯК, что соответствует типичной локализации болевого синдрома у данной категории пациентов.

При оценке роли отдельных факторов в возникновении боли в животе у пациентов с СРК (табл. 4) было отмечено, что наиболее часто в качестве провоцирующего фактора выступали метеоризм (62,3%), а также эмоциональная нагрузка (60,9%). Однако эти причины носили не постоянный характер, так как у тех же пациентов боль возникала без какой-либо причины (47,8%). Боль, возникающая при физической нагрузке, имела минимальное значение, ее частота составила 4,3%, а боль при приеме пищи отмечалась у 36,2% пациентов. Немаловажен тот факт, что диарея (в 23,2% случаев) и запор (в 20,3% случаев) также сопровождалась болью в животе. При этом у 60,9% больных боль проходила самостоятельно, а у 39,1% — при приеме спазмолитиков.

У пациентов с НЯК наиболее частыми причинами возникновения болей в животе явились прием пищи, эмоциональная нагрузка, диарея. При этом следует отметить, что прием пищи провоцировал возникновение боли несколько чаще, чем в группе СРК (47,5 и 36,2% соответственно). Эмоциональная нагрузка достоверно реже играла роль провоцирующего фактора (в 60,9% случаев СРК и 42,3% случаев НЯК), и, напротив, диарея подобная роль принадлежала в подавляющем большинстве случаев (62,5% случаев НЯК и 23,2% случаев СРК).

Ведущая роль в купировании болевого синдрома у пациентов с НЯК по сравнению с СРК принадлежала спазмолитикам (95,0 и 39,1% случаев соответственно). Самостоятельное купирование болевого синдрома встречалось с приблизительно одинаковой частотой у пациентов обеих групп.

Результаты многомерной оценки боли с помощью Мак-Гилловского болевого опросника приведены в табл. 5.

С целью детального изучения особенностей восприятия боли у пациентов с СРК и НЯК было проведено разделение пациентов на группы по половому признаку (табл. 6). При сравнении средних показателей у мужчин с СРК и мужчин с НЯК показатели по всем шкалам (кроме шкал F и J) у мужчин с СРК превышали аналогичные показатели в группе НЯК, причем по шкале D превышение было достоверным. По

шкалам F и J показатели в группе мужчин с НЯК превышали аналогичные показатели в группе мужчин с СРК. При сравнении аналогичных параметров у женщин с СРК и женщин с НЯК показатели по всем шкалам у женщин с НЯК превышали аналогичные показатели в группе СРК, причем по шкале В превышение имело статистически значимые различия. В группе СРК средние показатели по всем шкалам у женщин превышали аналогичные показатели у мужчин. В группе НЯК средние показатели по всем шкалам у женщин также превышали аналогичные показатели у мужчин, причем по шкалам В и D превышение показателей было достоверным.

Таблица 5. Значения шкал Мак-Гилловского болевого опросника (MPQ $M \pm \sigma$) у пациентов с СРК и НЯК

Шкалы MPQ	СРК (n=80)	НЯК (n=40)
A	9,55±4,2	9,59±4,92
B	17,79±9,65	18,62±11,52
C	5,37±3,01	5,21±3,71
D	10,27±7,31	10,18±8,72
E	2,62±1,38	2,62±1,53
F	3,84±2,36	4,13±2,8
J	3,86±1,9	4,33±2,06

Примечание. Здесь и в табл. 6: А — суммарное число выбранных дескрипторов; В — суммарное ранговое число выбранных дескрипторов; С — индекс числа выбранных дескрипторов по сенсорной шкале; D — ранговое число выбранных дескрипторов по сенсорной шкале; E — индекс числа выбранных дескрипторов по эмоционально-аффективной шкале; F — ранговое число выбранных дескрипторов по эмоционально-аффективной шкале; J — ранговое число выбранных дескрипторов по эвалюативной шкале.

Таким образом, ведущим клиническим проявлением у пациентов с СРК и НЯК являлись абдоминалгии. В обеих группах чаще встречались боли умеренной интенсивности. Преобладающей локализацией боли у пациентов с СРК являлась околопупочная область, а у пациентов с НЯК — нижние отделы живота. Доминирующая роль в возникновении абдоминалгии у пациентов с СРК принадлежала эмоциональной нагрузке, а у пациентов с НЯК — диарее. Практически у 100% пациентов с НЯК ведущая роль в купировании болевого синдрома принадлежала спазмолитикам, что в 2,5 раза больше, чем у пациентов с СРК. Наиболее часто встречающимся нарушением стула являлась диарея, причем у пациентов с НЯК она встречалась в 2 раза чаще, чем у пациентов с СРК, и приближалась к 100%.

Таблица 6. Значения шкал Мак-Гилловского болевого опросника ($M \pm \sigma$) у пациентов с СРК и НЯК (для болей в животе). Деление с учетом пола

Шкалы MPQ	Группы			
	СРК		НЯК	
	М (n=24)	Ж (n=56)	М (n=20)	Ж (n=20)
A	9,12±4,85	9,98±4,98	8,53±4,26	10,60±5,02
B	16,84±10,24	18,74±11,13**	15,68±9,60*	21,40±12,40
C	4,89±3,29	5,11±0,91	4,37±3,04	6,00±1,12
D	10,02±5,01**	10,52±4,98	8,21±1,59*	12,05±2,86
E	2,43±1,58	2,81±1,42	2,26±1,41	2,95±1,51
F	3,61±2,41	4,07±2,97	3,68±2,50	4,55±2,10
J	3,54±2,31	4,18±1,98	3,84±1,98	4,80±2,61

* — достоверность различий ($p < 0,05$) между полами;

** — достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой НЯК.

ЛИТЕРАТУРА

- Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение//Consilium medicum. Прил. Диспепсия. — 2002.—С.31—36.
- Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника — от редакции//Клин. фармакол. и тер. — 1998.— Т.7, № 1.—С. 5—13.
- Карнаухов В.К. Неспецифический язвенный колит как системное проявление и его внекишечные проявления//Тр. 1-го Моск. мед. ин-та. — 1966.— Т.48.—С. 126—133.
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. — М.: Медицина, 2000.
- Михайлова Т.Д., Румянцев В.Г., Кольченко И.И. и др. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002.—№6.—С. 70—75.
- Соловьева А.Д. Атаракс в лечении синдрома вегетативной дистонии//Лечение нервных болезней. — 2004.— №2(14).—С. 31—33.
- Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. — М., 1986.—383 с.
- Фисенко О.В., Махов В.М., Матвеева Е.С. и др. К проблеме функциональных кишечных дискинезий//Тер. арх. — 1992.—№2.— С.63—66.
- Accarino A.M., Azpiroz F., Malagelada J.R. Irritable bowel syndrome. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in the irritable bowel syndrome//Gastroenterology. — 1990.— Vol.98.—P.1187—1192.
- Camilleri M. Management of the Irritable Bowel Syndrome//Gastroenterology. — 2001.— Vol.120.—P.652—668.
- Drossman D.A., Li Z., Leserman J. et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history//Gastroenterology. — 1996.—Vol.110.—P.999—1007.
- Drossman D.A., Creed F.H., Olden K.W. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders//Gut. — 1999.— Vol.45(Suppl.11).—P.25—30.
- Grider J.R., Foxx-Orenstein A.E., Ji-Guang J. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine//Gastroenterology. — 1998.— Vol.115.—P.370—380.
- Jones J., Richardson P., Hebden J.M. Value of simple screening tests for the diagnosis of diarrhoea//Gut. — 1999.—Vol.44.—A12.
- Lembo T., Naliboff B.D., Matin K. et al. Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioids//Pain. — 2000.—Vol.87.—P.137—147.
- Sidhu M., Cooke H.J. Role for 5-HAT and Ach in submucosal reflexes mediating colonic secretion//Amer. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.). — 1995.— Vol.32, №269.—G346—G351.
- Spiller R.S. Post-infectious IBS//M. Camilleri, R.C. Spiller, eds. Irritable bowel syndrome, Diagnosis and treatment. — London: W.B. Saunders, 2002.

ПОЯСНИЧНАЯ ПЕРИАРТИКУЛЯРНАЯ КИСТА ФАСЕТОЧНЫХ СУСТАВОВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Г.Ю. Евзиков¹, О.Е. Егоров¹, Ю.В. Горбачева²

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова;

²лаборатория электронной микроскопии и иммуногистохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

В статье приводится клиническое наблюдение больной с периапартулярной кистой фасеточного сустава L_{IV}–L_V. Периапартулярные кисты встречаются с частотой от 0,1 до 1% всех больных с корешковым болевым синдромом. Нестабильность позвоночного сегмента дегенеративного или посттравматического характера считается главным фактором в патогенезе развития синовиальных кист. Периапартулярные кисты исходят из полости межпозвонковых суставов и могут терять сообщение с полостью сустава. В зависимости от наличия или отсутствия синовиального эпителия периапартулярные кисты подразделяют на синовиальные и ганглионарные. Клиническая картина при периапартулярных кистах переменна и включает локальные боли в поясничном отделе позвоночника, корешковый болевой синдром, неврогенную клаудикацию. Магнитно-резонансная томография является самым достоверным способом диагностики периапартулярных кист. Консервативная терапия (назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, физиотерапии, постельного режима, эпидуральных и интраартулярных инъекций стероидных препаратов), а также чрескожная пункция кисты не приводят к стойкому лечебному эффекту. Наиболее радикальным способом лечения синовиальных кист является их хирургическое удаление, которое сопровождается отличными и хорошими результатами в 80% наблюдений.

Ключевые слова: радикулопатия, синовиальная киста.

Контакты: Григорий Юльевич Евзиков mmaevzikov@mail.ru

Synovial cyst of lumbar faset joints (case report and review of the literature)

G. Yu. Yevzikov¹, O. E. Yegorov¹, Yu. B. Gorbacheva²

¹Clinic of nervous diseases n.a. A. Ya. Kozhevnikov;

²Laboratory electronic microscopy and immunohistochemistry, First MSMU I. M. Setchenov, Moscow

The article reports a clinical case of a patient with synovial cyst of faset joints L_{IV}–L_V. Among all patients with radicular pain syndrome, the incidence of periarticular cysts is 0,1–1%. The main factor in the pathogenesis of synovial cysts development is spinal instability due to degeneration or trauma. Periarticular cysts emerge from the intervertebral joint cavity and may lose the connection with the cavity of the joint completely. According to presence or absence of synovial epithelium, periarticular cysts can be synovial or ganglionic. Clinical presentation of periarticular cysts is variable and includes local low back pain, radicular pain syndrome, neurogenous claudication. The most reliable method to diagnose periarticular cysts is magnetic resonance image. Conservative therapy (nonsteroid anti-inflammatory medications, physiotherapy, bed rest, epidural and intra-articular introduction of steroid medications) as well as percutaneous puncture of the cyst does not lead to durable medical effect. The most effective method of treatment of synovial cysts is to remove them surgically, which gives excellent or good results in 80% of cases.

Key words: radiculopathy, synovial cyst.

Contact: Evzikov mmaevzikov@mail.ru

Интраспинальные периапартулярные кисты были впервые описаны в 1880 г., а первое описание успешного оперативного лечения этой патологии датируется 1950 г. [22]. Термин «периапартулярная киста» может быть использован для всех кист, расположенных поблизости от фасеточного сустава, исходящих из него и врастающих в желтую связку [2, 6, 15, 16, 18, 22]. В эту группу включаются синовиальные и ганглионарные кисты, которые различаются по наличию или отсутствию синовиального эпителия в их полости [16, 18, 22].

Кистозные образования, располагающиеся на заднелатеральной поверхности позвоночного канала, имеющие связь с межпозвонковым суставом и выстланные изнутри синовиальным эпителием, называются синовиальными кистами. В настоящее время морфологическая эволюция синовиальных кист описана достаточно полно. Эти образования со временем могут терять связь с синовиальной полостью межпозвонкового сустава. После этого кисты утрачивают синовиальную выстилку и могут оссифицироваться. Кистозные образования, располагающиеся в периапартулярной зоне, но утрачивающие

связь с полостью сустава и лишенные внутренней синовиальной выстилки, называются ганглионарными (узловыми) кистами [16, 18, 22].

Частота встречаемости периапартулярных кист до настоящего момента четко не определена, возможна вариативность у различных популяций населения. По данным разных авторов, периапартулярные кисты могут встречаться с частотой от 0,1 до 1% корешковых болевых синдромов [2].

Периапартулярные кисты — болезнь пожилых людей, чаще они встречаются у лиц старше 60 лет [2, 5, 22].

Последние достижения диагностической техники и появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) значительно улучшили выявляемость периапартулярных кист [20, 22, 33]. МРТ-исследование — метод выбора для диагностики периапартулярных кист, позволяющий установить точный предоперационный диагноз в 90% наблюдений, в то время как КТ — в 70% наблюдений [12]. В типичных случаях при МРТ в T1-режиме содержимое кисты представляется гипо- или изоинтенсивным, а в T2-режиме — гиперинтенсивным [1, 3, 4,

20, 33]. Характер МР-сигнала определяется составом жидкости, содержащейся в кисте.

Патогенез образования синовиальных кист представляется достаточно противоречивым. Считается, что синовиальная киста формируется в результате выпячивания синовиальной сумки межпозвоночного сустава, образовавшаяся полость заполняется синовиальной жидкостью. Формированию синовиальной кисты могут способствовать воспалительные изменения межпозвоночного сустава, врожденные дефекты развития синовиальной ткани, муцинозная дегенерация суставной сумки, пролиферация мультипотентных мезенхимальных клеток [2, 10, 21, 28].

Нестабильность позвоночного сегмента дегенеративного или посттравматического характера считается ведущим фактором развития синовиальных кист [2, 22, 26, 29]. Сочетание высокой осевой нагрузки со сравнительно высокой мобильностью поясничного отдела позвоночника способствует преимущественному формированию синовиальных кист в этом отделе позвоночного столба. Наиболее часто встречаются синовиальные кисты на уровне сегмента L_{IV}—L_V, в более редких случаях кисты обнаруживаются на уровне L_V—S_I и L_{III}—L_{IV}. Синовиальные кисты редко наблюдаются в шейном отделе позвоночника, где встречаются в основном в сегментах с C_V—C_{VI} до C_{VII}—T_I [23, 31]. В менее подвижном грудном отделе позвоночника встречаемость синовиальных кист крайне редка [2, 22]. Артроз фасеточных суставов и дегенерация дисков имеют место у всех пациентов с синовиальными кистами, что доказывает их связь с дегенеративным процессом в позвоночнике [22, 28, 29].

Синовиальные кисты долгое время могут быть асимптомными. Затем, по мере их роста, в сочетании с развитием спаячного процесса в окружающей ткани, они приводят к компрессии невралических структур в позвоночном канале и развитию клинической картины компрессионной радикулопатии, стеноза позвоночного канала или синдрома конского хвоста, а при расположении кисты в шейном отделе — к компрессионной миелопатии [22, 23].

По данным литературы, клиническая картина заболевания при поясничных периапартулярных кистах включает в себя локальные боли в поясничном отделе позвоночника у 52% больных, корешковый болевой синдром — у 61,7%, нейрогенную клаудикацию — у 23,6% больных. При неврологическом осмотре у 37,2% пациентов выявляются двигательные расстройства, у 38% — чувствительные расстройства, у 35,2% — выпадения рефлексов [2, 29, 33]. Люмбальные синовиальные кисты могут приводить к острому болевому синдрому в результате кровоизлияний в полость кисты, которые встречаются у 2% больных с синовиальными кистами [2, 8, 14, 24, 32].

Консервативное лечение при этой патологии включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, физиотерапии, постельного режима, эпидуральных и периапартулярных инъекций стероидных препаратов. По данным разных авторов, консервативное лечение бывает эффективно у 10—40% больных, но длительность периода ремиссии после курса терапии, как правило, не превышает 6 мес. В последующем большинство этих больных подлежат хирургическому вмешательству в связи с рецидивом болевого синдрома [11, 22, 30].

Некоторые авторы предлагают использовать для лечения чрескожную пункционную аспирацию содержимого синовиальных кист [2, 19, 22]. Эта процедура привлекательна малоинвазивностью, но она не гарантирует стойкого и длительного эффекта декомпрессии дуральных структур из-за возможности повторного скопления жидкости в полости кисты, а также развития оссификации стенок кисты.

Наиболее радикальным способом лечения синовиальных кист является их хирургическое удаление. При этом стенку кисты рекомендуется удалить полностью, чтобы избежать рецидива. При условии полного иссечения кистозной стенки рецидивы кисты встречаются редко. Во многих публикациях подчеркивается необходимость полного удаления синовиальной ткани фасеточного сустава, чтобы избежать рецидива, который может возникнуть из остатков синовиальной оболочки [2, 9, 15, 17, 18, 21, 22, 25, 33].

В целом хирургическое лечение сопровождается различными и хорошими результатами приблизительно в 80% случаев [2, 7, 9, 18, 22, 27]. Несмотря на склонность к гипермобильности сегмента позвоночника, который является источником формирования синовиальной кисты, катамнестическое наблюдение за пациентами после удаления кисты выявило, что не более чем у 2% больных требуется отсроченная стабилизирующая операция в связи с развитием клинически значимой нестабильности оперированного сегмента [1, 2, 17, 21, 22, 33].

Нам не удалось найти в отечественной литературе клинических описаний периапартулярных кист поясничного отдела позвоночника. Мы приводим клиническое наблюдение для ознакомления неврологов с этой редкой патологией, которая может быть причиной стойких болей в спине, радикулопатического синдрома и синдрома компрессии корешков конского хвоста.

Пациентка Ю., 58 лет, поступила в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на боль в поясничной области ломящего и тянущего характера с иррадиацией в левую ягодицу и в левую ногу по задненаружной поверхности левого бедра, наружной поверхности голени и тыльной поверхности стопы вплоть до I и II пальцев, легкое онемение в промежности.

В молодости пациентка активно занималась спортом, была мастером спорта по горным лыжам. В анамнезе отмечаются многочисленные травмы, связанные с прыжками и падениями во время спортивных занятий. Периодические боли в пояснице беспокоят в течение многих лет. К врачам по этому поводу не обращалась.

В октябре 2008 г. пациентка стала ощущать дискомфорт и легкое онемение в аногенитальной области. В ноябре 2008 г. к этим ощущениям присоединилась и стала практически постоянной боль по задней поверхности левого бедра. При этом в вертикальном положении быстро нарастало ощущение «усталости» в пояснице. Больная чувствовала потребность лечь, в этом положении все неприятные ощущения проходили, а боли в области левого бедра становились менее интенсивными.

В январе 2009 г. отметила усиление болей в пояснично-крестцовой области, которые уже не регрессировали в положении лежа. Боль в левой ноге распространилась до стопы. Пациентке проводилось амбулаторное лечение, которое включало инъекции диклофенака, мильгаммы, иглорефлексотерапию, массаж, параартуляр-

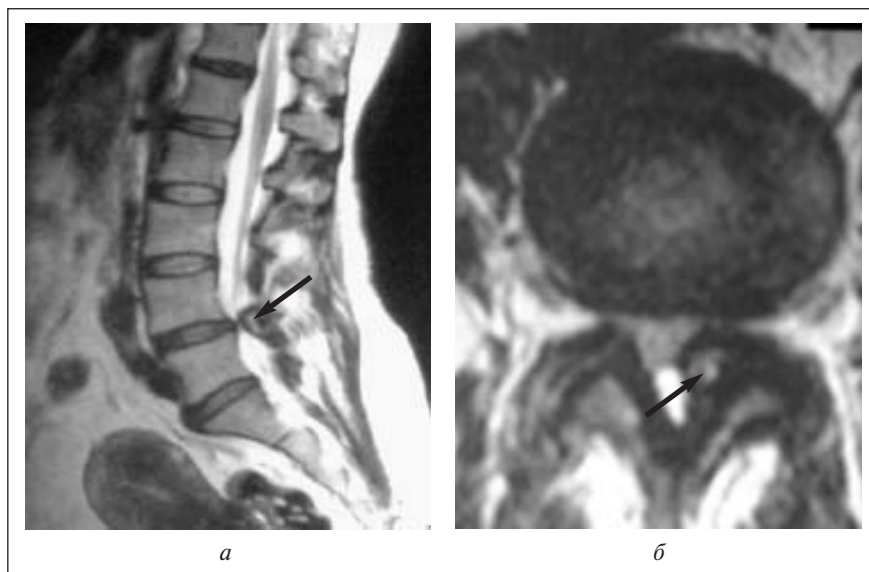


Рис. 1. МР-томограммы поясничного отдела позвоночника в T2-режиме в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях. Аксиальная проекция выполнена на уровне диска L_{IV}—L_V.

В сагиттальной проекции (а) виден блок позвоночного канала за счет дорсальной компрессии на уровне диска L_{IV}—L_V (стрелка). В аксиальной проекции (б) визуализируется патологическое объемное образование (стрелка), примыкающее к медиальной поверхности фасеточного сустава слева, — синовиальная киста. МР-сигнал от ткани внутри образования высокоинтенсивный, что характерно для кистозной жидкости

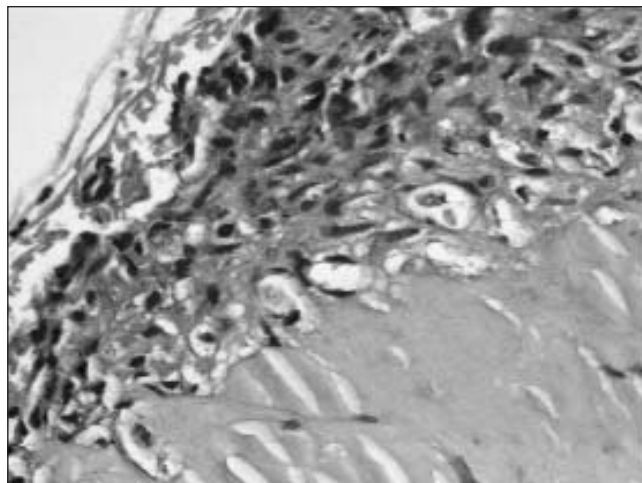


Рис. 2. Микрофотография препарата удаленной стенки кисты. Окраска гематоксилином и эозином; ×400. Проплиферация синовиоцитов, характерная для стенки синовиальной кисты

ные блокады с дипроспаном. Уменьшения болевого синдрома не отмечалось.

В августе 2009 г. была выполнена МРТ поясничного отдела позвоночника. Обнаруженные на томограммах изменения расценены как «поясничный стеноз», в связи с чем пациентка была госпитализирована в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. При поступлении обращали на себя внимание болезненное напряжение паравerteбральных поясничных мышц, левосторонний сколиоз. При пальпации отмечается болезненность области левого фасеточного сустава на уровне L_{IV}—L_V.

При осмотре пациентка предъявляла жалобы на распространение боли по ноге в зоне иннервации корешка L_V слева, но симптомы натяжения отрицательны. Боли носили постоянный характер. В связи с выраженностью болевого синдрома не может работать, постоянно принимает анальгетики. Парезов и расстройств чувствительности в ногах нет. Субъективно отмечает ощущение легкого онемения в промежности, но при проверке болевой и температурной чувствительности четких признаков гипестезии указанной зоны не выявлено.

На МР-томограммах поясничного отдела позвоночника на аксиальных срезах, проведенных по уровню диска L_{IV} в проекции медиальной поверхности фасеточного сустава L_{IV}—L_V слева, определялось патологическое объемное образование неоднородной плотности по МР-сигналу (рис. 1). По периферии образования отмечался гипоинтенсивный сигнал (капсула), в центре — гиперинтенсивный (кистозная жидкость). МРТ-картина была характерна для синовиальной кисты левого фасеточного сустава L_{IV}—L_V. Киста находилась в просвете позвоночного канала и приводила к компрессии и деформации дуральных структур.

Учитывая стойкий характер люмбаго, распространенность боли в зоне иннервации корешка L_V слева, МРТ-признаки компрессии дурального мешка в зоне отхождения данного корешка, отсутствие эффекта от консервативного лечения, было проведено оперативное вмешательство. В ходе операции обнаружена типичная морфологическая картина периапартулярной кисты левого фасеточного сустава L_{IV}—L_V. Произведена резекция периапартулярной кисты. Дуральный мешок и начальные отделы корешка L_V декомпримированы.

После операции отмечен полный регресс болевого синдрома. Операционная рана зажила первичным натяжением. При гистологическом исследовании стенки удаленной кисты в ее ткани отмечена пролиферация синовиоцитов — основной микроскопический признак синовиальной кисты (рис. 2).

Через 3 нед после операции вернулась к работе. При контрольном осмотре через 1 мес после операции пациентка жалоб не предъявляла, сохранялся умеренно выраженный сколиоз, который значительно уменьшился по сравнению с предоперационным состоянием.

Таким образом, периапартулярные кисты являются одной из причин болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника, диагностируются при МРТ и, в отличие от грыж межпозвонковых дисков, обладают более широким спектром клинических проявлений. Методом выбора является хирургическое лечение периапартулярных кист, которое приводит к хорошим и отличным результатам в 83% случаев. Полное иссечение кисты является главным фактором для достижения благоприятного результата лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Apostolaki E., Davis A.M., Evans N. et al. MR-imaging of lumbar facet joint synovial cysts//Orthopedics. — 2000.— Vol.10.—P.615—623.
2. Boviatis E.J., Staurinou L.C., Kouyalis A.T. et al. Spinal synovial cysts: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment in a series of seven cases and literature review//Eur. Spine J. — 2008.—June.— Vol.17,N6.—P.831—837.
3. Budris D.M. Radiologic case study. Intraspinial lumbar synovial cyst//Orthopedics. — 1991.—Vol.613.— P.618—620.
4. Casselman E.S. Radiologic recognition of symptomatic spinal synovial cysts// Am. J. Neuroradiol. — 1985.—Vol.6.— P.971—973.
5. Charest D.R., Kenny B.G. Radicular pain caused by synovial cyst: an underdiagnosed entity in the elderly?// J. Neurosurg. — 2000.—Vol.92(Suppl.1).— P.57—60.
6. Cohen-Gadol A.A., White J.B., Lynch J.J. et al. Synovial cysts of the thoracic spine//J. Neurosurg. Spine. — 2004.— Vol.1.—P.52—57.
7. Deinsberger R., Kinn E., Ungersbock K. Microsurgical treatment of juxta facet cysts of lumbar spine//J. Spinal. Disord. Tech. — 2006.—Vol.19.—P.155—160.
8. Eck J.C., Triantafyllou S.J. Hemorrhagic lumbar synovial facet cyst secondary to anticoagulation therapy//Spine J. — 2005.—Vol.5.—P.451—453.
9. Eyster E.F., Scott W.R. Lumbar synovial cysts: report of eleven cases//Neurosurgery. — 1989.—Vol.24.—P.112—115.
10. Finkelshtein S.D., Sayegh R., Watson P. et al. Juxta-facet cysts. Report of two cases and review of the clinicopathologic features//Spine. — 1993.—Vol.18.—P.779—782.
11. Gökmen Kahilogullary, Hakan Tuna, Ayhan Attar: Management spinal synovial cysts. Spinal synovial Kistler//Turkish Neurosurg. — 2008.—Vol.18.—N2.— P.211—214.
12. Hemminghytt S., Daniels D.L., Williams A.L. et al. Intraspinial synovial cysts: natural history and diagnosis by CT//Radiology. — Vol.145.—P.375—376.
13. Hodges S.D., Frongzak S., Zindrick M.R. et al. Extradural synovial thoracic cyst//Spine. — 1994.—Vol.19.— P.2471—2473.
14. Howling S.J., Kessel D. Case report: acute radiculopathy due to a haemorrhagic lumbar synovial cyst//Clin. Radiol. — 1997.—Vol.52.—P.73—74.
15. Indar R., Tsiridis E., Morgan M. et al. Intraspinial lumbar synovial cysts: diagnosis and surgical management//Surgeon. — 2004.—Vol.2.—P.141—144.
16. Kao C.C., Winkler S.S., Turner J.H. Synovial cyst of spinal facet. Case report// J. Neurosurg. — 1974.—Vol.41.—P.372—376.
17. Khan A.M., Synnot K., Cammisa F.P. et al. Lumbar synovial cyst of the spine: an evaluation of surgical outcome// J. Spinal. Disord. Tech. — 2005.—Vol.18.— P.127—131.
18. Kjerulf T.D., Terry D.W. Jr., Boubelik R.J. Lumbar synovial or ganglion cysts//Neurosurgery. — 1986.—Vol.19.— P.415—420.
19. Koenigsberg R.A. Percutaneous aspiration of lumbar synovial cyst: CT and MRI considerations//Neuroradiology. — 1998.— Vol.40.—P.272—273.
20. Liu S.S., Williams K.D., Draer B.P. et al. Synovial cyst of the lumbosacral spine: diagnosis by MR imaging// Am. J. Neuroradiol. — 1989.—Vol.10.— P.1239—1242.
21. Lyons M.K., Atkinson J.L., Wharen R.E. et al. Surgical evaluation and management of lumbar synovial cysts: the Mayo clinic experience//J. Neurosurg. — 2000.—Vol.93.(Suppl.1).—P.53—57.
22. Metellus P., Fuentes S., Adetchessi T. et al. Retrospective study of 77 patients harbouring lumbar synovial cysts: functional and neurological outcome//Acta neurochir. (Wien). — 2006.—Vol.148.— P.47—54.
23. Miwa M., Doita M., Takayama H. et al. An expanding cervical synovial cyst causing acute cervical radiculopathy// J. Spinal. Disord. Tech. — 2004.—Vol.17.— P.331—333.
24. Miyatake N., Aizawa T., Hyodo H. et al. Facet cyst haematoma in the lumbar spine: a report of four cases//J. Orthopaedic Surgery. — 2009.—Vol.17.—N1.—P.80—84.
25. Onofrio B.M., Mih A.D. Synovial cysts of the spine//Neurosurgery. — 1988.— Vol.22.—P.642—647.
26. Pathria M., Sartoris D.J., Resnick D. Osteoarthritis of facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment//Radiology. — 1987.— Vol.164.—P.227—230.
27. Pendleton B., Carl B., Pollay M. Spinal extradural benign synovial or ganglion cyst: case report and review of the literature//Neurosurgery. — 1983.— Vol.13.—P.322—326.
28. Rousseaux P., Durot J.F., Pluot M. et al. Synovial cysts and synovialomas of the lumbar spine. Histopathologic and neuro-surgical aspects apropos of 8 cases//Neurochirurgie. — 1989.—Vol.35.— P.31—39.
29. Sabo R.A., Tracy P.T., Weinger J.M. A series of 60 juxtafacet cysts: clinical presentation, the role of spinal instability and treatment//J. Neurosurg. — 1996.— Vol.85.—P.560—565.
30. Shah R.V., Luts G.E. Lumbar intraspinal synovial cysts: conservative management and review of the world's literature//Spine J. — 2003.—Vol.3.— P.479—488.
31. Song J.K., Musleh W., Cristie S.D. et al. Cervical juxtafacet cysts: case report and literature review//Spine J. — 2006.—Vol.6.— P.279—281.
32. Tatter S.B., Cosgrove G.R. Hemorrhage into a lumbar synovial cyst causing an acute cauda equine syndrome. Case report// J. Neurosurg. — 1994.—Vol.81.—P.449—452.
33. Tillich M., Trummer M., Lindbichler F., Flashka G. Symptomatic intraspinal synovial cysts of the lumbar spine: correlation of MR and surgical findings//Neuroradiology. — 2001.—Vol.43.— P.1070—1075.

БОЛЬ: ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов

Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов. Большая распространенность болевых синдромов оборачивается значительными материальными, социальными и нравственными потерями. В современных подходах к терапии боли все более популярным и обоснованным становится выбор препаратов на основе знаний о механизмах боли, что позволяет более дифференцированно и целенаправленно влиять на болевой синдром, а также снижать риски нежелательных эффектов. В обзоре представлены современные взгляды на патогенез боли, а также рекомендации по выбору препаратов для лечения боли в зависимости от механизмов, лежащих в основе болевого синдрома.

Ключевые слова: патогенез боли, острая и хроническая боль, ноцицептивная и невропатическая боль, фармакотерапия боли, нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, мышечные релаксанты.
Контакты: Андрей Борисович Данилов andreidanilov@mail.ru

Pain: pathogenesis and methods of treatment

A.B. Danilov, Al.B. Danilov

Department of nervous disease, Faculty of Postgraduate Education, First MSU I.M. Setchenov, Moscow

Pain is the most frequent complain of patients. Due to its subjective nature, it is also the most complicated one. Pain syndromes are widely spread and result in significant material, social and moral losses. Modern approach to pain treatment is careful choice of pain medication based on the knowledge of the mechanisms of pain, which allows to influence the pain syndrome more differentially and purposefully and to decrease the risk of undesirable effects. The survey focuses on modern understanding of pathogenesis of pain and gives advice on choosing pain medication due to the mechanisms of the pain syndrome.

Key words: pathogenesis of pain, acute and chronic pain, nociceptive and neuropathic pain, pharmacotherapy of pain, NSAID, antiepileptic drugs, antidepressants, local anesthesia, muscle relaxant.
Contact: Danilov andreidanilov@mail.ru

Острая боль (ОБ) — это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. Развитие ОБ связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры. Острый болевой синдром развивается в 80% случаев, имеет защитное, предупредительное значение, так как свидетельствует о «повреждении» и вынуждает человека предпринять меры для выяснения причины боли и ее устранения. Длительность ОБ определяется временем восстановления поврежденных тканей и/или нарушенной функции гладких мышц и обычно не превышает 3 мес. ОБ обычно хорошо купируется анальгетиками.

В 10–20% случаев ОБ переходит в хроническую, которая длится более 3 мес. Однако главным отличием хронической боли (ХБ) от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. ХБ не носит защитного характера. В последние годы ХБ стала рассматриваться не только как синдром, но и как отдельная нозология (бо-

лезнь). Ее формирование и поддержание зависят в большей степени от комплекса психологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия. ХБ может сохраняться после завершения процессов заживления, т. е. существовать вне зависимости от повреждения (наличия ноцицептивного воздействия). ХБ не купируется анальгетиками и часто приводит к психологической и социальной дезадаптации пациентов (табл. 1).

Одной из возможных причин, способствующих хронизации боли, является лечение, неадекватное механизмам развития болевого синдрома. Устранение причины ОБ и/или максимально эффективное ее лечение — залог профилактики трансформации ОБ в ХБ. Таким образом, адекватное лечение ОБ — эффективная профилактика ХБ.

ОБ всегда указывает на конкретную проблему или угрозу для человека, в этом ее биологический смысл и «польза», в то время как ХБ является во всех случаях патологическим состоянием, приводящим к дезадаптации и снижению качества жизни пациента. А для общества ХБ оборачивается огромными экономическими потерями.

Важное значение для успешного лечения боли имеет определение ее патогенеза. Наиболее часто встречается **ноцицептивная боль**, возникающая при активации (раздражении) периферических болевых рецепторов — ноцицепторов, локализованных практически во всех органах и системах. Примерами таких состояний являются коронарный синдром, плеврит, панкреатит, язва желудка, почечная колика, суставной синдром, повреждения кожи, связок, мышц и т. д. **Невропатическая боль** возникает вследствие повреждения различных отделов соматосенсорной нервной системы (периферической и центральной) [2].

Ноцицептивные болевые синдромы чаще всего являются острыми (ожог, порез, ушиб, ссадина, перелом, растяжение), но могут носить и хронический характер (остеоартроз). При этом виде боли фактор, вызвавший ее, как

Таблица 1. Боль: острая и хроническая

ОБ (80%)	ХБ (20%)
Сохраняется менее 3 мес	Сохраняется более 3 мес
Возникает в результате повреждения тканей	Продолжается после заживления первоначального повреждения
Имеет защитное значение	Не имеет защитного значения
Разрешается по мере заживления	Существует вне зависимости от повреждения
Купируется анальгетиками	Не купируется анальгетиками

правило, очевиден, боль обычно хорошо локализована (ноцицептивная боль обычно локализуется в зоне повреждения). Описывая ноцицептивную боль, пациенты чаще всего пользуются определениями «сжимающая», «ноющая», «пульсирующая», «режущая». В лечении ноцицептивной боли хороший терапевтический эффект можно получить при назначении простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При ликвидации причины (прекращении раздражения ноцицепторов) ноцицептивная боль проходит [2].

Причинами невропатической боли могут быть повреждение афферентной соматосенсорной системы на любом уровне, начиная от периферических чувствительных нервов и заканчивая корой больших полушарий, а также нарушения в нисходящих антиноцицептивных системах. При поражении периферической нервной системы (ПНС) боли называют периферическими, при поражении центральной нервной системы (ЦНС) — центральными (табл. 2).

Невропатическая боль, возникающая при повреждении различных участков нервной системы, характеризуется пациентами как гжущая, стреляющая, холодящая и сопровождается объективными симптомами раздражения нервов (гиперестезия, парестезия, гипералгезия) и/или нарушения их функции (гипестезия, анестезия). Характерным симптомом невропатической боли является аллодиния — боль, возникающая в ответ на действие неболевого стимула (поглаживание кисточкой, ватой, температурный фактор).

Невропатическая боль плохо поддается лечению стандартными анальгетиками и НПВП и часто приводит к выраженной дезадаптации пациентов.

В практике невролога, травматолога, онколога встречаются болевые синдромы, в клинической картине которых наблюдаются симптомы как ноцицептивной, так и невропатической боли, — «смешанная боль» (табл. 3). Такая ситуация может возникать, например, при компрессии опухоли нервного ствола, раздражении межпозвонковой грыжей спинномозгового нерва (радикулопатии) либо при компрессии нерва в костном или мышечном канале (туннельные синдромы). В лечении смешанных болевых синдромов необходимо воздействие на оба: ноцицептивный и невропатический — компоненты боли.

Ноцицептивная и антиноцицептивная системы

В формировании боли принимают участие две системы: ноцицептивная и антиноцицептивная.

Ноцицептивная система (является восходящей) обеспечивает проведение боли от периферических (ноцицептивных) рецепторов до коры головного мозга. Антиноцицептивная система (является нисходящей) предназначена для контроля над болью [5].

На первом этапе формирования боли происходит активация болевых (ноцицептивных) рецепторов. К активации болевых рецепторов может привести, например, вос-

Таблица 2. Периферическая и центральная невропатическая боль

Периферическая невропатическая боль (поражение ПНС)	Центральная невропатическая боль (поражение ЦНС)
Полиневропатии Постгерпетическая невралгия Тригеминальная невралгия Фантомные боли Комплексный регионарный болевой синдром 2-го типа Мононевропатии Плексопатии	Рассеянный склероз Постинсультная боль Травма спинного мозга Миелопатии Сирингомиелия

палительный процесс. Это вызывает проведение болевых импульсов к задним рогам спинного мозга.

Этот болевой импульс затем передается в вышележащие отделы ЦНС (таламус, кора головного мозга), где происходит обработка и интерпретация информации о характере и локализации боли.

Однако финальное восприятие боли в значительной степени зависит от активности антиноцицептивных систем (модулирующих боль). Антиноцицептивные системы головного мозга играют ключевую роль в формировании боли и изменении реакции на боль. Очевидны их широкая представленность в головном мозге и включение в различные нейротрансмиттерные механизмы (норадреналин, серотонин, опиоиды, дофамин). Эти системы работают не изолированно, а взаимодействуя между собой и с другими системами; они регулируют не только болевую чувствительность, но и сопряженные с болью вегетативные, моторные, нейроэндокринные, эмоциональные и поведенческие проявления боли. Иными словами, имеется тесное взаимодействие антиноцицептивной системы с интегративными неспецифическими церебральными системами, что позволяет рассматривать их как важнейшую систему, определяющую не только характеристики болевого ощущения, но и его многообразные психофизиологические и поведенческие корреляты [1]. В зависимости от активности антиноцицептивных систем боль может усиливаться или уменьшаться.

Лекарственные препараты для лечения боли

Лекарственные препараты для лечения боли назначают с учетом предполагаемых механизмов боли. Понимание механизмов формирования болевого синдрома позволяет назначить индивидуальное лечение в каждом случае. При ноцицептивной боли с наилучшей стороны зарекомендовали себя анальгетики и НПВП, в то время как при невропатической боли обоснованным является применение антидепрессантов, антиконвульсантов и местных анестетиков. На рис. 1 представлено действие основных групп препаратов в зависимости от механизма развития боли.

Таблица 3. Примеры различных типов боли

Невропатическая боль	Смешанная боль (ноцицептивный + невропатический компоненты боли)	Ноцицептивная боль
Диабетическая полиневропатия Постгерпетическая невралгия Постинсультная боль Тригеминальная невралгия	Компрессионная радикулопатия Послеоперационная люмбоишалгия Поясничный стеноз Онкологическая боль Туннельные синдромы Фибромиалгия	Боль после механической травмы Боль при воспалении Артродатические болевые синдромы Миофасциальные болевые синдромы

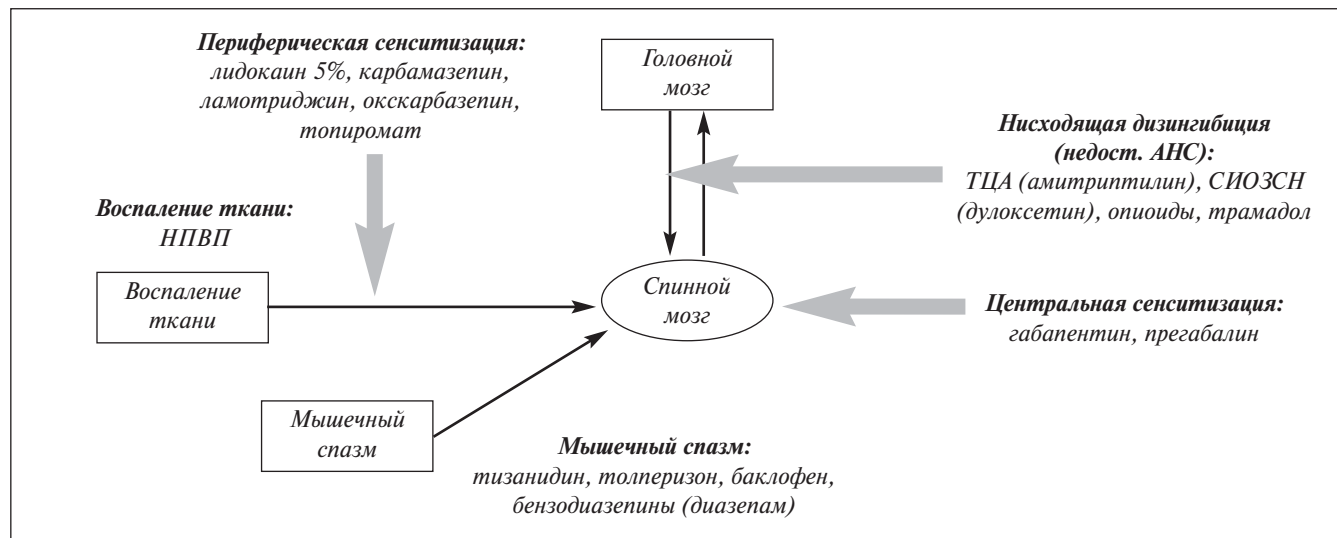


Рис. 1. Механизмы боли и действие лекарственных препаратов

НПВП

Если в патогенезе болевого синдрома ведущую роль играют механизмы воспаления, то наиболее целесообразным в этом случае является назначение препаратов из группы НПВП. Их применение позволяет подавить синтез альгогенов в поврежденных тканях, что предотвращает развитие периферической и центральной сенситизации [7]. Кроме болеутоляющего эффекта, препараты из группы НПВП оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Современная классификация НПВП предполагает разделение этих средств на несколько групп, отличающихся друг от друга селективностью в отношении ферментов циклооксигеназы 1-го и 2-го типов (ЦОГ 1 и ЦОГ 2), которые участвуют в ряде физиологических и патологических процессов [4]:

- Неселективные ингибиторы ЦОГ 1 и ЦОГ 2: диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, напроксен и др.
- Селективные ингибиторы ЦОГ 2: «коксибы» (целекоксиб, вальдекоксиб*, эторикоксиб, лумиракоксиб*); другие (мелоксикам, нимесулид, набуметон*, этодолак*).
- Селективные ингибиторы ЦОГ 1** — аспирин в низких дозах.

Считается, что противовоспалительный эффект препаратов из группы НПВП связан в основном с их влиянием на ЦОГ 2. Однако исследования последних лет обнаруживают и другие механизмы анальгетического действия некоторых препаратов из группы НПВП. Так, было показано, что диклофенак (Вольтарен) может оказывать противовоспалительное действие не только через ЦОГ-зависимые, но и через другие периферические, а также центральные механизмы (табл. 4) [8, 11, 13, 14].

Высокая эффективность диклофенака определяется сразу несколькими механизмами действия. Одни предопределены ЦОГ-зависимым противовоспалительным эффектом, другие связаны с центральным и периферическим ЦОГ-независимыми анальгетическими механизмами

* Не зарегистрированы в РФ.

** Блокирует ЦОГ 1-зависимую агрегацию тромбоцитов, но не обладает противовоспалительной и анальгетической активностью.

Таблица 4. Анальгетический механизм действия диклофенака (Вольтарена)

Анальгезия, связанная с периферическим противовоспалительным эффектом (ЦОГ 1 И ЦОГ 2-зависимый механизм)

Анальгезия, связанная с периферическим противовоспалительным эффектом (ЦОГ-независимая):

- сдерживает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [14]
- влияет на баланс цитокинов (снижает концентрацию интерлейкина 6 и повышает содержание интерлейкина 10) [11]
- уменьшает выработку свободных кислородных радикалов [8]

Прямое анальгетическое действие, НЕ связанное с противовоспалительным эффектом

- центральное (повышает в мозге концентрацию метаболитов триптофана) [13]
- периферическое (активация калиевых каналов) [Tonussi C.R. et al., 1994; Alves D.P. et al., 2004; Ortiz M.I. et al., 2003]

ми действия препарата. Совокупность этих механизмов обеспечивает диклофенаку выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, востребованные при лечении различных ноцицептивных болевых синдромов.

Клинические исследования указывают и на то, что зависимость проявления побочных эффектов от селективности НПВП также не однозначна. По данным T. Grosseg и соавт., вероятность развития побочных эффектов со стороны ЖКТ увеличивается при увеличении степени селективности НПВП к ЦОГ 1, при этом, с другой стороны, увеличение селективности препарата к ЦОГ 2 характеризуется увеличением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [12]. Диклофенак в данном исследовании характеризовался сбалансированным риском со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Вероятность развития осложнений зависит не только от селективности НПВП, но и от дозы препарата. Так, в исследовании R.L. Dreiser и соавт. было показано, что частота развития побочных эффектов при применении селективного ингибитора ЦОГ 2 мелоксикама в дозе 15 мг не отличалась от частоты развития побочных эффектов при применении 150 мг Вольтарена (диклофенака) [10] (рис. 2).

Местные анестетики

Ограничения поступления ноцицептивной информации в ЦНС можно достичь при применении различных местных анестетиков, которые могут не только предотвратить сенситизацию ноцицептивных нейронов, но и способствовать нормализации в зоне повреждения микроциркуляции, уменьшению воспаления и улучшению обмена веществ. Наряду с этим местные анестетики расслабляют поперечно-полосатую мускулатуру, устраняют патологическое напряжение мышц, которое является дополнительным источником боли [7].

К местным анестетикам относят вещества, вызывающие временную потерю чувствительности тканей в результате блокады проведения импульсов в нервных волокнах. Наибольшее распространение среди них получили лидокаин, новакаин, артикаин и бупивакаин. Механизм действия местных анестетиков связан с блокированием Na⁺-каналов на мембране нервных волокон и торможением генерации потенциалов действия.

Антиконвульсанты

Длительно существующее раздражение ноцицепторов или периферических нервов приводит к развитию периферической и центральной сенситизации (гипервозбудимости).

Существующие сегодня препараты из группы антиконвульсантов, применяемые для лечения боли, имеют различные точки приложения. Дифенин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, вальпроаты, топирамат действуют, главным образом, подавляя активность потенциал-зависимых натриевых каналов, предотвращая спонтанную генерацию эктопических разрядов в поврежденном нерве. Эффективность этих препаратов доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической невропатией, фантомно-болевым синдромом.

Габапентин и прегабалин тормозят вход ионов кальция в пресинаптическую терминаль ноцицепторов, тем самым уменьшая выброс глутамата, что приводит к уменьшению возбудимости ноцицептивных нейронов спинного мозга (уменьшает центральную сенситизацию). Эти препараты также модулируют активность NMDA-рецепторов и снижают активность Na⁺-каналов.

Антидепрессанты

Антидепрессанты и препараты из группы опиоидов назначают с целью усиления антиноцицептивных влияний. При лечении болевых синдромов в основном используют препараты, механизм действия которых связан с блокадой обратного захвата моноаминов (серотонина и норадреналина) в ЦНС. Обезболивающий эффект антидепрессантов может быть частично обусловлен и непрямым анальгетическим (тимолептическим) действием, так как улучшение настроения благоприятно сказывается на оценке боли и уменьшает болевое восприятие. Кроме того, антидепрессанты потенцируют действие наркотических анальгетиков, повышая их сродство к опиоидным рецепторам [7].

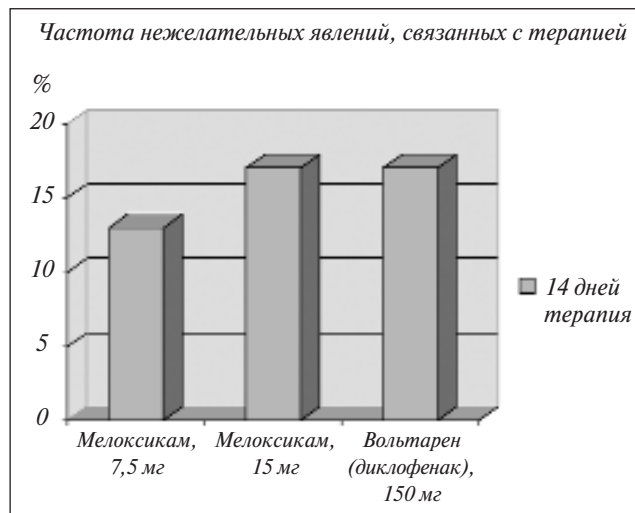


Рис. 2. Зависимость переносимости НПВП от дозы (no Dreiser R. et al., 2001)

Мышечные релаксанты

Мышечные релаксанты применяют в случаях, когда свой вклад в формирование боли вносит мышечный спазм. Следует отметить, что мышечные релаксанты не оказывают влияние непосредственно на мышцы, а действуют на уровне спинного мозга. В нашей стране для лечения болезненных мышечных спазмов используют тизанидин, баклофен, толперизон, а также препарат из группы бензодиазепинов (диазепам). В последнее время с целью расслабления мышц в лечении миофасциальных болевых синдромов применяются инъекции ботулинотоксина типа А [6].

У представленных препаратов — разные точки приложения. Баклофен является агонистом ГАМК-рецепторов на спинальном уровне и применяется обычно при спастических состояниях. Толперизон блокирует Na⁺-каналы интернейронов спинного мозга и уменьшает выброс болевых медиаторов в нейронах спинного мозга. Согласно Европейским рекомендациям была доказана его миорелаксирующая, но не анальгетическая эффективность. Тизанидин стимулирует пресинаптические α₂-рецепторы, подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату (NMDA-ре-

Таблица 5. Европейские и Американские рекомендации по лечению боли в спине

Рекомендации	Тизанидин (Сирдалуд)	Толперизон	Баклофен
Европейские — «Лечение острой неспецифической боли в спине»	+	—	+**
Европейские — «Лечение хронической боли в спине»	+	+*	+**
Американские — «Лечение острой и хронической боли в спине»	+	—	+

Источники: European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care//Eur. Spine. J. — 2006.—Vol.15 (Suppl. 2).—S169—S191; European Guidelines for the management of chronic non-specific low-back pain/Chou R., Huffman L.H. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline//Ann. Intern. Med. — 2007.
Примечание. * — доказана миорелаксирующая, но не анальгетическая эффективность на 21-й день терапии; ** — обычно применяется при спастических состояниях; «+» — препарат включен в рекомендации; «—» — препарат не включен в рекомендации.

цепторы). Вследствие этого на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения. Поскольку именно этот механизм отвечает за избыточный мышечный тонус, то при его подавлении мышечный тонус снижается. В дополнение к миорелаксирующим свойствам тизанидин оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект. Благодаря доказанному двойному механизму действия, миорелаксирующему и обезболивающему, тизанидин входит в Европейские и Американские рекомендации по лечению острой и хронической боли в спине.

Заключение

В современных подходах к терапии боли все более популярным и обоснованным становится выбор препара-

тов на основе знания механизмов боли. Это позволяет более дифференцированно и целенаправленно влиять на болевой синдром, а также снизить риски нежелательных эффектов. Особенно важно это при лечении ХБ, когда зачастую приходится использовать одновременно несколько лекарственных препаратов. Все более очевидной становится ограниченность выбора препарата в соответствии с хорошо известной «лестницей ВОЗ» — в зависимости только от интенсивности боли. Следует, однако, учитывать, что пока мы не всегда можем по клиническим характеристикам достоверно судить о механизмах боли. Но, учитывая текущие научные исследования, можно рассчитывать, что в перспективе такие клинические ориентиры будут разработаны, что, несомненно, поднимет эффективность фармакотерапии боли на более высокий уровень.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вейн А.М. (ред.) Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2001.—372 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007.—198 с.
3. Данилов Ал.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуда) в клинической практике//РМЖ. — 2009.—Т.17, № 20.—С.1370—1376.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Клинические рекомендации. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.—168 с.
5. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004.—144 с.
6. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике//РМЖ. — 2006.—Т.14, №23.—С.1700—1708.
7. Яхно Н.Н. Боль. Руководство для врачей и студентов. — М.: Медпресс, 2009.—304 с.
8. Bell A.L., Adamson H., Kirk F. et al. Diclofenac inhibits monocyte superoxide production ex vivo in rheumatoid arthritis//Rheumatol. Int. — 1991.—Vol.11(1).—P.27—30.
9. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms /prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy: ed H. Merskey, N. Bogduk. — 2nd ed — Seattle: IASP Press, 1994.—222 p.
10. Dreiser R.L., Parc J.M., Velicitat P., Leu P.L. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomized, double-blind trials versus placebo or diclofenac//Inflammation Res. — 2001.—Vol.50(Suppl. 1).—P.17—23.
11. Gonzalez E., de la Cruz C., de Nicolas R. et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis//Agents Actions. — 1994.—May.—Vol.41(3—4).—P.171—8.
12. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A.. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX—2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities//J. Clin. Invest. — 2006.—Vol.116.—P.4—15.
13. Mahdy A.M., Galley H.F., Abdel-Wahed M.A. et al. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery//Br. J. Anaesth. — 2002.—Jun.—Vol.88(6).—P.797—802.
14. Martinez L.L., Aparecida de Oliveira M., Fortes Z.B. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats//Hypertension. — 1999.—Oct.—Vol.34(4, Pt. 2).—P.997—1001.
15. Turk D., Melzack R. Handbook of Pain Assessment. — New York: Guilford Press, 2001.—P.11.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ЦЕЛЕКОКСИБОМ И КОМБИНАЦИИ ДИКЛОФЕНАКА С ОМЕПРАЗОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ИССЛЕДОВАНИЕ CONDOR)

Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial

Francis K.L. Chan, Angel Lanas, James Scheiman, Manuela F. Berger, Ha Nguyen, Jay L. Goldstein

Lancet 2010; 376: 173–79

Реферат

Актуальность. Лечение с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оказывающих селективное ингибирующее влияние на циклооксигеназу (ЦОГ) 2, и неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) приводит практически к одинаковым последствиям со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако риск развития клинически значимых изменений со стороны ЖКТ в целом при использовании селективных ингибиторов, по всей видимости, ниже, чем при использовании неселективных ингибиторов ЦОГ. Целью нашего исследования являлось сравнение риска развития желудочно-кишечных осложнений при назначении целекоксиба и при применении диклофенака медленного высвобождения в сочетании с омепразолом.

Методы. На базе 196 центров 32 стран в течение 6 мес проводилось рандомизированное двойное слепое исследование, в котором участвовали пациенты с остеоартрозом или ревматоидным артритом с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ. Результаты исследований участников на наличие *Helicobacter pylori* были отрицательными. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте ≥ 60 лет или пациенты в возрасте ≥ 18 лет, в анамнезе которых присутствовала язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. С помощью компьютерной программы больные были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В одной из групп пациенты получали целекоксиб, 200 мг 2 раза в сутки, а в другой группе проводилась комбинированная терапия диклофенаком медленного высвобождения и омепразолом в дозах 75 мг 2 раза в сутки и 20 мг 1 раз в сутки соответственно. Пациенты не знали о том, какие препараты они получают, эта информация также была скрыта от исследователей. Первичной конечной точкой исследования при проведении терапии было появление клинически значимых эпизодов заболевания верхних или нижних отделов ЖКТ. Оценка производилась независимым комитетом. Анализ проводился по результатам всех пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение. Это исследование зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov под номером NCT00141102.

Результаты. В рандомизированное исследование и статистический анализ в соответствии с назначенным лечением были включены 4484 пациента (2238 из них получали целекоксиб; 2246 — диклофенак в сочетании с омепразолом). 20 пациентов (0,9%), которые получали целекоксиб, и 81 пациент (3,8%), принимавший диклофенак в сочетании с омепразолом, достигли первичной конечной точки [отношение рисков 4,3; 95% доверительный интервал (CI) 2,6–7,0; $p < 0,0001$]. 114 (6%) пациентов, которые принимали целекоксиб, и 167 (8%) пациентов, которые принимали диклофенак в сочетании с омепразолом, были исключены из исследования вследствие развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ ($p = 0,0006$).

Интерпретация результатов. Риск развития клинически значимых изменений со стороны ЖКТ у пациентов, которые получали НПВП, обладающие селективной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ 2, был ниже, чем у пациентов, которые получали неселективные НПВП в сочетании с ИПП. Данные, полученные в результате исследования, должны способствовать пересмотру методов снижения риска осложнений при применении НПВП.

Финансирование. Pfizer Inc.

Введение

В существующих в настоящее время руководствах по снижению риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), рекомендуется использовать неселективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или НПВП, обладающие селективным ингибирующим влиянием в отношении ЦОГ 2, в виде монотерапии [1–3]. Данные, основанные на предшествующих работах [4–7], указывают на то, что обе тактики лечения снижают риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, однако в этих работах не был оценен риск развития желудочно-кишечных осложнений в отделах ЖКТ, расположенных дистальнее двенадцатиперстной кишки. С применением НПВП связывают повреждение тонкой и толстой кишки [4, 8–10], которое может приводить к открытому кровотечению, образованию язв, скрытой кровопотере или развитию ане-

Интернет-версия опубликована 17 июня 2010 г.

Комментарии представлены на с. 146.

Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Гонконг SAR, Китай (Prof. F.K.L. Chan, MD); Universidad de Zaragoza, I+CS, CIBERhd, г. Сарагоса, Испания (Prof. A. Lanas MD); University of Michigan, г. Анн-Арбор, шт. Мичиган, США (Prof. J. Scheiman, MD); Pfizer Inc, г. Нью-Йорк, шт. Нью-Йорк, США (M.F. Berger, MD, H. Nguyen, PhD); University of Illinois at Chicago, г. Чикаго, шт. Иллинойс, США (Prof. J.L. Goldstein, MD).

Корреспонденцию направлять:

Prof Francis K L Chan, Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, 30–32 Ngan Shing Street, Shatin, Hong Kong SAR, China fkchan@cuhk.edu.hk

Нормативы по проведению клинических исследований «International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice guidelines» представлены в интернете по адресу: <https://www.ich.org>

Протокол исследования представлен в интернете по адресу: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00141102?term=A3191084&rank=1>

Приложение к статье имеется в интернет-версии.

© ООО «Рид Элсивер», перевод на русский язык, 2010 г.

мии, факты позволяют предположить, что применение НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ 2, ассоциировано с меньшим риском повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, чем при назначении неселективных НПВП в сочетании с ИПП [11, 12]. В литературе отсутствуют данные о предварительных проспективных исследованиях по сравнению клинически значимых последствий вышеуказанных схем лечения для ЖКТ.

Ввиду отсутствия универсальных клинических конечных точек, для сравнения результатов в последующих исследованиях принято решение в качестве комплексной конечной точки использовать клинически значимые осложнения со стороны ЖКТ (в протоколе указываются клинически значимые осложнения со стороны как верхних, так и нижних отделов ЖКТ) [13]. Этот критерий был разработан для того, чтобы оценить несколько потенциальных исходов, значимых для клинической практики. К данным исходам относятся все состояния, начинающиеся с прекращения лечения вследствие предполагаемой скрытой кровопотери до госпитализации в стационар в связи с опасными для жизни осложнениями. К конечной точке также было отнесено такое осложнение, как скрытая желудочно-кишечная кровопотеря. Это связано с тем, что данное состояние влияет на число пациентов, которые будут отнесены к группе риска, последующие клинические проявления и экономические затраты.

Так как повреждения тонкой и толстой кишки не являются кислотозависимыми [14, 15], авторы предполагают, что при применении целекоксиба риск клинических осложнений со стороны ЖКТ в целом будет ниже, чем риск данных осложнений, возникающих вследствие использования диклофенака в сочетании с омепразолом. Чтобы подтвердить это предположение, авторы приняли решение сравнить результаты лечения пациентов, страдающих остеоартрозом и ревматоидным артритом и относящихся к группе повышенного риска развития осложнений со стороны ЖКТ, с помощью целекоксиба и результаты лечения с помощью диклофенака в сочетании с омепразолом.

Методы

Дизайн исследования и пациенты

Данное двойное слепое контролируемое с помощью трех плацебо исследование было проведено одновременно на двух группах пациентов на базах 196 исследовательских центров (в каждом из центров находилось не менее двух участников) в 32 странах. Результаты одного из центров были исключены из анализа, так как не соответствовали нормам руководства по проведению клинических исследований «International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice guidelines». Протокол исследования был одобрен местными экспертными советами организаций; все участники дали письменное информированное согласие.

Пациенты с клиническим диагнозом остеоартроза или ревматоидного артрита включались в исследование в том случае, если им требовалось проведение постоянной терапии с помощью НПВП в течение по крайней мере 6 мес. Критериям включения удовлетворяли пациенты в возрасте ≥ 60 лет с наличием или отсутствием в анамнезе гастродуоденальной язвы или желудочно-кишечного кровотечения. Пациентов в возрасте 18–59 лет включали в исследование, если у них имелось документальное подтверждение наличия гастродуоденальных язв или эпизода желудочно-кишечного кровотечения, состоявшегося не ранее чем за 90 дней до проведения скрининга. Критериями включения в исследование также являлись отрицательные результаты исследования на *Helicobacter pylori* на момент скрининга или документально подтвержденная эрадикация данного возбудителя.

Из исследования исключались пациенты, принимающие антиагрегантные или антикоагулянтные препараты, а также больные, страдающие ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, облитерирующими заболеваниями периферических артерий и с цереброваскулярной патологией. Также к исследованию не допускались пациенты с желудочно-кишечным кровотечением или язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, выявленными менее чем за 90 дней до проведения скрининга, воспалительными заболеваниями кишечника, эрозивным эзофагитом, стенозом выходного отдела желудка, активными злокачественными новообразованиями, а также перенесшие оперативное вмешательство на желудке, за исключением операций, направленных на закрытие дефекта. К другим критериям исключения относились злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами, наличие аллергических реакций на диклофенак, целекоксиб, омепразол или сульфонамиды. Кроме того, пациентам было запрещено участвовать в исследовании, если активность аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови превышала верхнюю границу нормы в 1,5 раза, концентрация креатинина в сыворотке крови превышала верхнюю границу нормы в 1,2 раза, а уровень гемоглобина был < 115 г/л.

Рандомизация и сокрытие данных

Пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Пациенты из первой группы получали целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки (Pfizer Inc, г. Нью-Йорк, шт. Нью-Йорк, США), а из второй группы — диклофенак медленного высвобождения в дозе 75 мг 2 раза в сутки (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, г. Кемберли, Великобритания) в сочетании с омепразолом в дозе 20 мг 1 раз в сутки (AstraZeneca LP, г. Уэстборо, шт. Массачусетс, США). Лечение продолжалось в течение 6 мес. Стратификация пациентов была проведена с учетом, во-первых, центра, в котором проводилось исследование, во-вторых, с учетом наличия или отсутствия язв желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе. Рандо-

мизированное разделение участников на группы осуществлялось с помощью компьютерной программы (длина логического блока равнялась четырем; программа разработана организацией Pfizer Global Research and Development randomization group); при этом был запрещен доступ к данным, касающимся назначенных препаратов. Препараты регистрировались по порядковым номерам флаконов, в которых они хранились. Пациенты и исследователи не знали, какие лекарственные средства назначаются.

Проведение исследования

После предоставления информированного согласия пациенты прошли физикальное обследование и скрининговое лабораторное исследование (первый прием). Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, приходили на второй прием к врачу и случайным образом были отнесены к одной из групп для прохождения лечения. Пациентам было разрешено принимать антацидные средства и анальгетики, не относящиеся к группе НПВП, включая парацетамол в дозе, не превышающей 4 г в сутки, и антагонисты гистаминовых рецепторов 2-го типа не более 3 дней в неделю. Использование кортикостероидов (преднизолон ≤ 10 мг/сут), симптоматических противоревматических средств и биологически активных веществ разрешалось только в том случае, если участник получал установленные дозы этих препаратов ≥ 12 нед на момент рандомизации. После периода рандомизированного распределения дозы можно было изменить в том случае, если это было показано в целях лечения заболевания. Тем не менее пациентам запрещалось начинать принимать вышеуказанные препараты в ходе лечения, если они не были назначены им заранее. НПВП, не предусмотренные в плане исследования, различные противоязвенные препараты, цитотоксичные вещества, препараты лития и добавки, содержащие ионы железа, были запрещены.

Пациенты приходили в клинику на прием к врачу в 1, 2, 3 и 6-й месяцы. На каждом приеме оценивали такие параметры, как соблюдение пациентом терапевтического режима, использование сопутствующих препаратов, безопасность терапии, состояние пациента и субъективное ощущение выраженности артрита по шкале Общей оценки выраженности артрита пациентом (Patient's Global Assessment of Arthritis) [16], концентрация гемоглобина в крови и биохимические маркеры. В том случае, если участник принимал $< 80\%$ или $> 120\%$ от установленной дозы, считалось, что он не соблюдает предписанный терапевтический режим. Безопасность оценивали по результатам, полученным в ходе объективного обследования, лабораторных исследований, и наличию или отсутствию осложнений или серьезных побочных эффектов. Субъективное ощущение пациента по поводу артрита по шкале Общей оценки выраженности артрита пациентом (Patient's Global Assessment of Arthritis) оценивали с помощью шкалы Ликерта от 1 до 5 [16]. Значе-

ние 1 означало очень хорошее субъективное ощущение больного, а значение 5 по этой шкале — очень плохое. Последний прием у врача был на 6-м месяце лечения, за исключением тех случаев, когда участники преждевременно отказывались от дальнейшей терапии.

Первичной конечной точкой, использованной для сравнения схем терапии, стало появление клинически значимых осложнений со стороны ЖКТ. Определения основных конечных критериев были описаны командой ученых под руководством F.K.L. Chan [13], они представлены в приложении, доступном в интернет-версии. К подобным событиям относили кровотечение из желудка, двенадцатиперстной, тонкой или толстой кишки; стеноз выходного отдела желудка; перфорацию стенки желудка, двенадцатиперстной, тонкой или толстой кишки; клинически значимую анемию вследствие установленной или предполагаемой (скрытой) кровопотери гастроинтестинального происхождения (включая вероятную кровопотерю из тонкой кишки), а также острое желудочно-кишечное кровотечение неизвестной этиологии (включая предполагаемое тонкокишечное кровотечение). Клинически значимая анемия определялась в протоколе исследования как снижение уровня гемоглобина на 20 г/л или более или как снижение гематокрита как минимум на 10% [17].

Пациентов, у которых возникало подозрение на развитие гастроинтестинальных нежелательных явлений, просили прийти на прием, где им в соответствии с рекомендациями протокола исследования проводились 3 теста на скрытую кровь в кале и гастроскопия. Если исследователь не мог идентифицировать источник кровопотери в верхних отделах ЖКТ, рекомендовалось выполнить колоноскопию. Пациенты, у которых источник не был установлен, должны были пройти обследование по протоколу для исключения кровотечения с локализацией вне ЖКТ и другие эндоскопические и радиологические исследования, которые врач считал необходимыми. Ориентируясь на заранее установленные критерии (приложение интернет-версии), члены независимой экспертной комиссии определяли, была ли достигнута первичная конечная точка. Если источник кровотечения был установлен, состояние признавалось клинически значимой анемией, развившейся вследствие кровотечения из ЖКТ. При отсутствии источника, если не было получено клинических или лабораторных данных, подтверждающих анемию в результате кровотечения, состоявшегося вне ЖКТ, состояние регистрировали как клинически значимую анемию вследствие предполагаемого скрытого кровотечения из ЖКТ, включая вероятную кровопотерю из тонкой кишки.

Ключевыми вторичными конечными точками являлись результаты, полученные при субъективной оценке пациентом выраженности артрита по шкале Общей оценки выраженности артрита пациентом (Patient's Global Assessment of Arthritis; оценка производилась на каждом приеме у врача)

[16], клинически значимые явления, возникающие со стороны желудочно-кишечного тракта, а также симптоматические язвы (язвы, выявленные при эндоскопии у пациента с диспепсией), абдоминальные симптомы средней и тяжелой степени, а также отмена препарата вследствие развития неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ.

Независимый комитет по безопасности данных и мониторингу контролировал общую безопасность исследования. С октября 2005 г. серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления оценивались независимым комитетом по сердечно-сосудистым заболеваниям. В соответствии с критериями Anti-Platelet Trialists Collaboration вероятные сердечно-сосудистые проявления классифицировались как первичные (острый инфаркт миокарда, инсульт и смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии) [18] или как вторичные (нестабильная стенокардия, состояние после коронарной реваскуляризации, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических вен и артерий и застойная сердечная недостаточность).

Статистический анализ

Для проведения всех статистических анализов использовали SAS (версия 8.02). При предполагаемой частоте достижения первичной конечной точки к 6-му месяцу, равной 1,1% для целекоксиба и 2,3% для диклофенака в сочетании с омепразолом [19], частоте отмены лечения, составляющей 20%, и объеме выборки, равном 4402 пациента, с помощью критерия χ^2 удастся добиться 80% статистической мощности для определения различий в результатах лечения при 5% уровне значимости.

В анализ были включены только те побочные эффекты, наличие которых было подтверждено экспертной комиссией. В первичный и вторичный анализ были включены все пациенты, получившие лечение в соответствии с их групповой принадлежностью. Первичная конечная точка оценивалась с использованием статистической таблицы вероятности дожития по методу Мантеля—Хензеля [20], при этом проводилась стратификация с учетом региона и наличия или отсутствия в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Из анализа исключались пациенты, которые прекратили лечение ранее, чем было запланировано, и участники, которым была полностью проведена терапия, предусмотренная протоколом исследования, а осложнения не возникли. Регионами, в которых было заранее запланировано проведение исследования, являлись Западная Европа, Южная Америка, Азия и Восточная Европа. К 6-му месяцу исследования в каждой группе с помощью метода Zhang и Klein были подсчитаны частота достижения первичной конечной точки и различия в данной частоте между группами [21]. Также с помощью обобщенной линейной модели нами были проанализированы изменения субъективной оценки пациентами выраженности артрита по шкале Общей оценки

выраженности артрита пациентом (Patient's Global Assessment of Arthritis) [16] с самого начала и до конца исследования.

Запланированный промежуточный анализ был проведен комитетом по безопасности данных и мониторингу после того, как 50% пациентов завершили исследование. Используя групповой последовательный подход, авторы приняли решение прекратить исследование, если по результатам, полученным при оценке состояния большинства больных, будут получены неопровержимые доказательства. При рассмотрении промежуточных данных комитет по безопасности данных и мониторингу рекомендовал не вносить изменения в исследование, поэтому для окончательного анализа утвержденный номинальный уровень значимости составил 0,049.

Данное исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, номер NCT00141102.

Роль источника финансирования

Авторы исследования, приглашенные организацией Pfizer (M.L. Berger и Ha Nguyen), контролировали проведение исследования, а также участвовали в сборе и анализе данных. Представители организации-спонсора не участвовали в процессе подтверждения или опровержения наличия осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Исследователи F.K.L. Chan, J. Scheiman и J.L. Goldstein обладали полным доступом ко всем данным и принимали окончательное решение о публикации статьи.

Результаты

В период с 31 октября 2005 г. по 11 мая 2009 г. проведен скрининг 8098 потенциально подходящих пациентов; 4484 из них были включены в исследование, получали лечение и рассматривались при выполнении статистического анализа (2238 пациентов получали целекоксиб, 2246 пациентов — диклофенак в сочетании с омепразолом; рис. 1, табл. 1). Основными причинами исключения участников из исследования после проведения скрининга были обнаружение *H. pylori* (2476 пациентов, 75%) и низкий уровень гемоглобина (217 больных, 6%). 876 пациентов, у которых исходно была выявлена *H. pylori*, успешно прошли лечение и затем были включены в исследование и рандомизированы в группу участников, получающих целекоксиб (444 пациента, 51%) или диклофенак в сочетании с омепразолом (432 пациента, 49%). Средняя продолжительность лечения в группе пациентов, получающих целекоксиб, составила 176 дней (разброс 1—318), а в группе пациентов, получающих диклофенак в сочетании с омепразолом, — 175 дней (1—225). В группе участников, которым был назначен целекоксиб, преждевременно от лечения отказались 493 пациента, или 22% (в 42 случаях прекращение лечения было связано с назначенным препаратом), в группе получающих диклофенак в сочетании с омепразолом преждевременно отказались от лечения 616 пациентов, или 27% (у 83 из них отказ от лечения был

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	Целекоксиб (n=2238)	Диклофенак медленного высвобождения в сочетании с омепразолом (n=2246)
Женщины	1848 (83%)	1822 (81%)
Остеоартроз	1884 (84%)	1890 (84%)
Возраст		
средний	65 (7,8; 26—89)	65 (7,6; 25—93)
60 лет и старше	1940 (87%)	1969 (88%)
Этническая принадлежность		
белые	1238 (55%)	1212 (54%)
чернокожие	49 (2%)	57 (3%)
азиаты	299 (13%)	311 (14%)
латиноамериканцы	462 (21%)	464 (21%)
другие	190 (8%)	202 (9%)
Регион происхождения		
Западная Европа	450 (20%)	447 (20%)
Южная Америка	878 (39%)	874 (39%)
Азия	291 (13%)	297 (13%)
Восточная Европа	619 (28%)	628 (28%)
Гемоглобин, г/л	140 (11; 99—188)	140 (11; 103—189)
Гематокрит, %	41 (3,5; 29,0-59,4)	41 (3,5; 31,0—55,0)
Отягощенный анамнез в отношении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в отношении язвенных кровотечений	421 (19%)	424 (19%)
Предшествующее инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>	478 (21%)	486 (22%)
Сопутствующая патология*	1447 (65%)	1553 (69%)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа *n* (%) или среднего [стандартное отклонение (СО); интервал].

*Сопутствующими патологиями являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (за исключением ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности), сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические болезни легких, хронические болезни печени, тромбозы глубоких вен, заболевания почек и анемия в анамнезе.

связан с эффектами исследуемых препаратов). В группе участников, получающих целекоксиб, строго соблюдали назначенный режим терапии (прием препарата в дозе $\geq 80\%$ и $\leq 120\%$ от установленной) 2193 пациента (98%), а в группе больных, использующих диклофенак в сочетании с омепразолом, режим соблюдали 2179 пациентов (97%).

За время наблюдения в экспертную комиссию по заболеваниям ЖКТ для подтверждения возникновения осложнений, которые можно было бы использовать как конечную точку, были направлены данные о 253 пациентах (71 участник из группы, где проводилось лечение целекоксибом, и 182 участника из группы, где был назначен диклофенак в сочетании с омепразолом). У пациентов, получавших целекоксиб, комиссией было подтверждено наличие первичных конечных точек в 20 из представленных случаев, а у пациентов, использовавших в качестве лечения диклофенак в сочетании с омепразолом, — в 81 случае. С помощью модели пропорциональных рисков Кокса было установлено, что доля пациентов, ко-

торые достигли первичной конечной точки за 6-месячный период исследований, в группе, где был назначен целекоксиб, составила 0,9% (95% CI 0,5—1,3), а в группе, где использовался диклофенак в сочетании с омепразолом, — 3,8% (2,9—4,3); различие составило 2,9%, 2,0—3,8%; $p < 0,0001$ (рис. 2, табл. 2). Отношение рисков составило 4,3 (2,6—7,0), что указывает на предпочтительность применения целекоксиба. Еще одним показателем, на который следует обратить внимание, является снижение концентрации гемоглобина крови на 20 г/л и более (см. табл. 2). При применении целекоксиба число пациентов, у которых было выявлено существенное снижение гемоглобина, оказалось ниже, чем при использовании диклофенака в сочетании с омепразолом (15 против 77 соответственно). Из 92 пациентов, у которых отмечалось снижение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более при наличии или отсутствии поражений ЖКТ, у 50 больных концентрация гемоглобина оказалась < 115 г/л (что являлось главным лабораторным маркером анемии для обоих полов). При этом 5 пациентов (10%) были в группе, получавшей целекоксиб, и 45 пациентов (90%) — в группе, получавшей диклофенак в сочетании с омепразолом.

Экспертной комиссией анемия была расценена как клинически значимая в 63 случаях, при этом предполагалось, что причиной ее возникновения являлось скрытое желудочно-кишечное кровотечение, включая возможное кровотечение из тонкой кишки. В 56 (89%) из этих случаев была выполнена гастроскопия, в 27 (43%) случаях — колоноскопия, в 7 (11%) случаях не было проведено ни одно из этих исследований. Альтернативного объяснения наличия анемии у этих пациентов предложено не было; таким образом, сохранялась вероятность того, что источником кровотечения была тонкая кишка. Комиссия посчитала, что 152 пациента, у которых исследователи предполагали наличие желудочно-кишечных осложнений, не достигли первичной конечной точки. Из них 51 пациент был из группы, в которой использовался целекоксиб (у 18 участников, т. е. 35%, была выявлена анемия, причинами которой не являлись побочные эффекты со стороны ЖКТ, а анемия у 33 больных — 65% — не соответствовала предварительно установленным критериям), и 101 пациент из группы, где был назначен диклофенак в сочетании с омепразолом (у 26 участников — 26% — была выявлена анемия, причинами которой не являлись побочные эффекты со стороны ЖКТ, а анемия у 75 участников — 74% — не соответствовала предварительно установленным критериям).

Среднее изменение состояния пациентов в период от начала проведения исследований до 6-го приема по шкале Общей оценки выраженности артрита пациентом (Patient's Global Assessment of Arthritis) [16] по методу наименьших квадратов составило в группе пациентов, получающих целекоксиб, 0,75 (0,02), а в группе пациентов, прини-

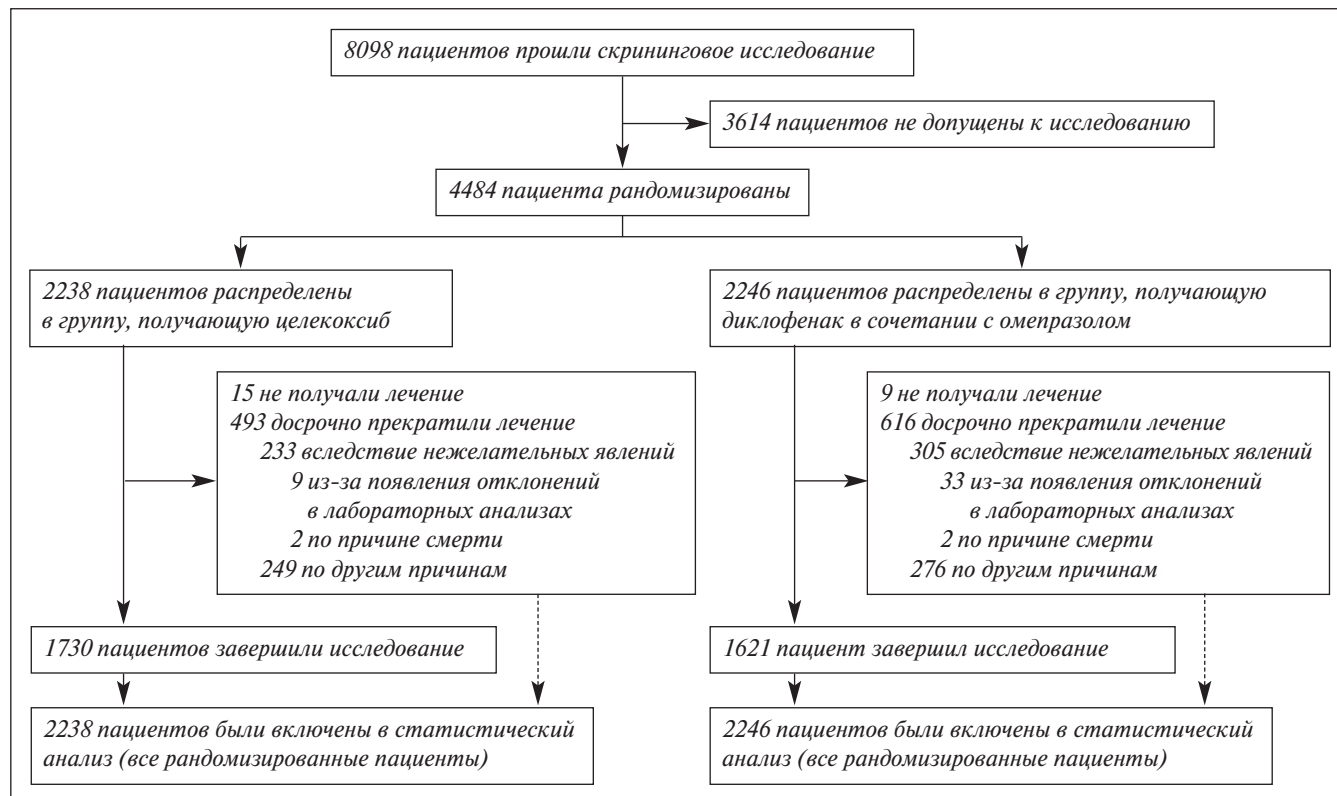


Рис. 1. Профиль исследования

мавших диклофенак в сочетании с омепразолом, — 0,77 (0,02). При анализе, проведенном с учетом вторичных комплексных конечных точек с учетом симптоматических язв и осложнений со стороны ЖКТ, было отмечено, что в группе участников, получавших целекоксиб (25 пациентов, 1%), возникало меньше осложнений, чем в группе пациентов, принимавших диклофенак в сочетании с омепразолом (92 пациента, 5%; $p < 0,0001$). К 6-му месяцу лечения число пациентов с абдоминальными симптомами средней и сильной степени выраженности при лечении целекоксибом составило 336 (16%), а при назначении диклофенака в сочетании с омепразолом — 384 (19%) ($p = 0,03$). Из-за появления осложнений со стороны ЖКТ в группе больных, принимавших целекоксиб, лечение досрочно прекратили 114 (6%) пациентов, в группе больных, принимавших диклофенак в сочетании с омепразолом, — 167 (8%) пациентов ($p = 0,0006$).

Нежелательные явления, возникшие в ходе исследования, представлены в табл. 3. В каждой группе умерло по 2 пациента. Стало известно, что причинами смерти в группе больных, получавших целекоксиб, стали эмболия легочной артерии и бронхопневмония, а причиной 2 случаев смерти в группе больных, получавших диклофенак в сочетании с омепразолом, явилась остановка сердца. Экспертной комиссией было рассмотрено 28 случаев осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, зарегистрированных в ходе исследования. Комиссия подтвердила, что 21 осложнение у 20 пациентов

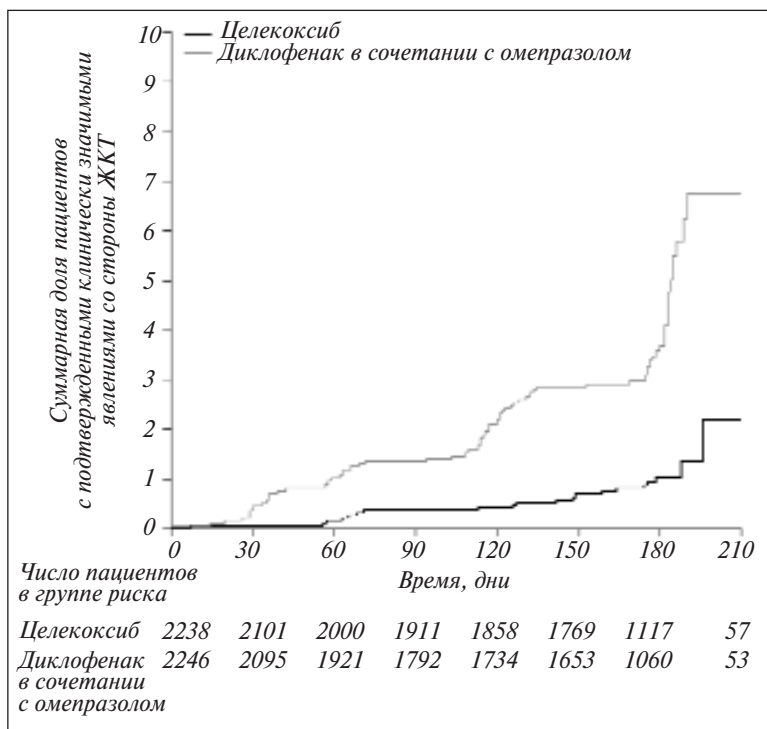


Рис. 2. Суммарная доля пациентов с подтвержденными клинически значимыми явлениями со стороны ЖКТ.

К группе риска на 180-й день исследования относятся пациенты, которые не пришли на последний прием к врачу (для этого запланированного приема существовало временное окно). Соотношение пациентов, достигших первичной конечной точки, определялось с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (методика описана учеными Zhang и Klein) [21]

Таблица 2. Первичная конечная точка и ее компоненты

	Целекоксиб (n=2238)	Диклофенак медленного высвобождения + омепразол (n=2246)
Клинически значимые явления со стороны ЖКТ в целом	20	81
Кровотечение из желудка и двенадцатиперстной кишки	3	3
Стеноз выходного отдела желудка	0	0
Перфорация стенки желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки	0	0
Тонкокишечное кровотечение	0	0
Толстокишечное кровотечение	1	1
Клинически значимая анемия установленного происхождения (из ЖКТ)		
всего	5	24
эрозии или язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	5	20
ранний рак желудка	0	1
кровотечение из нижних отделов ЖКТ*	0	1
язвы или эрозии нижних отделов ЖКТ	0	2
Острое желудочно-кишечное кровотечение неустановленной локализации, включая предполагаемое тонкокишечное кровотечение	1	0
Клинически значимая анемия вследствие предполагаемого скрытого желудочно-кишечного кровотечения, включая вероятную кровопотерю из тонкой кишки	10	53

Примечание. Данные представлены в виде количества пациентов.
*При эндоскопическом исследовании, выполненном с целью установления причины анемии, в толстой кишке одного из пациентов, принимающих диклофенак в сочетании с омепразолом, была выявлена ангиодисплазия, сопровождающаяся кровотечением.

Таблица 3. Сводные данные, описывающие нежелательные явления

	Целекоксиб (n=2223)*	Диклофенак медленного высвобождения + омепразол (n=2237)*
Пациенты с НЯ		
Все случаи	1137 (51%)	1287 (58%)
Связанные с лечением	562 (25%)	736 (33%)
Пациенты с СНЯ		
Все	61 (3%)	61 (3%)
Связанные с лечением	13 (1%)	8 (<1%)
Пациенты, которые снизили дозу препарата или временно прекратили прием вследствие развития НЯ		
Все случаи	130 (6%)	210 (9%)
Связанные с лечением	48 (2%)	103 (5%)

Примечание. Данные представлены в виде количества больных n (%). НЯ – нежелательное явление. СНЯ – серьезное нежелательное явление. *Пациенты, которых можно было обследовать на предмет наличия НЯ. НЯ определяется как любое неблагоприятное медицинское явление у пациента, которому был назначен медицинский препарат или проводится лечение с помощью медицинского прибора (явление не обязательно имеет причинно-следственную связь с лечением). СНЯ определяется как любое неблагоприятное медицинское явление при использовании любой дозы препарата, приводящее к смерти, угрозе жизни или к врожденным аномалиям.

было связано с проводимой терапией. В 11 случаях осложнения были обусловлены первичным изменением тромбоцитарной активности (согласно критериям Anti-Platelet Trialists Collaboration): 6 случаев были отмечены в группе, где использовался целекоксиб, 5 – в группе, где был назначен диклофенак в сочетании с омепразолом [2 инфаркта миокарда и 3 инсульта в каждой группе, а также 1 случай эмболии легочной артерии (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии) в группе, принимавшей целекоксиб]. Девять подтвержденных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы были расценены как вторичные: 1 случай нестабильной стенокардии, 2 случая транзиторной ишемической атаки, 1 случай со стороны периферических артерий, а также 4 случая венозных тромбозов в группе, где использовался целекоксиб, и 1 случай транзиторной ишемической атаки в группе, где был назначен диклофенак в сочетании с омепразолом.

Обсуждение

У пациентов с остеоартрозом или ревматоидным артритом, не получавших антиагрегантные или антикоагулянтные препараты, частота клинически значимых желудочно-кишечных осложнений была в 4 раза выше в группе пациентов, принимавших диклофенак в сочетании с омепразолом, чем в группе пациентов, принимавших целекоксиб. Как и в предыдущем исследовании авторов настоящей работы, частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ не различалась между вышеуказанными группами пациентов [4]. Тем не менее при сравнении показателей в группах были отмечены существенные различия в вероятности возникновения клинически значимой кровопотери из ЖКТ. Основными источниками кровопотери у больных с существенным снижением концентрации гемоглобина и диагностированными поражениями являлись верхние отделы ЖКТ. Следует отметить, что частота развития язв или эрозий в верхних отделах ЖКТ, приводящих к снижению гемоглобина, была существенно выше в группе пациентов, где использовался диклофенак в сочетании с омепразолом, по сравнению с группой, где был назначен целекоксиб. Эти результаты подтверждают данные, которые были получены авторами ранее при исследовании пациентов с высоким риском развития заболеваний ЖКТ [22].

Снижение уровня гемоглобина при отсутствии определенных повреждений отмечалось в 5 раз чаще у пациентов, которые принимали диклофенак в сочетании с омепразолом, чем у пациентов, использовавших целекоксиб. Данный показатель, входящий в состав первичной конечной точки, влиял на клиническую оценку, проводимую экспертной комиссией. Комиссия выносила свое решение с учетом результатов эндоскопического и лучевого исследования и рассмотрения возможных

источников кровопотери, приводящей к снижению гемоглобина, при отсутствии поражений ЖКТ. Снижение уровня гемоглобина — это важное, однако все еще редко отражаемое в протоколе исследования явление: обнаружение скрытой кровопотери не входило в перечень манипуляций, проводимых в предшествующих исследованиях. В отличие от явного кровотечения, скрытая желудочно-кишечная кровопотеря не обязательно приводит к госпитализации, как в нашем исследовании. Тем не менее нельзя недооценивать значимость выраженного снижения гемоглобина, поскольку в клинической практике эта находка часто обуславливает необходимость проведения дальнейшего обследования и преждевременного прекращения лечения. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают, что даже незначительное снижение гемоглобина (на нижней границе нормы или несколько ниже нормы) может являться причиной увеличения риска заболеваемости, нарушения функций, госпитализации и смертности [23—25].

Следующие данные подтверждают правильность выводов, сделанных при выполнении первичного анализа: при терапии цекоксибом абдоминальные симптомы от умеренной до значительной степени выраженности и случаи досрочного исключения пациентов из исследования вследствие развития желудочно-кишечных нежелательных явлений отмечались реже, чем при лечении с помощью диклофенака в сочетании с омепразолом. Эти небольшие, но значимые различия противоречат результатам недавно проведенного метаанализа [26], в ходе которого было установлено, что комбинированная терапия не селективными НПВП в сочетании с ИПП переносилась лучше, чем монотерапия НПВП, селективно ингибирующими ЦОГ 2. Тем не менее при проведении этого метаанализа имелся ряд факторов, затрудняющих интерпретацию результатов, в частности, недостаток данных, непосредственно сравнивающих частоту возникновения побочных эффектов при использовании НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ 2, и при назначении неселективных НПВП в сочетании с ИПП.

Данное исследование имеет ряд преимуществ. Во-первых, авторы провели строгое прямое сравнение двух распространенных схем лечения, используемых в целях снижения риска возникновения осложнений, связанных с применением НПВП. Во-вторых, в отличие от предыдущих исследований, которые учитывали только явления, возникающие в верхних отделах ЖКТ, авторы использовали комплексную конечную точку, с помощью которой удалось проанализировать всевозможные желудочно-кишечные явления, имеющие значение в клинической практике. К данным явлениям относили всевозможные побочные эффекты, от преждевременного прекращения лечения вследствие снижения гемоглобина, развившегося из-за кровотечения из ЖКТ, до госпитализаций вследствие возникших осложнений. В-третьих, результаты данного

исследования можно будет применять в клинической практике, так как они демонстрируют значимость снижения концентрации гемоглобина, связанного с использованием НПВП, даже если у пациента нет явных клинических признаков заболевания органов ЖКТ.

Настоящее исследование имеет ограничения. Во-первых, из исследования были исключены пациенты, принимающие аспирин. Хотя благодаря этому удалось исключить дополнительное влияние аспирина на слизистую оболочку ЖКТ, результаты не могут быть экстраполированы на группу больных с риском возникновения явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, использующих аспирин. Для данных пациентов авторы рекомендуют использовать альтернативные схемы лечения [1]. Во-вторых, диагностика предполагаемого скрытого кровотечения из ЖКТ в большей степени проводилась методом исключения, чем непосредственными исследованиями, указывающими на источник кровопотери. Таким образом, нельзя утверждать, что источник кровотечения имеет локализацию в ЖКТ. При этом следует отметить сложность диагностики кровотечения в тонкой кишке. Тем не менее использовался маскированный метод подтверждения наличия скрытого кровотечения, поэтому авторы надеются, что любые ошибочные подтверждения предполагаемого скрытого кровотечения из ЖКТ были равномерно распределены между двумя группами. Авторы исключили данное ограничение, проведя сравнение (апостериорное) других данных, входящих в первичную конечную точку, при этом основные различия между неблагоприятными явлениями в группах, получающих разные препараты, были сохранены. Это подтверждает предпочтительность использования цекоксиба ($p=0,0035$). В-третьих, настоящее исследование не предназначалось и не может быть использовано для выявления различий между группами больных в частоте возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Более того, из-за появления осложнений со стороны ЖКТ в некоторых случаях длительность лечения была сокращена; таким образом у данных пациентов (особенно у принимающих диклофенак в сочетании с омепразолом) была снижена вероятность развития сердечно-сосудистых явлений. В итоге, данные, касающиеся сердечно-сосудистых осложнений, следует интерпретировать с осторожностью, так как они могут неправильно отображать риск развития сердечно-сосудистых явлений в двух вышеуказанных группах пациентов.

НПВП, оказывающие селективное ингибирующее влияние на ЦОГ 2, были разработаны с целью проведения противовоспалительного лечения; из-за отсутствия подавления активности ЦОГ 1, в частности расположенной в ЖКТ, слизистая оболочка остается интактной. Несколько крупных исследований [19, 27, 28] продемонстрировали, что частота образования язв в верхних отделах ЖКТ и возникновения осложнений у па-

циентов, которые используют эти препараты, меньше, чем частота данных явлений у больных, применяющих неселективные НПВП. Хотя ИПП эффективно снижают частоту образования язв в верхних отделах ЖКТ [4, 5], в ходе исследования CONDOR были получены новые данные о влиянии двух вышеуказанных схем лечения на ЖКТ. Во время настоящего широкомасштабного рандомизированного исследования выполнялось непосредственное сравнение этих схем лечения.

В существующих клинических руководствах терапию НПВП рекомендуется назначать с учетом ее влияния как на сердечно-сосудистую систему, так и на ЖКТ [29—31]. Принимая это во внимание, ученые, выполнившие исследование CONDOR, представили новые данные по лечению пациентов, относящихся к группе повышенного риска развития осложнений со стороны ЖКТ, но не относящихся к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и нуждающихся в противовоспалительной терапии. В этой популяции оказалось, что частота развития явлений со стороны ЖКТ в группе больных, использовавших НПВП, оказывающие селективное ингибирующее влияние на ЦОГ 2, отличалась от таковой в группе пациентов, принимавших неселективные НПВП в сочетании с ИПП. Для того чтобы оценить влияние лечения с помощью двух вышеуказанных схем, используемых в целях снижения риска развития осложнений со стороны ЖКТ, на частоту возникновения сердечно-сосудистых явлений, необходимо проанализировать результаты проводимых на данный момент исследований, разработанных непосредственно для разрешения этого важного клинического вопроса. Результаты, полученные в ходе исследования CONDOR, должны способствовать пересмотру рекомендаций по лечению пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом.

Авторы

F.K.L. Chan предложил провести данное исследование и представил данную идею на рассмотрение спонсору. Протокол исследования был разработан F.K.L. Chan, A. Lanas, J. Scheiman и J.L. Goldstein. Независимая экспертная комиссия вносила корректировки и следила за проведением исследования. Руководящий комитет управлял исследованием. Комитет по контролю над безопасностью данных и мониторингу отвечал за безопасность данных и давал рекомендации по поводу результатов промежуточного анализа. Два независимых экранированных комитета давали окончательное заключение о наличии или отсутствии предполагаемых явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ (см. интернет-приложение). M.F. Berger выполняла мониторинг за объемом выполненных работ и координировала деятельность исследователей и различных комитетов. Анализ данных производился Ha Nguyen и M.F. Berger. В обязанности Ha Nguyen также входила интерпретация полученных данных. Отчет подготовлен авторами исследования при под-

держке со стороны редакторов. Окончательная версия настоящей работы была прочитана, проведена и одобрена всеми авторами исследования.

Конфликт интересов

F.K.L. Chan, J.L. Goldstein, A. Lanas и J. Scheiman являются консультантами компании Pfizer. F.K.L. Chan является ответственным редактором *American Journal of Gastroenterology* и консультантом организаций Eisai, Takeda и Otsuka. Он получил гранты (включая гранты за работу в качестве докладчика от комитетов) от Pfizer, а также лекционные гонорары от компаний Pfizer, AstraZeneca и Takeda. J.L. Goldstein являлся консультантом компаний AstraZeneca, TAP, Takeda, Novartis, Pozen, Logical Therapeutics, Proctor and Gamble, PLX, Wyeth, Astellas, Amgen, Given, GlaxoSmithKline и Merck и получил гранты и гонорары от компаний Pfizer, AstraZeneca, TAP, Takeda, Novartis, Pozen, Logical Therapeutics и Given. Компании AstraZeneca, TAP, Takeda, Novartis, Pozen, Logical Therapeutics и Given также выплатили ему лекционные гонорары (включая оплату за работу в качестве докладчика от комитетов). Все ученые, подготовившие доклады, получили гранты и лекционные гонорары, которые были предоставлены компаниями Pfizer и AstraZeneca. Все докладчики являлись членами руководящего комитета исследований, проводимых компаниями Pfizer (CONDOR) и AstraZeneca (исследования Energib и Gades Studies). J. Scheiman являлся консультантом компаний AstraZeneca, Takeda, Pozen, Bayer, Novartis и Nicox и получил грант от AstraZeneca. Ему также были выплачены лекционные гонорары (включая гонорары за работу в качестве докладчика от комитетов) компаниями AstraZeneca и Takeda. M.F. Berger и Ha Nguyen являются сотрудниками и владельцами акций компании Pfizer Inc.

Благодарности

Спонсором исследования являлась компания Pfizer Inc. Авторы хотели бы выразить благодарность всем исследователям, принимавшим участие в данном проекте (перечислены в интернет-приложении), членам комитета по безопасности данных, исполнительного и руководящего комитетов, представителям комитета по разбору сердечно-сосудистых осложнений, а также George Sands за критический обзор и комментарии, Mark Li за поддержку при проведении статистического анализа, Simon Lowry, Liviu Niculescu, Gail Gawkwel и Mitchell Gandelman за их неоценимую поддержку. Редактирование и верстка осуществлялись L. Prevost из организации PAREXEL и финансировались компанией Pfizer Inc.

Литература

1. Scheiman J.M., Fendrick A.M. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007;369:1580—1.
2. Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the

- First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2908—18.
3. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137—62.
 4. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104—10.
 5. Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271—8.
 6. Lanas A., Bajador E., Serrano P. et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834—9.
 7. Ray W.A., Chung C.P., Stein C.M. et al. Risk of peptic ulcer hospitalizations in users of NSAIDs with gastroprotective cotherapy versus coxibs. *Gastroenterology* 2007;133:790—8.
 8. Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J. et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749—54.
 9. Bjarnason I., O'Morain C., Levi A.J., Peters T.J. Absorption of 51chromium-labeled ethylenediaminetetraacetate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1983;85:318—22.
 10. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55—9.
 11. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133—41.
 12. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211—22.
 13. Chan F.K.L., Cryer B., Goldstein J.L. et al. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol* 2010;37:167—74.
 14. Bjarnason I., Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44:23—9.
 15. Lanas A., PanOs J., Piquo J.M. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2003;9:2253—66.
 16. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315—24.
 17. FDA Advisory Committee Briefing Document. Review of celecoxib long-term arthritis safety study (CLASS). http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefng/3677b1_05_gi.pdf (accessed Jan 4, 2010).
 18. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81—106.
 19. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247—55.
 20. Koch G.G., McCanless I., Ward J.F. Jr. Interpretation of statistical methodology associated with maintenance trials. *Am J Med* 1984;77:43—50.
 21. Zhang M.J., Klein J. Confidence bands for the difference of two survival curves under proportional hazard models. *Lifetime Data Anal* 2001;7:243—54.
 22. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomised double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038—43.
 23. Zakai N.A., Katz R., Hirsch C. et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2214—20.
 24. Chaves P.H., Semba R.D., Leng S.X. et al. Impact of anaemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:729—35.
 25. Penninx B.W., Pahor M., Woodman R.C., Guralnik J.M. Anaemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2006;61:474—9.
 26. Spiegel B.M., Farid M., Dulai G.S. et al. Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:448.e27—36.
 27. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L. et al, for the SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255—66.
 28. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520—8.
 29. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325—31.
 30. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377—88.
 31. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January, 2009. *Osteoarthritis cartilage*. 2010;18(4):476—499.

БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А.В. Алексеев

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контакты: Алексей Валерьевич Алексеев *DocAlex-MMA@yandex.ru*

Contact: Alexeev *DocAlex-MMA@yandex.ru*

Двигательные нарушения при болезни Паркинсона (БП) и способы их коррекции относительно хорошо изучены; в то же время недвигательные симптомы, имеющиеся в той или иной мере у всех пациентов, изучены недостаточно, и, как следствие, их лечению не уделяется должного внимания. Одно из значимых мест в структуре недвигательных симптомов БП занимают болевые синдромы, которые приводят к снижению качества жизни пациентов, отличаются сложностью патогенетических механизмов и трудностью в лечении.

Первое упоминание о болевом синдроме при БП сделано Дж. Паркинсоном в «Эссе о дрожательном параличе» в 1816 г., описавшем «ревматическую боль в руке» [44]. Частота возникновения боли при БП, по данным современных исследований, варьируется. В. Ford в своей публикации назвал БП «скрытой болевой эпидемией» [23]. А. Weiske и соавт. сообщают о наличии болей у 83% пациентов, З.А. Зальялова и Л.А. Яковлева выявили боли у 88,6% пациентов с БП, L. Negre-Pages и соавт. — у 66% пациентов, из которых у 39,3% боли появлялись после развития двигательных симптомов БП [9, 5, 42]. По данным работ В. Ford [21] и М. Tinazzi и соавт. [56], болевые синдромы отмечаются у 40% пациентов. С.О. Махнев и О.С. Левин сообщают о наличии болей у 61% пациентов с БП [6]. Вариабельность данных может быть объяснена особенностями анализа жалоб на боль (активных или выявляемых при целенаправленном расспросе) и характеристиками обследуемой популяции пациентов (различные длительность, стадия БП, обследование амбулаторных пациентов или пациентов, находящихся в стационаре, и др.) [26, 41]. Особенностью болевых синдромов при БП, с которой соглашаются все исследователи, является большая частота хронических болей различной локализации у пациентов с БП в сравнении с пациентами того же возраста, не страдающими БП, и пациентами с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Одним из факторов, способствующих хронизации боли, считается депрессия, часто сопутствующая данному заболеванию. Отмечена связь интенсивности боли с наличием депрессии, а также с выраженностью двигательных нарушений, которые оценивались по унифицированной шкале оценки симптомов БП (УШОБП), III часть [6, 42, 46]. Показано, что при адекватной терапии болей у пациентов с БП увеличивается двигательная активность, улучшаются социальная адаптация и качество жизни [46, 47].

E. Chundler и W. Dong показали, что пациенты часто предъявляют жалобы на «сжимающие» и «тянущие» ощущения в шее, спине, ногах, «жгучие», «покалывающие» ощущения в различных областях тела [16], в том числе в полости рта и в области гениталий [22]. З.А. Зальялова и Л.А. Яковлева сообщили о том, что самыми частыми словами-дескрипторами, которыми пациенты описывают боли, являлись «тупые», «грызущие» и «обжигающие» [4].

R. Giuffrida и соавт. выделили у пациентов следующие виды болей и сенсорных жалоб: мышечные «спазмы» (в 3% случаев), миалгии (7%), связочно-суставные боли (51%), околоуставные боли (3%), вертеброгенные боли (31%), невропатические боли (8%), парестезии (6%), дизестезии (<1%), жжение (2%), болезненный дискомфорт (6%), ощущение «тяжести» (1%) [26].

Одной из частых зон локализации болей, на которые предъявляют жалобы пациенты с БП, является область плечевого сустава. Жалобы на «боль в плече» предъявляют 7,6—1% пациентов с БП [5, 53]. Эти боли описываются пациентами как постоянные, плохо локализуемые, «сжимающие» или «спазмирующие», иногда «жгучие» [53]. S. Koh и соавт. связывают боли в области плечевого сустава с длительностью заболевания, а также выявляют в этих случаях признаки адгезивного капсулита [36]. В 71% случаев латерализация болей соответствует стороне с более выраженной двигательной симптоматикой, выявлено уменьшение ощущения дискомфорта и болей в области плечевого сустава после назначения или коррекции дофаминергической терапии [53].

Боли в пояснице выявляются в 30,8—74% случаев БП [4, 6, 12]. Их интенсивность и частота не связаны с длительностью и выраженностью заболевания. У 15—18,2% пациентов выявляются радикулярные боли, наиболее часто страдает корешок L_v [6, 21, 27]. Также у 27,3% пациентов отмечаются ощущение жжения, скованности, чаще встречавшиеся в конечностях (в ногах — в 19,8% случаев, в руках — в 7,4% случаев) [5, 6]. M. Lee и соавт. обратили внимание на то, что в 22,8% случаев у пациентов с БП выявлялось ≥ 4 причин для формирования болевого синдрома [38].

Связь интенсивности сенсорных ощущений с флюктуациями двигательной симптоматики была выявлена в 30—34% случаев [6, 26]. Увеличение интенсивности болей при уменьшении дозы леводопы отмечалось у 34—50% пациентов [15, 45]. Некоторые авторы сообщают о наличии прямой связи между выраженностью болей и стадией БП, в то же время другие исследователи не находят корреляции между этими показателями [9, 35]. M. Tinazzi и соавт. отметили большую частоту возникновения латерализованных болей на стороне более выраженной двигательной симптоматики [56]. Совпадение латерализованных болей со стороной, на которой наиболее выражена двигательная симптоматика, наблюдалось в 34,8—63,6% случаев [4, 6]. В то же время было показано, что возникновение болевых синдромов может опережать развитие других симптомов БП [15, 56].

Учитывая сложности описания и клиническое разнообразие болей при БП, были предложены различные классификации болевых синдромов при этом заболевании. В. Ford предложил деление болей на скелетно-мышечные, «невритические» (или радикулярные), дисто-

нические, первичные (или центральные) боли, также он выделил дискомфорт, связанный с акатизией [21]. L. Negre-Pages и соавт. отметили, что у 26% пациентов выявляются боли, непосредственно не связанные с БП, а обусловленные дегенеративными поражениями позвоночника и остеоартрозом [42]. Исходя из этого, авторы предложили классифицировать боли на острые и хронические, в свою очередь разделяя хронические боли на связанные и не связанные с БП. Боли, связанные с БП, было предложено разделять на боли, непосредственно обусловленные БП (которые отмечались при флюктуации двигательных симптомов) и косвенно связанные с ней (вследствие гипокинезии, пролежней, падений). С.О. Махнев и О.С. Левин выделили вертеброгенные (в 72% случаев болей при БП), рефлекторные (в 54,5%) и корешковые (в 18,2%) болевые синдромы при БП [6]. D. Drake выявил миогенные боли у 74% пациентов с болями при БП, дистонические — у 28%, «корешково-невритические» — у 14%, суставные — у 14% пациентов и генерализованные — в 2% случаев [17].

Невропатическая боль у пациентов с БП остается трудной для диагностики и даже дискутабельной в отношении правомерности самостоятельного существования категорией. При помощи клинического обследования с использованием скрининговых шкал и опросников для диагностики невропатической боли З.А. Зальялова и Л.А. Яковлева выявили невропатические боли у 11,5% пациентов с болями при БП [4], М. Lee и соавт. выделили невропатические боли в 5,3% случаев, а ноцицептивные боли — у 94,7% пациентов с болями при БП [38].

В изучении патофизиологии болевого синдрома при БП можно выделить 2 основных подхода. В ряде работ предполагают, что первичным является увеличение периферической афферентации, происходящее за счет наличия разнообразных двигательных нарушений, приводящих к изменению взаимоотношения состояния мышц агонистов и антагонистов [6]. Это нарушение меняет привычную биомеханику движения, обуславливая микро-травматизацию мышц, связочного аппарата, суставных капсул, вызывая в них асептическое воспаление, приводящее к активации периферических ноцицепторов.

В качестве одной из причин возникновения болей обсуждаются нейромедиаторные нарушения, сопровождающие различные стадии БП, которые приводят к снижению болевого порога. При этом имеющиеся двигательные нарушения усиливают афферентный ноцицептивный поток, в результате которого появляется боль [13, 15, 17].

Предполагается, что скелетно-мышечные болевые синдромы возникают из-за нарушения нормальной физиологической биомеханики двигательного акта вследствие постуральных и других двигательных нарушений, а также изменений мышечного тонуса. Для них характерны ноющие, ломящие боли, судороги.

У пациентов с БП, как предполагается, имеется большее количество предпосылок к развитию периферической невропатической боли [48, 59]. Было отмечено, что большинство болей связано с дегенеративными заболеваниями позвоночника; примечательно, что при этом их интенсивность часто снижается на фоне повышения дозы леводопы, однако полностью боли на фоне дофаминергической терапии не регрессируют [60]. В основе периферических невропатических болевых синдромов лежит как изменение физиологической биомеханики с возникновением компрессии нервного ствола на уровне анатомиче-

ских туннелей, так и имеющаяся вертебрально-суставная патология. В данном случае боли соответствуют зонам иннервации одного корешка или нерва, со свойственным для них стреляющим характером, иррадиацией по ходу нерва или корешка, а также сопутствующей гипалгезией и иногда — двигательными нарушениями.

Наличие гипокинезии приводит к изменению привычного двигательного стереотипа, нарушению биомеханики движения на разных уровнях, ограничению функционирования защитных и компенсаторных движений.

Потенциальной причиной болей при БП может являться ригидность. Механизмы формирования ригидности и изменения в мышцах, сопутствующие ей, мало изучены. Морфологические изменения в мышце, лишенной физиологического расслабления, вероятно, приводят к изменениям в миофибриллах, нарушению ионного обмена в клетке, возможно — к явлениям асептического воспаления, отека, что в свою очередь может являться причиной возникновения мышечных болей, связанных с тоническими нарушениями в мышце [1, 2, 7].

Депрессия является одним из самых типичных психических нарушений у пациентов с БП: она развивается у 40—90% больных. В сравнительных исследованиях было показано, что наличие депрессии в популяции больных с БП выше, чем у пациентов с хроническими болями и здоровых, сопоставимых по возрасту [2]. Особенностью депрессии при БП можно назвать их взаимное «маскирование» — гипомимия, гипокинезия, замедленность движений и мотиваций могут быть следствием обоих состояний. Соответственно, кроме прямого влияния депрессии на болевой синдром (за счет снижения болевых порогов), возможен ее дополнительный вклад в усиление болевых ощущений за счет усугубления имеющихся двигательных расстройств [56, 59].

Точные клинические характеристики и механизмы развития так называемых центральных болей при БП остаются не ясными. К центральным болям при БП относятся жгучие боли, сопровождающиеся ощущением покалывания и пощипывания, «ползания мурашек» [23]. В основе формирования центрального болевого синдрома при БП, предположительно, лежит нарушение баланса между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, заключающееся в снижении активности последней на фоне нейромедиаторных нарушений при сохранном входящем ноцицептивном потоке [49].

В формировании болевых синдромов при БП не исключена определенная роль изменения центральных дофаминергических механизмов, принимающих участие в обработке болевой информации. В пользу роли дофаминергических механизмов в формировании ощущения боли свидетельствуют отдельные клинические и экспериментальные данные [30, 32, 37, 39]. Проводились работы, посвященные участию дофаминергической системы в функционировании тригеминальной системы [8], исследование роли генетических факторов при БП и их влияния на сенсорную систему [25]. D. Scott и соавт. показали активацию у людей дофаминергических нейронов в ответ на болевые раздражители [51]. N. Hagelberg и соавт. и S. Jaaskelainen и соавт. выявили снижение активности дофаминергических систем стриатума при синдроме «горящего рта», который считается одним из примеров центральных невропатических болей [29, 34]. Исследовательские работы, посвященные роли базальных ганглиев в

ноцицепции и демонстрирующие эффекты воздействия на них, появлялись по мере развития экспериментальных методов лечения в течение многих лет. E. Chundler и W. Dong в своей работе показали роль базальных ганглиев в передаче болевой и неболевой соматосенсорной информации, в формировании аффективных и когнитивных составляющих болевого ощущения [16]. A. Tamae и соавт. показали, что активация D₂-рецепторов у крыс приводит к ингибированию активности постсинаптических нейронов желатинозной субстанции, что приводит к повышению прессорных болевых порогов [54]. M. Ertas и соавт. (1998), а ранее E. Taub (1973) сообщили о вовлечении скорлупы, контралатерального хвостатого ядра и прилежащего ядра в ответ на болевую стимуляцию [20, 55]. R. Djaldetti и соавт. при помощи количественного сенсорного тестирования (КСТ) косвенно показали участие базальных ганглиев и дофаминергических проводящих путей в центральной болевой передаче [18].

H. Reichmann и соавт. при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили изменения уровня метаболизма радиофармпрепарата в островке, префронтальной зоне, передней поясной извилины у пациентов с БП по сравнению со здоровыми обследуемыми, которое нормализовалось на фоне назначения препаратов леводопы [45]. C. Brefel-Courbon и соавт. в исследовании с применением ПЭТ отметили изменения метаболизма радиофармпрепарата в области правой префронтальной коры, островка с двух сторон, левой передней поясной коры в период «выключения». В период «включения» отмечалась активация области задних отделов правого островка. Назначение леводопы приводило к нормализации метаболизма в области правого заднего островка и передних отделах поясной извилины слева [11].

V. Mylius и соавт. полагают, что одну из ведущих ролей в функционировании медиальной и латеральной болевых систем играют D₂-рецепторы дофаминергических нейронов правого островка, правой префронтальной области, коры левой передней поясной извилины, скорлупы, усиление метаболизма которых авторы наблюдали в период «выключения» при использовании ПЭТ [40]. Проводилась оценка механизмов развития болевых синдромов у пациентов с БП и рассеянным склерозом [50].

Во всех случаях возникновения болевого синдрома у пациентов с БП предлагается проводить оценку соматического статуса для выявления сопутствующих заболеваний, при которых возможно развитие симптоматических болевых синдромов — сахарного диабета, остеопороза, ревматических заболеваний, дегенеративных заболеваний позвоночника, артритов. Также целесообразно проведение оценки эмоционально-психического статуса пациента для выявления наличия и степени выраженности депрессии [26].

Стандартные методики исследования боли и периферической нервной системы у пациентов с БП не всегда оказываются информативными. При электронейромиографии Y. Ohsawa и соавт. у пациентов с БП выявили снижение амплитуды сенсорного потенциала при отсутствии других нарушений, что может, по мнению автора, свидетельствовать о сенсорной аксональной невропатии как одной из клинических особенностей БП [43].

Среди специфических способов исследования соматосенсорной системы у пациентов с БП применяются ноцицептивный флексорный рефлекс (НФР), лазерные вы-

званные потенциалы (ЛВП) с исследованием судомоторного рефлекторного ответа, КСТ с определением температурных и болевых порогов, а также исследование феномена пространственно-временной суммации (феномен «взвинчивания», англ. «wind-up») [19, 28].

Ноцицептивный флексорный рефлекс (РП) — это полисинаптический защитный рефлекс, возникающий как ответ на болевую стимуляцию. Исследуемый отмечает силу тока, при которой он ощущает боль, и далее отмечается сила тока, при которой возникает мышечное сокращение [нормы для РП-ответов — 10,0±1,0 мА по J. Wilier (1983) и 13,1±4,4 мА по G. Sandrini (1993)]. В норме отношение порога боли к порогу рефлекса может варьировать в пределах от 0,9 до 1. Считается, что это соотношение отражает уровень активности антиноцицептивной системы [3]. При стрессе, приеме различных медикаментов, наличии острых или хронических болевых синдромов, а также различных нейродегенеративных заболеваниях данное значение изменяется. Имеется также циркадное изменение данного показателя. Пациенты с БП, жалующиеся на боли, имеют показатель отношения порога боли к порогу рефлекса значимо более низкий по сравнению с пациентами с БП без боли и со здоровыми испытуемыми [58]. Отмечается, что данный показатель значимо ниже в период «включения» по сравнению с периодом «выключения». Также показано, что отношение порога боли к порогу рефлекса нормализуется на фоне терапии препаратами леводопы [24, 28].

ЛВП с исследованием судомоторного рефлекторного ответа можно отнести к методам, позволяющим исследовать не только степень выраженности ноцицептивной афферентации, но и эфферентный ответ, заключающийся в выраженной вегетативной реакции на болевую раздражитель. Действие лазерной инфракрасной стимуляции при проведении ЛВП заключается в генерировании тепловых импульсов, повышающих температуру кожи (50°C в 1 с), что вызывает активацию интраэпидермально расположенных ноцицепторов. Активация ноцицепторов вызывает мощный афферентный поток импульсов, достигающих коры головного мозга, что при регистрации выглядит как двухфазный негативно-позитивный потенциал, амплитуда которого коррелирует со степенью выраженности болевых ощущений, испытываемых во время стимуляции. По данным ряда авторов, у пациентов с БП с центральными болями отмечаются более высокие амплитуды ЛВП и более низкие температурные болевые пороги, чем у пациентов с БП без центральных болей и здоровых людей [49]. Изменения в судомоторном рефлексе косвенно указывают на вовлечение медиальной болевой системы в обработку ноцицептивного афферентного потока. В период «выключения» у пациентов с центральными болями отмечаются более низкие тепловые пороги и более высокие амплитуды ЛВП по сравнению с пациентами с БП без боли и контрольной группой. Патологические изменения выявлены со стороны, где двигательная симптоматика была более выраженной. В период «включения» разница в данных показателях была менее значима [49].

КСТ — метод, позволяющий определять пороги тепловой и холодовой, вибрационной и тактильной чувствительности, температурные болевые пороги. При КСТ возможно исследование феномена временной суммации («взвинчивания», англ. «wind-up»), служащего одним из проявлений центральной сенситизации, которое позво-

ляет провести более точный анализ спинальных механизмов обработки и передачи болевой импульсации [10]. Было показано, что пациенты с БП имеют значимо более низкий уровень температурных болевых порогов по сравнению со здоровыми исследуемыми и с пациентами, страдающими БП, но не имеющими болей [49, 52]. Также было отмечено снижение болевых порогов на стороне, где выраженность клинической симптоматики была более значимой. В ряде публикаций исследователям удалось обнаружить достоверные различия между уровнями температурных порогов в периоды «включения» и «выключения» [49, 52], а в некоторых работах такие различия не найдены [19]. Так, R. Djaldetty и соавт., исследуя пороги при температурной и тактильной стимуляции в группах больных с БП с болями и без болей, не выявили различий. В то же время при исследовании порогов тепловой боли было отмечено их снижение в группе пациентов, испытывающих боль, по сравнению с пациентами без болей и контрольной группой [19]. L. Vela и соавт. также не выявили различий между группами при исследовании порогов прессорной боли [57]. С. Brefel-Courbon и соавт. при исследовании холодовых порогов выявили их снижение у пациентов с БП в период «выключения» в сравнении с контрольной группой, отметив их изменение при приеме леводопы, которых не было выявлено в контрольной группе [11]. S. Jaaskelainen и соавт. предполагают, что в основе хронической боли лежат центральные механизмы, в

частности механизмы нейрональной пластичности, для исследования которых они предлагают использование мигательного рефлекса, находящегося под ингибирующим дофаминергическим контролем [34].

Вопросы лечения болевых синдромов при БП изучены относительно мало. По данным С. Brefel-Courbon и соавт., употребление анальгетиков среди пациентов с БП значительно выше, чем в популяции [11]. А. Indaco и соавт. показали эффективность применения амитриптилина в дозе 25 мг/сут при наличии головных болей напряжения у пациентов с БП [33]. С. Caley сравнил эффективность применения трициклических антидепрессантов с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина для лечения хронических болей при БП, выявив преимущество препаратов из группы трициклических антидепрессантов [14]. Многие авторы сообщают о снижении интенсивности различных видов болей при назначении препаратов леводопы и использовании других дофаминергических средств [51, 53, 41]. Хирургический метод лечения — паллидотомия, — по данным С. Honey и соавт., показал большую эффективность у пациентов со скелетно-мышечными и соматическими болями в сравнении с другими типами болей [31]. Усовершенствование имеющихся методов обследования пациентов с болью, терапевтических методик, разработка патогенетического лечения и новых хирургических способов воздействия в настоящее время являются предметом активного изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 372 с.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 1999. — 415 с.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения церебральных механизмов боли (обзор)//Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — № 1. — С.107—112.
4. Залялова З.Я., Яковлева Л.А. Болевой синдром на поздних стадиях болезни Паркинсона//Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. — М., 2008. — С.269.
5. Залялова З.Я., Яковлева Л.А. Болевой синдром в структуре немоторных проявлений болезни Паркинсона//Неврол. вестн. — 2009. — Т.XLI, вып.1. — С.64—68.
6. Махнев С.О., Левин О.С.//Сб. тез. IX Всерос. съезда неврологов. Ярославль, 2006. — С.145.
7. Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей. — М.: Медпресс-информ, 2003. — 780 с.
8. Akerman S., Goadsby P.J. The role of dopamine in a model of trigeminovascular nociception//J. Pharm. exper. ther. — 2005. — Vol.314. — P.162—169.
9. Beiske A.G., Loge J.H., Ronningen A., Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics//Pain. — 2009. — Vol.141(1—2). — P.173—177.
10. Boivie J. Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis//Eur. J. Pain. — 2003. — Vol.7. — P.339—343.
11. Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C. et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study//Mov. Disord. — 2005. — Vol.20(12). — P.1557—1563.
12. Broetz D., Eichner M., Gasser T. et al. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study//Mov. Disord. — 2007. — Vol.22(6). — P.853—856.
13. Buzas B., Max M.B. Pain in Parkinson disease//Neurology. — 2004. — Vol.62(12). — P.2156—2157.
14. Caley C.F. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors//Ann. Pharmacother. — 1997. — Vol.31(12). — P.1481—1489.
15. Canavero S. Central pain and Parkinson disease//Arch. Neurol. — 2009. — Vol.66(2). — P.282—283.
16. Chudler E.H., Dong W.K. The role of the basal ganglia in nociception and pain//Pain. — 1995. — Vol.60(1). — P.3—38.
17. Drake D.F., Harkins S., Qutubuddin A. Pain in Parkinson's disease: pathology to treatment, medication to deep brain stimulation//NeuroRehabilitation. — 2005. — Vol.20(4). — P.335—341.
18. Djaldetti R., Yust-Katz S., Kolianov V. et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease//Clin. Neuropharmacol. — 2007. — Vol.30(4). — P.201—205.
19. Djaldetti R., Shifrin A., Rogowski Z. et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease//Neurology. — 2004. — Vol.62(12). — P.2171—2175.
20. Ertas M., Sagduyu A., Arac N. et al. Use of levodopa to relieve pain from pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy//Pain. — 1998. — Vol.75. — P.257—259.
21. Ford B. Pain in Parkinson's disease//Clin. Neurosci. — 1998. — Vol.5(2). — P.63—72.
22. Ford B., Louis E.D., Greene P., Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease//Mov. Disord. — 1996. — Vol.11(4). — P.421—426.
23. Ford B. Parkinson disease: Pain in Parkinson disease: the hidden epidemic//Nat. Rev. Neurol. — 2009. — Vol.5(5). — P.242—243.
24. Gerdelat-Mas A., Simonetta-Moreau M., Thalamas C. et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2007. — Vol.78(10). — P.1140—1142.
25. Gierthmuhlen J., Lienau F., Maag R. et al. Somatosensory processing in a German family with PINK1 mutations: its potential role in Parkinson disease//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2009. — Vol.80(5). — P.571—574.
26. Giuffrida R., Vingerhoets F.J., Bogousslavsky J., Ghika J. Pain in

- Parkinson's disease//Rev. Neurol. (Paris). — 2005.—Vol.161(4).—P.407—418.
27. Goetz C.G., Tanner C.M., Levy M. et al. Pain in Parkinson's disease// Mov. Disord. — 1986.—Vol.1.—P.45—49.
28. Guieu R., Pouget J., Serratrice G. Nociceptive threshold and Parkinson disease//Rev. Neurol. (Paris). — 1992.—Vol.148(10).—P.641—644.
29. Hagelberg N., Forssell H., Aalto S. et al. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain//Pain. — 2003.—Vol.106(1—2).—P.43—48.
30. Hirato M., Kawashima Y., Shibazaki T. et al. Pathophysiology of central (thalamic) pain: a possible role of the intralaminar nuclei in superficial pain//Acta Neurochir. Suppl. (Wien). — 1991.—Vol.52.—P.133—136.
31. Honey C.R., Stoessl A.J., Tsui J.K. et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain//J. Neurosurg. — 1999.—Vol.91(2).—P.198—201.
32. Hosobuchi Y., Rossier J., Bloom F.E., Guillemin R. Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive beta-endorphin in ventricular fluid//Science. — 1979.—Vol.203.—P.279—281.
33. Indaco A., Carrieri P.B. Amitriptyline in the treatment of headache in patients with Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled study//Neurology. — 1988.—Vol.38(11).—P.1720—1722.
34. Jaaskelainen S.K., Rinne O.J., Forssell H. et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain: a fluorodopa-PET study//Pain. — 2001.—Vol.90.—P.257—260.
35. Jobst E.E., Melnik M.E., Byl N.N. et al. Sensory perception in Parkinson disease//Neurology. — 1997.—Vol.54.—N4.—P.450—454.
36. Koh S.B., Roh J.H., Kim J.H. et al. Ultrasonographic findings of shoulder disorders in patients with Parkinson's disease//Mov. Disorders. — 2008.—Vol.23(12).—P.1772—1776.
37. Koyanagi S., Himukashi S., Mukaida K. Dopamine D2-like receptor in the nucleus accumbens is involved in the antinociceptive effect of nitrous oxide//Anesth. Anaeg. — 2008.—Vol.106(6).—P.1904—1909.
38. Lee M.A., Walker R.W., Hildreth T.J., Prentice W.M. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease//J. Pain. Symptom. Manage. — 2006.—Nov.—Vol.32(5).—P.462—469.
39. Magnusson J.E., Fisher K. The involvement of dopamine in nociception: the role of D1 and D2 receptors in the dorsolateral striatum//Brain Res. — 2008.—Vol.855.—P.260—266.
40. Mylius V., Engau I., Teepker M. et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2009.—Vol.80(1).—P.24—28.
41. Nebe A., Ebersbach G.//Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease//Mov. Disorders. — 2009.—24(8):1233—1237.
42. Negre-Pages L., Regragui W., Bouhassira D. et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey//Mov. Dis. — 2008.—Vol.23.—P.1361—1369.
43. Ohsawa Y., Kurokawa K., Sonoo M. et al. Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients//Neurology. — 2005.—Vol.65.—P.459—462.
44. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
45. Reichmann H., Ziemssen T. Treatment strategies for nonmotor manifestation of Parkinson's disease//Exp. Opin. on Pharmacotherapy. — 2009.—Vol.10(5).—P.773—784.
46. Roh J.H., Kim B.J., Jang J.H. et al. The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease//Acta. Neurol. Scand. — 2009.—Vol.119(6).—P.397—403.
47. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. Parkinsonism Relat Disord//2004.— Vol.10(3).—P.129—136.
48. Sage J.I. Pain in Parkinson's disease//Curr. Treat Options Neurol. — 2004.—Vol.6.—P.191—200.
49. Schestatsky P., Kumru H., Valls-Solà J. et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease//Neurology. — 2007.—Vol.69(23).—P.2162—2169.
50. Scherder E., Wolters E., Polman C. et al. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems//Neurosci Biobehav. Rev. — 2005.—Vol.29(7).—P.1047—1056.
51. Scott D.J., Heitzeg M.M., Koeppe R.A. et al. Variations in the human pain experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity//J. Neuroscience. — 2006.—Vol.26(42).—P.10789—10795.
52. Slaoui T., Mas-Gerdelat A., Ory-Magne F. et al. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients//Rev. Neurol. (Paris). — 2007.—Vol.163(1).—P.66—71.
53. Stamey W., Davidson A., Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease//J. Clin. Rheumatol. — 2008.—Vol.14(4).—P.253—254.
54. Tamae A., Nakatsuka T., Koga K. et al. Direct inhibition of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord by activation of D2-like receptors//J. Physiol. — 2005.—Vol.568(1).—P.243—253.
55. Taub A. Relief of postherpetic neuralgia with psychotropic drugs//J. Neurosurg. — 1973.—Vol.39.—P.235—239.
56. Tinazzi M., Del Vesco C., Fincati E. et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006.—Vol.77(7).—P.822—825.
57. Vela L., Lyons K.E., Singer C., Liebermann A.N. Pain-pressure threshold in patients with Parkinson's disease with and without dyskinesia//Parkinsonism relat. disord. — 2007.—Vol.13.—P.189—192.
58. Zambito Morsala S., Vitaliani R., Recchia S. et al. Pain threshold and tolerance in parkinsonian patients with and without pain.—13th Intern. Congr. of Parkinson's Disease and mov. Dis.—Paris, France, 2009.—Th—249.
59. Waseem S., Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable//Postgrad. Med. — 2001.—Vol.110(6).—P.33—34, 39—40, 46.
60. Wolters E.Ch. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease//J. Neurol. Sci. — 2008.—Vol.266(1—2).—P.197—203.

ОБОЗРЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ 3-го МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА ПО НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ (3rd International Congress on Neuropathic Pain), Афины, 27—30 мая 2010 г.

М.В. Чурюканов

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контакты: Максим Валерьевич Чурюканов mchurukanov@gmail.com
Contact: Churukanov mchurukanov@gmail.ru

С 27 по 30 мая 2010 г. в Афинах (Греция) прошел очередная, 3-й Международный конгресс по невропатической боли. Конгресс был организован группой специального интереса по невропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP).

В лекциях на пленарных заседаниях, на симпозиумах, семинарах и постерных сессиях были обобщены и представлены основные тенденции, а также конкретные исследования последних лет по всем аспектам невропатической боли: механизмы формирования болевых синдромов, факторы, способствующие их возникновению, современные методы диагностики. Дана сравнительная оценка эффективности разных способов лечения.

Продолжаются исследования клеточных и молекулярных механизмов возникновения невропатической боли. В частности, показана существенная роль субъединицы NR3A NMDA-рецептора в болевой чувствительности (O. Mohamad et al., США), участие в этом процессе спинальных ванилоидных TRPV1-рецепторов (K. Starowicz et al., Польша, Италия). Изучение ингибиторов транспортера глицина служит обоснованием новой «мишени» для фармакотерапии невропатической боли (T. Dohi et al., Япония). Сведения о том, что прогестерон уменьшает аллодинию у животных с повреждением седалищного нерва, указывают на вовлечение в процесс формирования невропатической боли протеинкиназы C и субъединицы 1 NMDA-рецептора (M. Coronel et al., Аргентина).

В рамках проблемы патогенеза невропатической боли на конгрессе обсуждалось значение функционирования натриевых каналов. Так, показано, что из 9 подтипов натриевых каналов только 3 экспрессируются в периферических нейронах — Na_v1.7, Na_v1.8 и Na_v1.9; 2 последних обнаруживаются в сенсорных нейронах (S. Dib-Najj, S. Waxman, США). В опытах на животных установлено, что нарушение экспрессии и модуляции этих каналов в сенсорных нейронах играет ключевую роль в формировании боли. Все 3 подтипа регулируют генерацию потенциала действия в нейронах ганглиев задних корешков. Функциональная активация Na_v1.7 отмечается у человека при некоторых алгических состояниях. Снижение функции этих же каналов уменьшает чувствительность к боли без двигательных, когнитивных и кардиальных расстройств. Предполагается перспективность изыскания средств, избирательно блокирующих натриевые каналы Na_v1.7, для лечения невропатических болевых синдромов.

В последние годы показана значительная роль спинальных глиальных клеток в формировании невропатической боли при повреждении нервных проводников и спинного мозга. Микроглиальные клетки и астроциты в спинном и головном мозге провоцируют и пролонгируют невропатическую боль посредством нейрональных взаимодействий. При активации глиальные клетки продуцируют значительное количество провоспалительных и проноцицептивных медиаторов, таких как цитокины (ИЛ 1b, ИЛ 18, ФНО α) и хемокины. Эти медиаторы могут активировать рецепторы, экспрессируемые на мембранах ноцицептивных нейронов, и эффективно регулировать возбуждающие и тормозные синаптические процессы, формирующие центральную сенситизацию (R.R. Ji, K. Noguchi, K. Ren, США, Япония). Значительно меньше сведений о роли астроцитов в регулировании невропатической боли. Получены данные о взаимодействии микроглии и астроцитов через ИЛ 18 (K. Noguchi, Япония), о продукции астроцитами ИЛ 1b в процессе повышения чувствительности ноцицептивных нейронов (K. Ren, США).

Один из семинаров конгресса был посвящен эндогенным системам модуляции при невропатической боли. Как известно, активность системы ноцицепции контролируется нисходящими тормозными и возбуждающими влияниями супраспинальных структур. Нарушение баланса последних в условиях клинической практики показано для фибромиалгии, головной боли напряжения, мигрени, повреждений височно-нижнечелюстного сустава (P. Hansson, Швеция).

Показано, что кондиционирующая модуляция при периферической невропатической боли подавляет спонтанные болевые эпизоды, не влияя на механическую аллодинию. Однако такое влияние на указанные параметры не отмечается при центральной постинсультной боли (A.S. Leffer, Швеция).

Проблема фармакотерапии невропатической боли в разных аспектах была представлена в материалах постерных сессий и семинаров.

Показана эффективность локальных аппликаций лидокаина при невропатической боли в послеоперационном периоде у онкологических больных (D. Arbaiza, Перу), у пациентов с постгерпетической невропатией и диабетической полиневропатией (R. Baron et al., Германия). Установлено, что пластырь, содержащий капсаицин в высокой концентрации (Qutenza, NGX-4010), уменьшает выражен-

ность периферической невропатической боли (M. Backonja et al., США; G.A. Irving et al., США), в том числе постгерпетической (L. Webster et al., США).

Ряд работ посвящен применению антиконвульсантов в лечении невропатической боли: установлена высокая эффективность левитирацетама (связывается со специфическим протеином SV2A на мембранах синаптических пузырьков) при полиневропатии (J.V. Holbech et al., Дания). Предпринята попытка выявить предикторы неэффективности карбамазепина при тригеминальной невралгии (J. Koopman, Нидерланды).

Лиганды $\alpha\delta$ -субъединиц кальциевых каналов габапентин и прегабалин проявили значительную эффективность в отношении невропатического компонента послеоперационной боли (A. Karmakar, Великобритания).

Предметом дискуссии до настоящего времени остается применение опиоидов при лечении хронической невропатической боли. Ряд рандомизированных исследований последних лет показал, что, по крайней мере, в течение сравнительно короткого периода (недели) терапия опиоидами снижает интенсивность болевых ощущений, улучшает сон, повышает функциональные возможности пациентов (S.N. Raja, США). Оптимизация лечения невропатической боли опиоидами предполагает тщательный подбор пациентов — тип боли, психологическая характеристика больного, использование известных предикторов для прогнозирования результата (V.K. Kontinen, Финляндия).

J. Sandkuhler (Австрия) представил новые данные о локализации действия опиоидных анальгетиков на уровне спинного мозга. Так, на изолированных срезах спинного мозга автор показал, что аппликация агонистов опиоидных μ -рецепторов блокирует синаптическую передачу в системе С-волокон в основном за счет пресинаптического действия, вовлекая в этот процесс потенциал-зависимые Са-каналы, но не К-каналы. Кроме того, системное, спинальное введение или аппликация опиоидов предотвращают долговременное потенцирование в системе С-волокон, вызванное периферическим воспалением, травмой или повреждением нервов, электрической стимуляцией С-волокон.

Ранее было показано, что внезапное прекращение эффекта опиоидных μ -агонистов *in vitro* и *in vivo* вызывает долговременное потенцирование в синапсах С-волокон в поверхностных слоях заднего рога спинного мозга. Этот феномен формируется при участии NMDA-рецепторов и за счет мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо. J. Sandkuhler установил, что повышение уровня Ca^{2+} происходит как при аппликации опиоидов, так и при их удалении. Избирательное предупреждение повышения уровня Ca^{2+} при прекращении действия опиоидов предотвращает и долговременное потенцирование. Если прекращение эффекта опиоидов происходило постепенно, долговременное потенцирование не возникало. Таким образом, внезапное, но не постепенное «изъятие» опиоидов вызывает долговременное потенцирование в путях проведения боли за счет постсинаптических механизмов. По-видимому, указанные механизмы участвуют в формировании гипералгезии, возникающей при повреждении или, в некоторых случаях, при применении опиоидов.

На модели невропатической боли установлено полифазное действие внутривенных инфузий местных анестетиков (лидокаин) (G. Strichartz, США). Тактильная ал-

лодиния достигала максимума через 2–3 дня после лигирования нервов. Время полуэлиминации лидокаина составило 2–3 ч, однако подавление аллодинии после инфузии продолжалось несколько дней или недель. «Терапевтический» эффект лидокаина проявлялся вначале быстрым купированием аллодинии в период инфузии, затем следовала «медленная» фаза его действия, которая развивалась в течение 6–20 ч по окончании инфузии. Представленные результаты, а также другие наблюдения свидетельствуют о том, что период от момента повреждения нерва до формирования «гиперчувствительности» — наиболее «уязвимая» стадия процесса для антиноцицептивного эффекта лидокаина.

Результаты нелекарственных методов лечения невропатической боли представлены в работах, где использовалась техника акупунктуры у онкологических больных (R. Akhileswaran et al., Сингапур), лазерное излучение низкой энергии при диабетической полиневропатии (H. Bashiri, Иран). Аурикулярная акупунктура уменьшала боль у пациентов с повреждением спинного мозга (C.W. Lin et al., Тайвань). Чрескожная электрическая стимуляция нервов демонстрировала эффект при хронической гипералгезии (T.M.A. Raheem et al., Великобритания). I. Casanova и соавт. (Испания) провели сравнительный анализ эффективности различных способов нефармакологической терапии тригеминальной невралгии.

Электрическая стимуляция моторной зоны коры большого мозга (СМК) — сравнительно новый способ контроля боли, получающий все большее распространение, особенно в последнее десятилетие. Клинические исследования свидетельствуют о том, что не менее 50% пациентов с хронической невропатической болью, резистентной к фармакотерапии, положительным образом реагируют на СМК (L. Garsia-Largea, Франция). Однако механизмы терапевтического эффекта СМК пока остаются невыясненными. Посредством комбинации электрофизиологических методов и функциональной визуализации показано, что СМК активирует структуры латерального таламуса, что, в свою очередь, «запускает» каскад продолжительных по времени «событий» в медиальном таламусе, передней цингулярной и орбитофронтальной коре и околоводопроводном сером веществе (ОСВ). Предполагается, что в механизме СМК сосуществуют 2 компонента: активация цингулярной и орбитофронтальной коры больше модулирует эмоциональную окраску боли, нежели ее интенсивность, в то время как повышение активности ОСВ усиливает нисходящие тормозные влияния на передачу ноцицептивных сигналов на уровне спинного мозга. Установлено также, что при хронической стимуляции моторной коры усиливается секреция эндогенных опиоидов в разных структурах ЦНС.

В плацебоконтролируемых исследованиях показано, что неинвазивная магнитная стимуляция моторной коры (мСМК) также оказывает обезболивающее действие, однако по эффективности уступает электрической СМК. Позитивный результат высокочастотной мСМК может быть предиктором высокой эффективности последующей СМК через имплантированные электроды (L. Garsia-Largea, Франция).

В отличие от СМК, электрическая стимуляция спинного мозга (ССМ) для купирования невропатической боли успешно используется в клинической практике более 40 лет. Преимуществом ССМ является ее мини-

мальная инвазивность. ССМ влияет на концентрацию ряда медиаторов и их метаболитов в спинном мозге. При этом подавляется эффект долговременного потенцирования мультирецептивных нейронов заднего рога, характерный для процесса формирования невропатической боли (R. North, США). Среди показаний для ССМ — повреждения периферических нервов (постгерпетическая невралгия, комплексный регионарный болевой синдром), фантомная боль и др.

Продолжают оставаться актуальными вопросы эпидемиологии невропатической боли, имеющие важное практическое значение. В пленарной лекции В.Н. Smith (Великобритания) отметил недостаток доступной и точной информации по данной проблеме, указал на имеющиеся противоречия. В частности, речь шла об отсутствии «золотого стандарта» в определении невропатической боли, используемого в популяционных исследованиях. С одной стороны, термин «невропатическая боль» описывает симптом или патофизиологический механизм и не указывает на определенное заболевание. С другой стороны, имеется сходство в факторах риска и эффективности лечения между синдромами невропатической боли, обусловленными разными причинами, что позволяет ставить вопрос о рассмотрении их в качестве следствия одного или нескольких отдельных состояний. Рассмотрение частоты невропатической боли, основанное на специфических причинах, показывает более низкую (1–2%) ее распространенность, чем суждение об этом по классическим симптомам (6–8%). При этом, по-видимому, первые цифры являются заниженными, в то время как вторые превосходят действительные, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований.

На симпозиуме, посвященном диагностике невропатической боли, было указано на недостаточную согласованность в мнениях экспертов по данной проблеме. Р. Hansson (Швеция) обратил внимание на изменения в определении невропатической боли Международной ассоциации по изучению боли (H. Merskey, N. Bogduk, 1994), предложенные группой исследователей (R.D. Treede et al., 2008). Новое определение подразумевает также внедрение соответствующего диагностического алгоритма. Далее М. Vascopja (США) отметил ведущее диагностическое значение клинического неврологического обследования, начинающегося с тщательного сбора анамнеза, уточнения проявлений расстройств чувствительности, имеющих отношение к развитию невропатической боли, что направлено на определение типа и степени сенсорного расстройства. В докладе было указано на часто возникающие сложности в понимании и интерпретации пациентами испытываемых ощущений, сложности в их описании. Важным в подтверждении диагноза является исследование соматосенсорной системы и выделение позитивных и негативных симптомов. При этом обобщение и объединение всех выявленных симптомов позволяет считать диагноз подтвержденным. Кроме того, необходимо помнить о вероятности того, что пациент имеет более одного типа боли одновременно и что не невропатическая боль может также манифестировать чувствительными нарушениями, подражая невропатической. В заключительном докладе D. Bouhassira (Франция) рассказал о возможностях и ограничениях в использовании опросников по невропатической боли в свете нового определения и диагностических подходов (R.D. Treede et al., 2008). Предложенная концеп-

ция основное внимание уделяет выявлению неврологического поражения или заболевания и не принимает во внимание характеристики боли. В последние годы показано, что некоторые описательные характеристики могут различаться у невропатической и не невропатической боли. Эти наблюдения привели к созданию ряда диагностических опросников. При этом единственная характеристика не может быть строго специфична, требуется сочетание ряда признаков для суждения о боли как результате повреждения структур нервной системы. Тот факт, что разные опросники, разработанные параллельно в разных странах, позволяют делать схожие суждения, свидетельствует о возможности использования данного подхода в диагностике невропатической боли.

На конгрессе обсуждались современные взгляды на патофизиологические механизмы формирования невропатической боли, новые взгляды и подходы к исследованию. На симпозиуме, посвященном роли А β -волокон в развитии пароксизмальной боли, было отмечено, что ряд клинико-нейрофизиологических исследований у пациентов с невропатической болью при повреждении центральной и периферической нервной системы (постгерпетическая невралгия, синдром карпального канала, рассеянный склероз) свидетельствуют, что пароксизмальная боль может быть следствием локальной демиелинизации А β -волокон (A. Tuni, Италия).

В работе группы исследователей из Бельгии (A. Mouraux et al.) изучался метод интраэпидермальной электрической стимуляции (ИЭС) для селективной активации ноцицепторов. Метод основан на том факте, что ноцицепторы локализируются преимущественно в эпидермисе, в то время как неноцицептивные волокна оканчиваются глубже — в дерме. В ходе работы было установлено, что А δ -ноцицепторы могут быть селективно активированы с использованием ИЭС низкой интенсивности.

S. Hatem (Бельгия) представила результаты работы, целью которой являлось изучение роли спиноталамического тракта в развитии центральной невропатической боли при сирингомиелии. Применение в исследовании комплексного подхода с использованием клинического обследования, количественного сенсорного тестирования, лазерных и соматосенсорных вызванных потенциалов и методов нейровизуализации (3D-трактография) позволило установить, что функция спиноталамического тракта была одинаково нарушена у пациентов с болью и без болевого синдрома, однако сенсорные расстройства были асимметричнее у пациентов с болью. Пациенты с вызванной болью имели меньшую спиноталамическую/лемнисковую дисфункцию верхних конечностей и менее выраженное поражение шейного отдела спинного мозга, чем имевшие спонтанную боль или не страдавшие от боли.

Отдельный симпозиум был посвящен вопросу не-дерматомного соматосенсорного дефицита (Nondermatomal Somatosensory Deficits, NDSDs, НДСД), определяемого как расстройство, не входящее в рамки иннервации периферического нерва или область дерматомы и часто являющееся следствием минимального извещения или не уточненного повреждения. Обсуждались распространенность, феноменология, клинические примеры, этиология и патофизиология НДСД, взаимоотношения с конверсионными расстройствами и психологическими факторами, вопросы лечения и прогноза. A. Mailis Gagnon (Канада) представила данные о распро-

страненности НДСД в популяции пациентов с хронической болью и описание временных, пространственных, количественных, моторных, сенсорных и поведенческих характеристик пациентов с НДСД; их связь с демографическими особенностями, психологическими факторами и сведения, показывающие низкую эффективность применяемого лечения. Доклад был дополнен клиническими примерами, были представлены первые данные нейровизуализационного исследования пациентов с НДСД, свидетельствующие о наличии областей мозга с измененными паттернами активации. N. Egloff (Швейцария) представил результаты обследования 60 пациентов с хронической болью на одной стороне тела и ипсилатеральным НДСД. Компьютерная томография и МРТ не выявили структурных нарушений. У 11 пациентов при проведении позитронно-эмиссионной томографии были выявлены гипометаболические нарушения в кортикальных и субкортикальных областях, преимущественно в постцентральной извилине, задней инсуре, скорлупе и передней цингулярной коре. Авторы полагают, что подобные нарушения связаны с развитием НДСД.

На симпозиуме «Обучение и эффект плацебо» внимание было сосредоточено на влиянии того «пути», по которому индуцируется эффект плацебо. L. Vase (Дания) остановился на возможных причинах вариабельности эффекта плацебо, сделав акцент на роли обучения в этом процессе. Например, эффект плацебо, вызванный ассоциативным обучением и/или подкреплением ожидания, оказывается значительно более эффективным, чем эффект плацебо, вызванного словесным внушением. С. Roggo (Италия) представил данные исследования с использованием функциональной МРТ на модели, когда интенсивность повреждающего стимула незаметно уменьшается в обучающую сессию для подкрепления уверенности добровольцев в эффективности обезболивающей процедуры. Было показано, что в обучающую сессию происходит активация меди-

альной и латеральной префронтальной коры. Эта активация увеличивается с течением обучения. Кроме того, эти изменения указывают на префронтальную кору как ключевую структуру плацебоиндуцируемой модуляции системы ноцицепции. В заключение F. Benedetti (Италия) остановился на практическом значении эффекта плацебо в клинической практике. В настоящее время можно блокировать эффект плацебо несколькими путями. Например, уменьшить плацебоиндуцированную анальгезию фармакологической блокадой префронтальной опиоидергической трансмиссии, а также посредством снижения активности префронтальной коры при транскраниальной магнитной стимуляции. Кроме того, возможно выявление плацебо-респондеров и нереспондеров в лабораторных условиях, что важно для проведения клинических исследований.

У многих пациентов с хронической болью она носит персистирующий, беспокоящий и трудно преодолимый характер. Они часто жалуются на когнитивные расстройства, такие как трудности в концентрации внимания. Исследования показали, что боль как биологический сигнал, предупреждающий о повреждении, требует внимания и нарушает когнитивные функции. Кроме того, боль занимает внимание автоматически. Показано, что уменьшение степени внимания способно снижать испытываемую боль. На пленарном заседании «Внимание к боли и последствия его изменения» под председательством G. Crombez (Бельгия) рассматривалось, как и когда внимание соотносится с болью в эксперименте и клинической практике. Обсуждались когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты процессов внимания и восприятия боли, психологические особенности, которые могут быть использованы для их коррекции.

Проведение следующего, 4-го Международного конгресса по невропатической боли планируется в Торонто (Канада) с 23 по 26 мая 2013 г.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ГУ НИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ РАМН
РОССИЙСКОЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ
РОССИЙСКОЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ГОЛОВНОЙ БОЛИ
XVII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ
2—4 ИЮНЯ 2011 г.
РОСТОВ-НА-ДОНУ

Глубокоуважаемые коллеги!

Президиум Российского общества по изучению боли доводит до Вашего сведения, что 2—4 июня 2011 г. в Ростове-на-Дону планируется проведение XVII Российской научно-практической конференции с международным участием «БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»

Перечень вопросов для рассмотрения на конференции

Физиология и патофизиология боли
 Фармакология боли
 Методы оценки и измерения боли
 Диагностика и лечение болевых синдромов
 Невропатические болевые синдромы
 Головные боли
 Боли в спине
 Миофасциальные болевые синдромы
 Боль в онкологии
 Лицевые боли
 Болевые синдромы в ревматологии и клинике внутренних болезней
 Болевые синдромы в акушерстве, гинекологии и педиатрии
 Психогенные болевые синдромы
 Рефлекторные методы обезболивания
 Организация противоболевой медицинской помощи в России

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

Предполагаемое количество делегатов — 500 человек.

Место проведения конференции — РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, 344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, актовый зал УЛК.

Контактный телефон в Ростове-на-Дону: (863) 250-41-49 (Гончарова Зоя Александровна), e-mail: centrms@mail.ru

Контактный телефон в Москве: (495) 601-23-10 (Игонькина Светлана Ивановна), e-mail: labpain@rambler.ru

Заявки на участие в конференции и тезисы докладов необходимо отправлять на электронный адрес rusbolinet@yandex.ru и labpain@rambler.ru

Тезисы будут опубликованы в сборнике материалов конференции. Срок представления тезисов в оргкомитет конференции до 15 февраля 2011 г.

Правила оформления тезисов

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

Тезисы принимаются по электронной почте в виде вложенного файла с указанием в названии файла фамилии первого автора, города, порядкового номера файла без интервалов и точек (ИВАНОВМОСКВА1). В графе «Тема» указать: «Болевые синдромы». Электронные письма без указания темы открываться не будут.

При подготовке тезисов должен быть использован текстовый редактор WORD (версии 6.0 и выше), шрифт типа Times, размер шрифта 12. Материал тезисов должен включать следующие разделы: а) название (прописными буквами); б) фамилии и инициалы всех авторов; в) учреждение, город; г) цель работы, методы, результаты и заключение.

Тезисы будут опубликованы с авторского оригинала без редакционной правки. Ответственность за все ошибки лежит на авторах. Не допускается размещение в тексте таблиц, рисунков и схем, а также библиографических ссылок в конце текста.

Ответственный секретарь РОИБ,
профессор М.Л. Кукушкин

ЗАЯВКА**НА УЧАСТИЕ В РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Фамилия: _____

Имя: _____

Отчество: _____

Место работы, должность: _____

Электронный адрес для переписки: _____

Контактный телефон: _____

Форма участия (отметить):

Слушатель Устное сообщение

Размещение в гостинице (отметить):

Нуждаюсь Одноместный Двухместный Не нуждаюсь