

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

БОЛИ

В НОМЕРЕ

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

МУТАЦИЯ ГЕНА *MTHFR*
И ПЕРВИЧНЫЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ
И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТЬ МЕЛАНОМЫ

НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА:
ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

БОЛЬ У НОВОРОЖДЕННЫХ

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

«ПРОРЫВНАЯ БОЛЬ» – НОВЫЙ ТЕРМИН,
НЕ НОВАЯ ПРОБЛЕМА

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ:
ПРЕОДОЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЗАЦИИ ОСТРОЙ БОЛИ

3–4
2017



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Новиков Георгий Андреевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни»

Овечкин Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

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

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

Строков Игорь Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

№ 3–4 (54)

2017

www.painrussia.ru



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В НОМЕРЕ

ЛЕКЦИЯ	
Старикова Н.Л. Проблема головной боли в спортивной медицине	3
Абузарова Г.Р., Лапина С.Е., Сарманаева Р.Р. «Прорывная боль» – новый термин, не новая проблема	8
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли	17
Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ломакин А.И. Роль мутаций гена <i>MTHFR</i> в патогенезе первичных головных болей	26
Белимова Л.Н., Балязин В.А. Иглорефлексотерапия в лечении хронической головной боли напряжения	33
Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Влияние хронической боли на динамику некоторых ростовых факторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей с меланомой B_{16}/F_{10}	37
Юрин Р.И., Левченко Е.В., Глущенко В.А., Михнин А.Е., Ергян С.М., Горохов Л.В., Левченко Н.Е., Хандогин Н.В. Сравнительная оценка боли и качества жизни у пациентов после открытых и малоинвазивных резекций по поводу рака легкого	45
Васильев Ю.Л., Мейланова Р.Д., Рабинович С.А. Оценка двигательной функции кисти у врачей-стоматологов с субклиническими проявлениями карпального синдрома при проведении местной анестезии	54
Беляев А.Ф., Карпенко Н.А. Болевые синдромы у новорожденных	60
Колычева М.В., Шиманский В.Н., Быченко В.Г., Исагулян Э.Д., Пошатаев В.К. Невралгия тройничного нерва: трудный диагноз	64
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	
Смирнова Д.С., Чурюканов М.В., Барабанщикова А.В. Лицевая боль при инородном теле в верхнечелюстной пазухе	69
Широков В.А., Лейдерман Е.Л., Зырянов М.Н. Острый дебют невропатического болевого синдрома у пациента с диссекцией аорты	75
Пасхин Д.Л., Смирнов Д.С., Асратян С.А. Случай успешной тестовой стимуляции ветвей тройничного нерва при постгерпетической невропатии	78
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Давыдов О.С. Болевые синдромы: в поисках эффективных средств фармакотерапии	82
Палехов А.В., Введенская Е.С. Опиоидные анальгетики: проблемы сегодняшнего дня и поиск путей их решения	89
ОБЗОР	
Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Значение фармакогенетических маркеров для клинического применения морфина в онкологии	95
ОБОЗРЕНИЕ	
Баклицкая-Каменева О. «Облегчить боль каждому пациенту» – девиз X Конгресса Европейской федерации боли EFIC	104
РЕЗОЛЮЦИИ	
РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «Рациональный выбор анальгетика у пациентов с высоким желудочно-кишечным и кардиоваскулярным риском. Возможности профилактики хронизации острой боли»	106
РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «Актуальные вопросы терапии боли»	110

Н.Л. Старикова

ФГБОУ ВО Пермский
государственный
медицинский университет
им. акад. Е.А.Вагнера
Минздрава России,
Пермь, Россия

Контакты:

Старикова Наталья Леонидовна;
nlsta@mail.ru

Цефалгии, развивающиеся в процессе спортивных тренировок и соревнований, остаются малоизученным разделом медицины боли. В обзоре изложены варианты головных болей, ассоциированных с занятиями спортом, сведения об их патогенезе и возможностях терапии.

ПРОБЛЕМА ГОЛОВНОЙ БОЛИ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Ключевые слова:

головная боль, спорт, физическое напряжение, физические нагрузки.

Головные боли (ГБ), несомненно, влияют на тренировочный процесс и участие в соревнованиях как в любительском спорте, так и в спорте элитных уровней. С одной стороны, повторяющиеся или хронические цефалгии ограничивают возможности достижения желаемых результатов в спорте. С другой стороны, препараты для лечения ГБ имеют побочные эффекты (могут снижать мышечную силу и координацию движений); кроме того, некоторые из них (бета-адреноблокаторы, глюкокортикоиды, кофеин- и кодеин-содержащие препараты, гептаминол) запрещены антидопинговым контролем [37]. Поэтому представляется важной информация о цефалгиях, ассоциированных с занятиями спортом.

В то же время распространенность ГБ, непосредственно связанных со спортом, остается малоизученной. В популяционных исследованиях распространенность цефалгии, связанной с физическими нагрузками, оценивается в пределах 12–30% [9, 32]. В исследовании S. Williams и соавт. (2001) [40] 35% студентов университета отметили наличие ГБ, связанных с физическими упражнениями. Исследование P. McCroy и соавт. (2005) [23] подтвердило значимость проблемы в спорте: возникновение ГБ во время матчей отметили 49% футболистов (Австралия), а у 60% цефалгии развивались во время тренировок. Аналогичное исследование, проведенное в США, показало наличие ГБ у 85% футболистов во время матчей, в том числе жалобы на ГБ во время последнего матча, предшествовавшего опросу, предъявили 21% спортсменов [29]. В исследовании K. van der Ende-Kastelijн и соавт. (2012) [35] 45% из 4 000 опрошенных спортсменов-велосипедистов отметили, что хотя бы один раз в жизни испытывали ГБ, связанную с физической нагрузкой. Из них у 36% ГБ повторялась по крайней мере раз в месяц, а у 10% – раз в неделю. С увеличением возраста спортсменов частота цефалгий уменьшалась, что, по мнению авторов, было связано с уменьшением интенсивности нагрузок в старшем возрасте.

Патогенез ГБ при физических нагрузках представляется сложным и многокомпонентным. В развитии цефалгии играют роль как прямое раздражение структур лица и шеи, так и центральные механизмы – активация болевых рецепторов твердой мозговой оболочки, центральная активация тригеминальных волокон, иннервирующих крупные церебральные и пиальные сосуды и венозные синусы, а также дисфункция центральных структур, модулирующих боль [19].

Головная боль, ассоциированная с занятиями спортом, может относиться к одному из следующих вариантов [19]:

1. Первичная ГБ (мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль), совпадающая по времени возникновения с занятиями спортом.

- Первичная ГБ (мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль), провоцируемая занятиями спортом.
- Головная боль, развивающаяся по механизмам, связанным с физическим напряжением:
 - изменения в сердечно-сосудистой системе;
 - нарушения, связанные с травмой;
 - цефалгия, связанная со структурами шеи.
- Головная боль, развивающаяся по механизмам, специфическим для конкретного вида спорта.

Первичные ГБ в разной степени ассоциированы с занятиями спортом. Так, ГБ напряжения, согласно Международной классификации [33], не провоцируется и не усиливается физическими нагрузками, и, кроме того, не ограничивает физическую активность, поэтому её значение для спортивной медицины невелико. Также нет данных и о связи кластерной ГБ с физическими нагрузками [20]. Но около 20% пациентов, страдающих мигренью, отмечают, что цефалгический приступ провоцируется физической нагрузкой, а усиление ГБ при физической нагрузке является одним из диагностических критериев мигренозного приступа. В этой ситуации пациентам-спортсменам рекомендуется назначать профилактическую курсовую терапию мигрени либо прием препаратов профилактической терапии непосредственно перед физической нагрузкой [20] с учетом побочных эффектов и списка WADA. Рекомендуется прием индометацина в дозе 25–50 мг за час до физической нагрузки; при неэффективности – 25–50 мг дважды в день в течение 24 час, предшествующих нагрузке. Также может быть назначен триптан за 30–60 мин до тренировки [19].

Но особый интерес в спортивной медицине представляет ГБ, развивающаяся по механизмам, непосредственно связанным с физическим напряжением, в том числе цефалгия, обусловленная изменениями параметров сердечно-сосудистой системы. В её развитии играют роль увеличение сердечного выброса, повышение артериального давления, затруднение венозного оттока при физической нагрузке. В Международной классификации головных болей имеется раздел 4.2 – «Первичная головная боль при физическом напряжении». Диагностические критерии такой цефалгии включают развитие ГБ исключительно при физической нагрузке, пульсирующий её характер, продолжительность болевого эпизода от 5 мин до 48 час и отсутствие других заболеваний, способных служить причиной боли. Терапевтические мероприятия при первичной цефалгии, ассоциированной с физическими нагрузками, включают назначение индометацина, бета-блокаторов (послед-

ние присутствуют в списке WADA), а также постепенное «вхождение» в физическую нагрузку с помощью разогревающих упражнений [19].

Вместе с тем провокация цефалгии физическим напряжением является «красным флагом» в диагностике ГБ и требует тщательного обследования пациента. Вторичные варианты ГБ в этом случае составляют от 10 до 23% [27]. Клиническими чертами цефалгии, повышающими вероятность вторичного её варианта, считаются старший возраст пациента, позднее начало ГБ при нагрузке, отсутствие терапевтического эффекта индометацина [19].

ГБ при физическом напряжении может быть обусловлена и повышением венозного давления. Этот вариант встречается у спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта, а распространенность его остается неизученной [12, 17]. Кроме того, вторичные варианты цефалгии включают аномалии кранио-verteбральной области (в частности, аномалию Киари) и патологию церебральных венозных синусов.

У лиц, занимающихся различными видами спорта, также встречается ГБ, связанная с травмой головы; в частности, в литературе можно встретить термин «мигрень футболистов». В Международной классификации [33] головная боль, связанная с травмой головы, описана в разделе 5.1. Клинические характеристики такой цефалгии разнообразны, а тяжесть травмы может быть различной. В диагностике посттравматической ГБ имеют значение временные соотношения: срок развития цефалгического синдрома не должен превышать одну неделю после травмы. Повторные спортивные травмы головы не только приводят к острым патологическим состояниям, но также ассоциированы с развитием нейродегенеративных процессов [21, 31], приводящих к прогрессирующим когнитивным, моторным и эмоциональным нарушениям [24]. Лечение преимущественно симптоматическое, при этом рекомендуется строгий контроль частоты приема анальгетических препаратов в целях профилактики лекарственного абзуса. В ряде случаев показана курсовая терапия amitриптилином с постепенной титрацией дозы, однако его назначение спортсменам высоких уровней неоднозначно из-за побочных эффектов. Также имеются указания на эффективность противомигренозных препаратов в лечении посттравматической головной боли [13].

Цервикогенная ГБ, необоснованно часто диагностируемая в России, имеет четкие международные диагностические критерии. Они предусматривают наличие как головной боли, так и клинических, лабораторных или КТ/МРТ признаков патологии шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи,

THE PROBLEM OF HEADACHE
IN SPORTS MEDICINE

N.L. Starikova

Perm state medical University
n. a. Acad. E. A. Vagner
Ministry of Health Of Russia,
Perm, Russia*Cephalgia during training process
and competitions in sport remain
scarcely studied topic in pain medicine.
In review different variants of head-
aches associated with sport activities
are discussed as well as their patho-
genesis and treatment options.***Keywords:**
*headache, sport, physical exertion,
exertional headache.***Contact:**
Starikova N.L.; nlsta@mail.ru

которая может быть признана причиной ГБ, а также (обязательно!) подтверждение связи между цефалгией и цервикальной патологией. Таким подтверждением могут служить временные соотношения (появление ГБ связано по времени с развитием цервикальной причины; ГБ исчезла или значительно уменьшилась после успешного лечения цервикальной причины), зависимость цефалгии от движений в шейном отделе позвоночника, а также исчезновение ГБ после диагностической блокады шейных структур или иннервирующего их нерва [33]. Терапевтическая тактика при цервикогенной ГБ включает нефармакологические, фармакологические и инвазивные методы. Из фармакологических препаратов показаны трициклические антидепрессанты, противоэпилептические препараты (габапентин, топирамат, карбамазепин, вальпроаты), мышечные релаксанты и неспецифические противовоспалительные препараты. В спортивной медицине предпочтительными являются нефармакологические методы – мануальная терапия, метод биологической обратной связи, когнитивно-поведенческая терапия и индивидуальная психотерапия [6]. При упорном болевом синдроме, резистентном к лечению, могут применяться инвазивные методы – блокады, невролиз, микроваскулярная декомпрессия.

Особый интерес представляет малоизученная проблема ГБ, характерных для специфических видов спорта. В частности, описана ГБ у фигуристов, патогенез которой, как предполагается, связан с эффектом центрифуги при вращении и ишемией мозга [30], а также с разрывом капилляров [38]. Патогенез ГБ у пловцов объясняют, кроме прочего, фактором внешнего давления маски или очков на голову [26]. Цефалгия дайверов может развиваться по механизмам артериальной газовой эмболии, баротравмы уха или придаточных пазух носа, патологии височно-нижнечелюстного сустава, интоксикации двуокисью углерода с церебральной вазодилатацией, декомпрессионной болезни [10, 11, 25]. Сообщается о признаках дисфункции гематоэнцефалического барьера при МРТ у дайвера (ныряние в пресной воде) с ГБ и объективной неврологической симптоматикой [15].

Предполагается комплексное происхождение ГБ у спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта (штанга, гиревой спорт): в этом случае возможными вариантами могут быть цервикогенная ГБ, первичная цефалгия при физической нагрузке, а также мигрень, провоцируемая физическим усилием [28].

В литературе также имеется единственное описание диссекции средней мозговой артерии, развившейся у теннисиста во время подачи и проявившейся внезапной ГБ [1].

Привлекает внимание высокогорная ГБ у альпинистов. Она представляет собой двустороннюю цефалгию, возникающую при подъеме на высоту более 2500 метров и усиливающуюся при физических нагрузках [33]. Ею страдают от 10–25% [3] до 86,7% [2] неакклиматизировавшихся при быстром восхождении альпинистов. Факторами риска считаются быстрое восхождение, молодой возраст спортсмена, высокие физические нагрузки, горная болезнь в анамнезе, мигрень в анамнезе, генетическая предрасположенность, количество потребляемой жидкости менее 2 литров [7, 8]. Патогенез высокогорной ГБ связан с гипоксией, гипервентиляцией, отеком головного мозга, дисфункцией гематоэнцефалического барьера. Профилактические и лечебные мероприятия при высокогорной ГБ заключаются в назначении габапентина в дозе 300 мг в день [16], ибупрофена [14], суматриптана [34], ацетазоламида 250–500 мг/д [4, 18, 36].

Особое клиническое значение имеет кардиогенная цефалгия, которая в ряде случаев (до 27%) может быть единственным симптомом острой ишемии миокарда [5, 22, 39]. При этом ГБ не имеет типичных клинических черт, может напоминать мигрень либо ГБ напряжения, повторяться с различной частотой, однако в подавляющем большинстве случаев провоцируется физической нагрузкой. Лишь у 57% пациентов имеются патологические изменения ЭКГ вне нагрузки, а в сомнительных случаях требуется коронароангиография. «Красными флагами» в диагностике кардиогенной ГБ считаются старший возраст пациента, отсутствие ГБ в анамнезе, наличие факторов риска сосудистой патологии и возникновение ГБ при физической или эмоциональной нагрузках. При кардиогенной цефалгии неэффективны

НПВС, а триптаны противопоказаны. Напротив, эффективными оказываются нитраты [5].

Таким образом, спектр ГБ, связанных с занятиями спортом, широк. Возникновение цефалгии в процессе занятий спортом требует дифференциальной диагностики с применением лабораторных и нейровизуализационных методов: МРТ головного мозга, контроля артериального давления и ЭКГ, биохимического исследования крови на функции печени, почек, щитовидной железы, определение уровня катехоламинов в моче. Должны быть исключены сахарный диабет, аномалия Арнольда-Киари, опухоли, субарахноидальное кровоизлияние и артериальная диссекция. Помимо этого, следует иметь в виду, что ГБ в некоторых случаях может быть изолированным симптомом ишемии миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe A., Nishiyama Y., Kamiyama H. et al. Symptomatic middle cerebral artery dissection in a young tennis player. *J Nippon Med Sch* 2009 Aug; 76(4): 209–11.
2. Alizadeh R., Ziaee V., Aghsaefard Z. et al. Characteristics of headache at altitude among trekkers; a comparison between Acute mountain sickness and non-acute mountain sickness headache. *Asian J Sport Med* 2012; 3(2): 126–130.
3. Bärtsch P., Swenson E.R. Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013; 368: 2294–2302.
4. Basnyat B., Holck P.S., Pun M. et al.; SPACE Trial Group. Spironolactone does not prevent acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial by SPACE Trial Group (spironolactone and acetazolamide trial in the prevention of acute mountain sickness group). *Wilderness Environ Med* 2011; 22(1): 15–22.
5. Bini A., Evangelista A., Castellini P. et al. Cardiac cephalgia. *J Headache Pain* 2009; 10: 3–9.
6. Biondi D.M. Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies. *JAOA* 2005; 105(4): 16–22.
7. Broessner G., Rohregger J., Wille M., et al. Hypoxia triggers high-altitude headache with migraine features: A prospective trial. *Cephalalgia* 2016; 36(8): 765–771.
8. Burtscher M., Mairer K., Wille M., Broessner G. Risk factors for high-altitude headache in mountaineers. *Cephalalgia* 2011; 31(6): 706–711.
9. Chen S., Fuh J., Lu S., Wang S. Exertional headache – a survey of 1963 adolescents. *Cephalalgia* 2009; 29: 401–407.
10. Cheshire W.P. Headache and facial pain in scuba divers. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8(4): 315–20.
11. Cheshire W., Ott M. Headache in divers. *Headache* 2001; 41: 235–247.
12. Donnet A., Dufour H., Levrier O., Metellus P. Exertional headache: a new venous disease. *Cephalalgia* 2008; 28: 1201–1203.
13. Erickson J.C. Treatment outcomes of chronic post-traumatic headaches after mild head trauma in US soldiers: an observational study. *Headache* 2011; 51(6): 932–44.
14. Gertsch J.H., Corbett B., Holck P.S. et al. Altitude Sickness in Climbers and Efficacy of NSAIDS Trial (ASCENT): randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness. *Wilderness Environ Med* 2012; 23(4): 307–15.
15. Hadanny A., Tal S., Fishlev G., et al. Delayed blood-brain barrier disruption after shallow-water diving demonstrated by magnetic resonance imaging. *Diving Hyperb Med*. 2015; 45(2): 116–20.
16. Jafarian S., Gorouhi F., Salimi S., Lotfi J. Low-dose gabapentin in treatment of high-altitude headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 1274–1277.
17. Jiménez G., Gutiérrez M.Á., de Lucas M.E., et al. Manifestaciones audiovestibulares en la malformación de Chiari tipo i. Serie de casos y revisión bibliográfica. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015; 66: 28–35.
18. Kayser B., Hulsebosch R., Bosch F. Low-dose acetylsalicylic acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2008; 9(1): 15–23.
19. Kernick D.P., Goadsby P.J. Guidance for the management of headache in sport on behalf of The Royal College of general practitioners and The British Association for the Study of Headache. *Cephalalgia* 2011; 31(1): 106–111.

Проблема головной боли в спортивной медицине

20. Kikuchi H., Yoshiuchi K., Ohashi K., et al. Tension type headache and physical activity: an actigraphic study. *Cephalalgia* 2007; 27: 1236–1243.
21. Ling H., Hardy J., Zetterberd H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Molecular and cellular neuroscience* 2015; 66: 114–122.
22. Mathew P.G., Boes C.J., Garza I. A tale of two systems: cardiac cephalalgia vs migrainous thoracalgia. *Headache* 2015; 55(2): 310–2.
23. McCrory P., Heywood J., Coffey C. Prevalence of headache in Australian footballers. *Br J Sports Medicine* 2005; 39: e10.
24. Meehan W., Mannix R., Zafonte R., Pascual-Leone A. Chronic traumatic encephalopathy and athletes. *Neurology* 2015; 85: 1504–1511.
25. Newton H.B. Neurologic complications of scuba diving. *Am Fam Phys* 2001; 63(11): 2211–8.
26. Pestronk A., Pestronk S. Goggle migraine. *Eur J Med* 1983; 308: 226–227.
27. Reuter I., Engelhardt M. Primary and secondary exertional headaches and distinctive features. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2007; 58(2): 57.
28. Rifat S.F., Moeller J.L. Diagnosis and management of headache in the weight-lifting athlete. *Curr Sports Med Rep* 2003; 2(5): 272–5.
29. Sallis R., Jones K. Prevalence of headache in football players. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(11): 1820–1824.
30. Schmidt C. Cerebral blood flow and migraine incidence in spinning figure skaters. *Headache Q Curr Trea & Res* 1998; 9(3): 249–254.
31. Seifert T., Shipman V. The pathophysiology of sport concussion. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19(8): 36.
32. Sjaastad O., Bakkeiteig L. Exertional headache I. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2002; 22:784–790.
33. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta-version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
34. Utiger D., Eichenberger U., Bernarsch D. et al. Transient minor improvement of high altitude headache by sumatriptan. *High Alt Med Biol* 2002; 3(4): 387–93.
35. VanderEnde-Kastelijn K., Oerlemans W., Goedegebuure S. An online survey of exercise-related headaches among cyclists. *Headache* 2012; 52(10): 1566–73 .
36. van Patot M.C., Leadbetter G., Keyes G. 3rd et al. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2008; 9(4): 289–93. doi: 10.1089/ham.2008.1029.
37. WADA prohibited list 2017 //www.wada-ama.org/en/resources/science-medicine/prohibited-list-documents
38. Wang D.H., Kostyun R.O., Solomito M.J. The biomechanics of cranial forces during figure skating spinning elements. *Conn Med* 2015; 79(3): 133–7.
39. Wei J.-H., Wang H.-F. Cardiac cephalalgia: case reports and review. *Cephalalgia* 2008; 28: 892–896.
40. Williams S., Nukada H. Sport and exercise headache 1. Prevalence amongst university students. *Br J Sports Med* 2001; 35: 286–287.

Г.Р. Абузарова,
С.Е. Лапина,
Р.Р. Сарманаева

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России,
Москва, Россия

Контакты:

Абузарова Гузаль Рафаиловна;
abuzarova_mnioi@bk.ru

В отечественной литературе, посвященной теме терапии онкологической боли опиоидными анальгетиками, все чаще начали появляться термины «прорывная боль» (ПБ), «инцидентная боль», однако до конца нет понимания, что подразумевается под этим видом боли. В обзоре представлена эволюция становления дефиниции ПБ, его современная трактовка, описана эпидемиология ПБ, типичные характеристики, алгоритмы её диагностики и возможные варианты терапии ПБ. Освещены различные подходы к терапии ПБ, принятые в отдельных странах Европы и США, а также в России. Дана сравнительная характеристика отдельных лекарственных препаратов, применяемых для терапии ПБ за рубежом, и обозначены перспективы появления новых препаратов в нашей стране.

«ПРОРЫВНАЯ БОЛЬ» – НОВЫЙ ТЕРМИН, НЕ НОВАЯ ПРОБЛЕМА

Ключевые слова:

боль при раке, прорывная боль, фентанил трансмукозальный, фентанил интраназальный

Термин «прорывная боль» (ПБ) появился около 25 лет назад, однако споры по поводу дефиниции этого вида боли до сих пор продолжаются. Еще в 1989 г. Эдмонтонская система стадирования боли при раке ввела впервые термин “incidental pain” – инцидентной боли у онкологических пациентов, подразумевая под ним «боль при провоцирующих обстоятельствах, возникающую внезапно, в результате движений, глотания, мочеиспускания или дефекации» [6]. Годом позже, в 1990 г., R.K. Portenoy и N.A. Hagen впервые предложили термин «прорывная боль» и дали ее собственное определение: «Транзиторное увеличение боли, которое произошло на фоне исходного болевого синдрома умеренной или низкой интенсивности» [26]. Однако в этом определении не оговаривалось, что боль возникает на фоне применения опиоидов, хотя все пациенты, участвовавшие в исследовании, применяли стабильные дозы опиоидов в течение двух дней подряд.

Дальнейшая дискуссия по этой теме получила продолжение в дефиниции ПБ, которую дала экспертная группа Ассоциации паллиативной медицины Великобритании и Ирландии: «Транзиторное обострение боли, которая возникает либо спонтанно, либо в связи с конкретным предсказуемым или непредсказуемым провоцирующим фактором, несмотря на относительно стабильную и адекватно контролируемую фоновую боль» [10]. Кроме этого, экспертная группа также предложила рекомендации по выявлению ПБ и ее терапии:

1. Пациенты с болью должны быть оценены на предмет наличия прорыва боли (D).
2. Пациенты с прорывами боли должны иметь специфическую оценку боли (D).
3. Терапия прорывов боли должна подбираться индивидуально (D).
4. Следует рассмотреть возможности терапии основной причины боли (D).
5. Следует рассмотреть вопрос об устранении/лечении факторов, вызывающих боль (D).
6. Следует рассмотреть вопрос об изменении схемы «базовой» обезболивающей терапии (D).
7. Опиаты являются препаратами выбора, «препаратами спасения» при терапии ПБ (D).
8. Доза опиоидного «препарата спасения» должна определяться индивидуально, титрованием препарата (B).
9. Нефармакологические методы могут быть полезны в лечении прорывов боли (D).

«Прорывная боль» – новый термин, не новая проблема

10. Опиоидные анальгетики могут быть полезны в лечении прорывов боли (D).
11. Инвазивные методики могут быть полезны при лечении сильной боли (D).
12. Пациенты с прорывами боли должны периодически проводить ее специфическую переоценку (D).

Большинство этих рекомендаций экспертов имеет уровень доказательности D, т.е. это мнение – консенсус экспертов, и только одна рекомендация получила доказательность уровня B: «Доза опиоидного «препарата спасения» должна определяться индивидуально, титрованием препарата». Под дозой «препарата спасения» подразумевается необходимая доза опиоида для контроля ПБ. В рекомендациях был предложен алгоритм выявления и терапии ПБ (рис. 1), который однозначно указывает на то, что базовый уровень боли должен адекватно контролироваться до того, как будет установлен диагноз ПБ.

Принципиальная разница этого определения ПБ в том, что эксперты Ассоциации паллиативной медицины Великобритании и Ирландии признали, что ПБ – это вид боли, который возникает на фоне подобранной адекватной анальгетической терапии. Таким образом, под это определение не попадают боли, обусловленные окончанием действия разовой дозы основного анальгетика, или спонтанные боли, возникающие у пациентов, которые не получают какой-либо вид анальгезии.

По мнению ведущих специалистов Международной ассоциации по изучению боли (IASP), исследователей в области опиоидной терапии при онкологической боли S. Mercadante и R.K. Portenoy, в настоящее время достигнут консенсус в определении дефиниции ПБ при раке. В конце 2016 г. в декабрьском выпуске онлайн журнала «Боль» (www.painjournalonline.com “Pain” December

2016•Volume 157•Number 12, p. 2657–63) достаточно подробно описан 25-летний процесс формирования определения ПБ и предложена современная его трактовка: «Прорывная боль – это эпизод сильной боли, которая возникает у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль на уровне слабой» [20]. Авторы предлагают ввести классификацию прорывной боли при раке (ПБР), выделяя два основных типа: спонтанную идиопатическую и инцидентную. В свою очередь идиопатическую боль также предложено разделить на предсказуемую – ожидаемую (или прогнозируемую) и непредсказуемую – внезапную (рис. 2) [20].

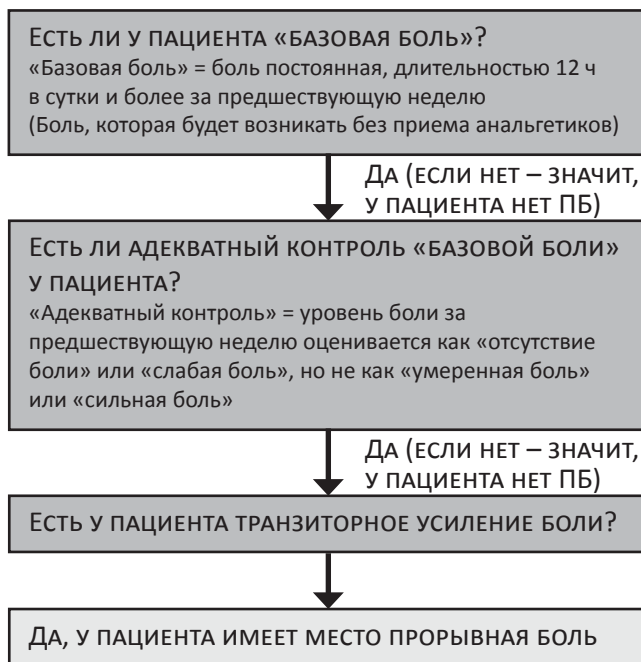


РИСУНОК 1
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРОРЫВНОЙ БОЛИ.



РИСУНОК 2
ПРОРЫВНАЯ БОЛЬ И ЕЕ ОСНОВНЫЕ ПОДТИПЫ.

Эпидемиология ПБ

Распространенность ПБ значительно варьирует в зависимости от методики обследования и способа ее выявления, а также от индивидуальных особенностей обследованных больных. В исследованиях по изучению ПБ распространенность составляла от 19% до 90% [5, 12, 31, 36].

Многие авторы сообщают о распространенности ПБ в диапазоне 40–70% [13]. Распространенность ПБ в разных странах оценивается следующим образом: 80,1% – в англоговорящих странах, 69,4% – в странах Северной и Западной Европы, 54,8% – в странах Южной Америки и 45,9% – в странах азиатского региона [8].

Типичные характеристики ПБ при злокачественных новообразованиях

Актуальность поднятой проблемы вызвала большое число публикаций на тему диагностики и терапии ПБ, что дало возможность систематизации полученных данных. Во втором издании учебника по паллиативной медицине, вышедшем в 2015 г. под редакцией E. Вruera и соавт., приводятся следующие характеристики ПБ [32]:

- Распространенность – 40–70%
- Частота развития – 3–4 раза/сут
- Эпизод возникновения в основном непредсказуем
- Интенсивность – от умеренной до тяжелой
- Среднее время пика – 3 мин
- Средняя продолжительность – 15–30 мин

В настоящее время принято считать, что ПБ имеет гетерогенный характер и возникает 3–4 раза в сутки, хотя частота приступов может заметно изменяться. У многих пациентов ПБ зависит от времени суток, поэтому возникает преимущественно днем или ночью, может зависеть от положения тела, от двигательной активности [9, 35].

Иногда пик болевой активности может продолжаться до 2–4 ч. В большинстве случаев ПБ является обострением исходной боли, но она может быть усугублением различной по природе происхождения боли. Некоторые пациенты испытывают боль более одного типа ПБ. Интенсивность ПБ оценивается, как правило, от умеренной до тяжелой [9]. Начало приступа ПБ зачастую непредсказуемо, хотя есть исследования о том, что 20–40% случаев ПБ ассоциированы с двигательной активностью, а от 13% до 30% возникают из-за окончания действия разовой дозы основного анальгетика [16, 36]. Некоторые авторы утверждают, что приступы

невропатической ПБ значительно короче и чаще, чем приступы ноцицептивной ПБ [25, 36].

Факторы, провоцирующие прорывную боль

Больные с ПБ, как правило, имеют более высокие показатели интенсивности основной боли, чем пациенты без эпизодов ПБ. Некоторые авторы утверждают, что ПБ при метастатическом поражении костей, возникающая при движениях (в отличие от боли в покое), плохо поддается лечению и является толерантной к обезболивающим препаратам [16, 18].

Так, например, только у 6% пациентов с болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костей, удалось адекватно контролировать боль при обращении по поводу обезболивания в многопрофильную клинику в Дании [3]. В одном из международных многоцентровых исследований ECS-CP было установлено, что пациенты с «инцидентной болью» нуждаются в тщательно подобранных и более высоких дозах опиоидов [11]. Наличие ПБ в значительной степени ограничивает качество жизни больных, влияет на двигательную активность и вызывает повышение уровня депрессии и тревоги, бессонницу, ограничивая социальную и общую активность [8, 12, 16].

Считается, что неконтролируемые приступы ПБ напоминают пациентам об их онкологическом заболевании и усиливают ощущение потери контроля над онкологическим процессом. [34]. Больные с ПБ вынуждены менять свой образ жизни или даже прекращать трудовую деятельность, что в свою очередь сопровождается значительным психологическим стрессом.

Диагностика и выявление ПБ

Для диагностики ПБ используются опросники, предложенные разными авторами. Начиная с 2007 г., Breakthrough Pain Questionnaire (BPQ) (10 вопросов) был использован в нескольких исследованиях как для оценки эпидемиологических данных, так эффективности лекарственных препаратов, однако его валидность не была подтверждена. Позже международная группа экспертов разработала усовершенствованную его версию под названием «Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool» (АВРАТ), которая состоит из 13 вопросов [15]:

1. Начало боли?
2. Частота приступов боли?
3. Место расположения боли?
4. Направленность боли (иррадиация)?
5. Качество (характер) боли?

«Прорывная боль» – новый термин, не новая проблема

6. Интенсивность (тяжесть) боли?
7. Продолжительность боли?
8. Факторы, обостряющие боль?
9. Факторы, ослабляющие боль?
10. Реакция на анальгетики?
11. Реакция на другие вмешательства?
12. Сопровождающие боль симптомы?
13. Влияние боли на повседневную жизнь?

Уже спустя несколько лет, в 2012 г., этот опросник был дополнен и до сих пор применяется для оценки распространенности и описания характеристик боли в относительно больших когортах онкологических пациентов. Он эффективен в выявлении неудовлетворенных потребностей онкологических больных и подходит для оценки результатов лечения [30].

Лечение прорывной боли

Большинство авторов и исследователей в области ПБ признают, что она является общепризнанной проблемой, которая еще далека от полноценного решения [4, 14, 28, 29]. Идеальный препарат для терапии ПБ должен обладать характеристиками:

- Быстрое начало действия (1–5 мин)
- Неинвазивный путь введения с возможностью многократного применения в течение суток
- Высокая эффективность в течение короткого времени – 15–45 мин.
- Быстрое окончание анальгетического действия
- Совместимость с опиоидным препаратом базовой терапии
- Безопасность (минимальные побочные эффекты)

Из всего большого арсенала опиоидных анальгетиков с этой целью раньше применялись преи-

мущественно пероральные формы морфина (раствор в ампулах для перорального приема, таблетки с немедленным высвобождением), а также использовался внутривенный способ введения морфина у пациентов, имеющих имплантированный порт (постоянный доступ для в/в введений). В последние годы появились препараты, изначально созданные для терапии ПБ, – трансмукозальные препараты на основе фентанила, которые в большей степени соответствуют критериям оптимального анальгетика для терапии ПБ [7].

Первым лекарственным препаратом, специально предназначенным для терапии ПБ, с наиболее быстрым началом действия и более короткой его продолжительностью были оральные трансмукозные пластины с фентанилом цитратом [17]. Эта лекарственная форма фентанила была создана менее чем через десять лет после публикации первого углубленного обзора по ПБР, когда стала очевидной необходимость применения специальных лекарственных форм с быстрым началом действия в лечении ПБР [17]. Для изучения его эффективности при ПБР была разработана новая методология исследования, в котором оценивались безопасность и эффективность в принимаемых самостоятельно опиоидов в домашних условиях. Эта методика была впоследствии использована для изучения других аналогичных препаратов, применяемых трансмукозально (интраорально или назально) с сильнодействующим липофильным опиоидным препаратом, как правило, это был фентанил. В течение последних 15 лет были созданы многочисленные трансмукозальные лекарственные формы, содержащие фентанил, каждая из которых имеет свои особенности (табл. 1) [20].

Данные, приведённые в табл. 1, дают основания считать, что интраназальный спрей является на сегодняшний день наиболее оптимальной лекарственной формой фентанила для терапии прорывов боли. Из всех существующих неинвазивных пре-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ТРАНСМУКОЗАЛЬНОГО ФЕНТАНИЛА.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА	Начало действия (мин)	Биодоступность %	T max* (мин)
Оральный трансмукозальный фентанил цитрат	15–30	50	40
Фентанил буккальные таблетки	15	65	45
Подъязычный фентанил	10–15	70	40
Фентанил-пектин назальный спрей	15	65	60
Интраназальный фентанил спрей	5–10	80–90	20

ПРИМЕЧАНИЕ: * – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови.

паратов фентанила интраназальный спрей имеет наиболее быстрое начало действия, оптимальную продолжительность и наиболее высокую биодоступность, что удовлетворяет требованиям «идеального» препарата для терапии ПБ.

Начиная с 2009 г., в рекомендациях экспертов Ассоциации паллиативной медицины Великобритании и Ирландии предлагается для улучшения основного контроля боли использовать титрование опиоидов, применять вспомогательные анальгетики и инвазивные вмешательства, что позволит снизить частоту и интенсивность ПБ. В качестве основного препарата для терапии ПБ было предложено применять морфин перорально в различных его формах быстрого высвобождения (раствор для приема внутрь, таблетки и др.). Препараты, содержащие фентанил, не рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии для терапии ПБ из-за опасности возникновения побочных эффектов [10].

В рекомендациях Европейской ассоциации паллиативной помощи по применению опиоидов для терапии боли у онкологических пациентов отдельная глава посвящена терапии ПБ [33]. Эксперты ЕАПП проанализировали данные, полученные в результате 9-ти рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших использование новых лекарственных форм фентанила (для применения через слизистую оболочку полости рта и для интраназального применения). В основу рекомендаций было положено современное определение ПБ: «преходящее усугубление боли, возникающее на фоне стабильной боли, в иной ситуации адекватно контролируемой круглосуточной опиоидной терапией». Во всех исследованиях приняли участие популяции пациентов, ранее уже получавшие различные дозы системных опиоидов в дозах, эквивалентных по крайней мере 60 мг морфина для приема внутрь. Экспертная оценка результатов исследования показала, что:

1. Интраназальный и трансмукозальный фентанил обеспечивали более эффективный контроль прорывной боли, чем плацебо.
2. Интраназальный и трансмукозальный фентанил были более эффективны, чем пероральные формы морфина с немедленным высвобождением активного вещества.
3. Внутривенное введение морфина превосходит по эффективности прием фентанила через слизистую оболочку полости рта в первые 15 мин, однако данное различие не сохраняется через 30 мин после применения препаратов.

4. Фентанил для интраназального применения обеспечивает более быстрое начало анальгезии, чем препарат для приема через слизистую оболочку полости рта.

Представленные для анализа данные проведенных исследований не дали возможности сравнить корреляцию применяемых доз фентанила в различных лекарственных формах (таблетках буккальных, трансмукозальных пластинах и интраназальном спрее) с дозой базового опиоидного анальгетика, хотя такая взаимосвязь прослеживалась в двух открытых исследованиях [21, 23], о ней также сообщили авторы в обсервационном когортном исследовании [22]. В результате эксперты ЕАПП пришли к следующим выводам:

1. Имеющиеся данные позволяют дать строго обоснованные рекомендации в отношении того, что усугубление боли, возникающее в результате неконтролируемой базовой боли, следует купировать применением дополнительных доз опиоидов для приема внутрь в форме с немедленным высвобождением активного вещества и что началу использования мощных резервных опиоидных анальгетиков всегда должно предшествовать надлежащее титрование круглосуточной опиоидной терапии.
2. Прорывная боль может быть эффективно купирована применением опиоидов для приема внутрь в форме с немедленным высвобождением активного вещества или препаратов фентанила в формах для трансбуккального или интраназального применения. В некоторых случаях использование препаратов фентанила для трансбуккального или интраназального применения является более предпочтительным, чем использование опиоидов для приема внутрь в форме с немедленным высвобождением активного вещества ввиду более быстрого начала действия и более короткой продолжительности эффекта.
3. Кроме того, существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию опиоидных анальгетиков с коротким периодом полувыведения в лекарственных формах с немедленным высвобождением активного вещества для превентивного применения при предсказуемых эпизодах прорывной боли за 20–30 мин до провоцирующего воздействия.

В тесном сотрудничестве с ЕАПП в 2012 г. было подготовлено французское руководство по паллиативной помощи, включавшее раздел лечения ПБ [27, 33].

Однако, несмотря на то, что руководство ЕАПП 2012 приводит недостаточно доказанные рекомендации по использованию опиоидов немедленного освобождения с коротким периодом полураспада для превентивного лечения ПБ, французское руководство по ПБ предлагает использовать зарегистрированные в 2011 г. 5 новых трансмукозальных форм фентанила для контроля ПБ, вызванной медицинскими процедурами у пациентов, которые уже получают сильные опиоиды. Французская группа экспертов считает, что одинаковые дозы разных лекарственных форм препаратов фентанила трансмукозального не являются равно-эквивалентными из-за различной скорости их адсорбции и биодоступности. В руководстве предлагается применять соответствующие методы для титрования дозы для каждой отдельной лекарственной формы фентанила на основании оригинальных исследований каждого лекарственного средства, в связи с чем французское законодательство (Haute Autorité de Santé) ввело ограничения для повторного применения трансмукозального фентанила; его применение рекомендуется не ранее чем через 4 часа после первого приема. Однако французская группа экспертов допускает использование дополнительных доз фентанила в течение более короткого периода для пациентов с ПБ, если пациент находится под постоянным наблюдением. В руководстве обращается внимание на то, что фармакокинетика фентанила требует осторожности при повторном назначении, поэтому французская группа экспертов рекомендует осуществлять мониторинг за сонливостью, седацией и урежением частоты дыхания [27].

В марте 2010 г. правительство Италии приняло новое законодательство, направленное на улучшение диагностики и лечения боли, которое обязывает врачей и медсестер регистрировать интенсивность и характеристики боли в карте каждого пациента. Это дало возможность экспертам по терапии онкологической боли организовать национальный наблюдательный центр по контролю за исполнением этих мер (Italian Oncologic Pain Survey – IOPS), а также за диагностикой и лечением боли [19]. В частности, эксперты IOPS исследовали ПБ и ее эпидемиологию, типы, варианты терапии. В результате было показано, что трансмукозальные формы фентанила обеспечивают более эффективное и быстрое обезболивание по сравнению с пероральным морфином. По мнению итальянских коллег пероральные опиоидные препараты показаны при прогрессирующих ПБ или для упреждающей пероральной терапии за 30 мин до предсказуемого приступа ПБ. С точки зрения итальянских экспертов у пациентов, получающих высокие дозы опиоидов в качестве базового обезболивания, не следу-

ет проводить титрование, начиная с минимальных доз фентанила, так как они имеют толерантность к опиоидным препаратам, процесс будет занимать много времени. Проблема пропуска нескольких шагов титрования у таких пациентов пока не решена и требует дальнейшего исследования на большей выборке пациентов. Выбор лекарственной формы фентанила должен зависеть от клинических и практических условий использования препарата в соответствии с показаниями к применению и от возможности применить систему доставки препарата и состояния слизистой оболочки, которая может пострадать из-за предшествующей лучевой терапии или химиотерапии. Для обеспечения постоянной эффективности лекарственных форм фентанила необходимо периодически проводить оценку клинической картины и условий, способных влиять на биодоступность этих форм. В заключение, эксперты IOPS пришли к выводам, что необходимо следовать четкому алгоритму диагностики ПБ: тщательно проводить оценку боли, что позволит индивидуализировать лечение; препараты фентанила, независимо от их стоимости, являются основой фармакотерапии ПБ, хотя пероральные опиоиды тоже могут быть эффективны в определенных случаях; при определении дозы трансмукозального фентанила, следует учитывать исходный уровень опиоидной толерантности больных. Принимая во внимание недостаточное количество сравнительных исследований между разными системами доставки фентанила, выбор должен быть основан на индивидуальном подходе в соответствии с началом ПБ, а также после тщательной диагностики состояния слизистых оболочек с учетом предпочтений и опыта пациентов [19]. В отличие от Европейских клинических рекомендаций, мнение американских коллег по поводу выбора препаратов для терапии ПБ у онкологических пациентов принципиально иное. Несмотря на показанную высокую эффективность трансмукозальных форм фентанила, в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN), разработанных Национальным институтом рака США, предлагается использовать только морфин, как препарат первой линии в терапии ПРБ; более того, перед аппликацией трансдермальных форм фентанила также рекомендуется проводить предварительное титрование пероральными опиоидами [24].

Рекомендации NCCN предлагают для терапии прорыва боли применять «спасительную» дозу того же опиоида, который применяется для терапии базовой боли. Величина дозы препарата «спасения» составляет 10–20% от суточной дозы основного опиоида. В рекомендациях американских коллег оговаривается, что препараты фентанила

**BREAKTHROUGH PAIN –
A NEW TERM NOT A NEW PROBLEM**

G.R. Abuzarova,
S.E. Lapina,
R.R. Sarmanaeva

*Moscow scientific research oncological
Institute named after P. A. Herzen –
branch of National medical research
center of radiology of the Ministry
of Health of the Russian Federation*

*The term «breakthrough pain» (BTP),
«incidental pain» began to appear
more and more in the Russian
literature devoted to the topic
of therapy of oncological pain with
opioid analgesics. However, there is
no understanding what is meant
by this kind of pain.*

*The review presents the evolution
of the development of the definition
of BTP, its modern interpretation,
describes the epidemiology of BTP,
typical characteristics, algorithms
of its diagnostics and possible options
for the therapy of BTP. Various
approaches for the therapy of BTP,
adopted in selected countries of
Europe and in the USA, as well as
in Russia, are highlighted.*

*The comparative characteristic
of individual medicines used for
the treatment of BTP abroad is given
and prospects for the appearance
of new drugs in our country are
outlined.*

Keywords:
*cancer pain, breakthrough pain,
transmucosal fentanyl, intranasal
fentanyl.*

Contact:
Abuzarova G.R.;
abuzarova_mnioi@bk.ru

трансмукозального могут быть рекомендованы только для пациентов, толерантных к опиоидам, и могут применяться при тех видах боли, которые не являются следствием недостаточной дозы основного опиоида. Титрацию препаратов фентанила начинают с самых низких доз.

В России в 2016 г. были одобрены Минздравом и опубликованы клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи», в которых дается определение ПБ: «Прорывная боль – временное резкое спонтанное или эпизодически возникающее усиление боли на фоне приема препаратов в пролонгированных лекарственных формах [1]. Обычно проявляется внезапным, очень интенсивным и коротким по времени приступом боли». Кроме того, отдельная глава посвящена титрованию дозы опиоида и терапии «прорывов боли». Доза препарата «спасения» при прорыве боли определяется в размере 1/6 от общей суточной дозы базового анальгетика. Для терапии ПБ на фоне терапии пролонгированными сильными опиоидами (ТТС фентанила, морфина или оксикодон+налоксон пролонгированного действия в таблетках или капсулах) следует применять пропионилфенилэтоксиперидин (просидол) от 10 мг до 20–40 мг защежно (под язык) либо инъекции морфина или омнопона (кодеин+морфин+носкапин+папаверин+тебаин) по 5–10 мг (в пересчете на морфин) в/в, в/м, п/к. В российских клинических рекомендациях 2016 г. «Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи», основным препаратом для терапии ПБ признан морфин короткого действия; в руководстве приводятся способы титрации дозы базовой анальгезии и расчет дозы препарата «спасения» для контроля ПБ в размере 5–10% от суточной дозы препарата [2].

Заключение

В отечественной литературе термин «прорывная боль» встречается довольно редко и специальных исследований по этой теме не проводилось. Это связано прежде всего с недостаточным обеспечением онкологических пациентов основными препаратами – сильнодействующими опиоидными анальгетиками в неинвазивных формах (ТТС фентанила, таблетки морфина пролонгированного действия), а также с отсутствием сильных опиоидных препаратов короткого действия (трансмукозальные формы фентанила, морфин быстрого высвобождения – раствор, капсулы, таблетки), которые широко применяются за рубежом. Единственный неинвазивный отечественный препарат, который мы можем применять для терапии ПБ – пропионилфенилэтоксиперидин (просидол) имеет достаточно слабый потенциал, сопоставимый с тримеперидином. Он не подходит для терапии боли у пациентов, получающих базовую терапию высокими дозами ТТС фентанила или таблетками морфина. Зарегистрированные в России трансмукозальные таблетки фентанила для терапии ПБ так ни разу и не ввозились в страну. В 2016 г. был принят «План мероприятий («дорожная карта») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях», утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 01.06.2016 г. № 1403-р. Этот документ позволит решить многие проблемы, связанные с расширением номенклатуры наркотических и психотропных лекарственных средств, определить потребность в наркотических и психотропных лекарственных препаратах, необходимых для терапии болевого синдрома, организовать отечественное производство но-

вых опиоидных анальгетиков. В настоящее время завершается клиническое исследование, по результатам которого в 2018 г. будет зарегистрирован новый отечественный препарат – морфин в таблетках быстрого высвобождения. Кроме того, начата работа по регистрации в нашей стране интраназальной лекарственной формы фентанила, специально предназначенного для терапии ПБ. Появление новых препаратов с новыми свойствами и характеристиками не только расширит наши возможности в терапии боли, но и значительно повысит меру ответственности за их правильное и своевременное применение.

В заключение следует признать, что опиоидные анальгетики очень важны в терапии ПБ, однако необходимо учитывать, что боль является многофакторным феноменом, и для ее контроля надо придерживаться мультимодального подхода, ориентированного на особенности и нужды пациен-

та, учитывать направленность терапии основного заболевания, являющегося причиной боли. Многопрофильный и междисциплинарный врачебный план терапии боли должен базироваться на следующих параметрах: стадия заболевания, течение болезни, функциональный статус пациента, цель терапии основного патологического процесса пациента. Следует поддерживать контакт с пациентом и его семьей, знать опасения и ожидания, проводить постоянное наблюдение за состоянием больного и оказывать духовную поддержку. Несмотря на большой опыт применения опиоидных анальгетиков для терапии хронической боли, вызванной злокачественными опухолями, существует острая необходимость в дальнейшем накоплении научного опыта, практических рекомендаций по этой проблеме, что даст возможность обучать медицинский персонал, пациентов и их родственников способам безопасного контроля ПБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у онкологических и неонкологических пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи», 2016, 60 с; размещены в рубрикаторе на сайте Минздрава http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html
2. Клинические рекомендации «Болевой синдром у детей нуждающихся в паллиативной медицинской помощи», 2016, 58 с, размещены в рубрикаторе на сайте Минздрава http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html
3. Banning A., Sjogren P., Henriksen H. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991; 47: 129–134.
4. Breivik H., Cherny N., Collett B. et al. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Onc.* 2009; 20: 1420–1433.
5. Bruera E., Fainsinger R., MacEachern T., Hanson J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992; 50: 75–77.
6. Bruera E., MacMillan K., Hanson J., MacDonald R.N. The Edmonton staging system for cancer pain: Preliminary report. *Pain* 1989; 37: 203–209.
7. Caraceni A., Davies A., Poulain P., Cortés-Funes H., et al. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *The Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2013 Mar; 11 Suppl 1: S29–36.
8. Caraceni A., Martini C., Zecca E. et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliative Med.* 2004;18:177–183.
9. Davies A., Zeppetella G., Andersen S. et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur. J. of Pain.* 2011;15:756–763.
10. Davies A.N., Dickman A., Reid C. et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur. J. of Pain* 2009;13:331–338.
11. Fainsinger R.L., Nekolaichuk C., Lawlor P. et al. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur. J. of Can.* 2010;46:2896–2904.
12. Fine P.G., Busch M.A. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *Journal of Pain and Symptom Management.* 1998;16:179–183.
13. Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. et al. Breakthrough cancer pain: Prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J. of Pain and Symp. Manag.* 2002;24:45–52.
14. Greco M.T., Corli O., Montanari M. et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *The Cl. J. of Pain* 2011;27:9–18.
15. Hagen N.A., Stiles C., Nekolaichuk C., et al. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer

- patients: a validation study using a Delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symp. Manage* 2008;35:136–152.
16. Hwang S.S., Chang V.T., Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003;101:55–64.
17. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72:181–90
18. Mercadante S., Maddaloni S., Roccella S., Salvaggio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992;50:151–155.
19. Mercadante S., Marchetti P., Cuomo A., Mammucari C.M et al. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group on behalf of the IOPS MS study Group, Support Care Cancer, Published online: 05 October 2015 http://www.mascc.org/assets/Pain_Center/_oct2015-7.pdf
20. Mercadante S., Portenoy R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study, *Pain* 2016; (157)12: p. 2657-2663 Published online:December 2016, www.painjournalonline.com
21. Mercadante S., Radbruch L., Davies A., Poulain P. et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2805-15.
22. Mercadante S., Villari P., Casuccio A. An Italian survey on the attitudes in treating breakthrough cancer pain in hospice. *Supp. Care Canc.* 2010.
23. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A. et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Canc.* 2007; 96(12): 1828-33.
24. NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members Adult Cancer Pain <https://www.nccn.org/>
25. Petzke F., Radbruch L., Zech D. et al. Temporal presentation of chronic cancer pain: Transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J. of Pain and Symp. Manag.* 1999; 17: 391–401.
26. Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–281.
27. Poulain P., Michenot N., Ammar D. et al. Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux: chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. *Douleurs* 2012; 13: 34–39.
28. Rustøen T., Geerling J.I., Pappa T. et al. A European survey of oncology nurse breakthrough cancer pain practices. *Eur. J. of Onc. Nurs.* 2013;17:95–100.
29. Soden K., Ali S., Alloway L. et al. How do nurses assess and manage breakthrough pain in specialist palliative care inpatient units? A multicentre study. *Palliative Med.* 2010; 24: 294–298.
30. Sperlinga R., Campagna S., Berruti A. et al. Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool: A validation multicentre study in cancer patients with breakthrough pain 2015; 19(7): 881–888.
31. Swanwick M., Haworth M., Lennard R.F. The prevalence of episodic pain in cancer: A survey of hospice patients on admission. *Palliative Med.* 2001; 15: 9–18.
32. Textbook of palliative medicine and supportive care/ second edition, 2015/ edited by Bruera E., Higginson I., Gunten F., Morita T., et al. CRC Press Taylor & Francis Group; p 506–511.
33. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC, *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68.
34. Webber K., Davies A.N., Cowie M.R. Breakthrough pain: A qualitative study involving patients with advanced cancer. *Supp. Care in Canc.* 2011; 19: 2041–2046.
35. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: A pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J. of Pain and Symp. Manag.* 2008; 35: 563–567.
36. Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J. of Pain and Symp. Manag.* 2000; 20: 87–92.

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

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

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

Цель – изучить механизмы активации ангиогенеза в ткани опухоли (ОП), перифокальной зоне (ПЗ) и коже на фоне хронической боли (ХБ). Самкам мышей меланому B_{16}/F_{10} перевивали под кожу спины через 2 нед после перевязки седалищных нервов. Уровни VEGFA, VEGFC, EGF, EGFR, IGF1, IGF2 исследовали методом ИФА. Рассчитывали коэффициенты парной линейной корреляции. Установлено, что стимулирует неоангиогенез, главным образом, гемангиогенез, не только и не столько в меланоме, сколько в коже и ПЗ за счёт активации несвойственных для кожи стимуляторов в виде системы EGF–EGFR.

РЕГУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА ФАКТОРАМИ РОСТА В ИНТАКТНОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ КОЖЕ САМОК МЫШЕЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Ключевые слова:

мыши, боль, меланома, VEGF, EGF, IGF, корреляции.

В настоящее время принято мнение, что хроническая боль (ХБ) не является симптомом какого-либо заболевания, а представляет собой самостоятельную болезнь, требующую специального этиопатогенетического лечения [1]. Патофизиологические механизмы ХБ могут включать ноцицептивный (соматический и/или висцеральный), невропатический и дисфункциональный компоненты [16]. Было показано, что болевые стимулы разного характера вызывают повреждение тканей, изменения основных видов обмена веществ, мобилизацию адаптивных метаболических механизмов и, что особенно важно, дисфункцию сосудистой системы. Установлено, что длительная ХБ перестраивает течение биохимических процессов в организме, одни ферменты усиливают свою активность, другие ослабляют ее, страдают иммунные свойства организма. Актуальность изучения влияния ХБ на организм заключается в том, что она сама является эндогенным патогенным фактором, запускающим механизмы нарушения гомеостаза. Факторы роста играют фундаментальную физиологическую роль во многих типах клеток, обеспечивая широкий спектр функций, в том числе роста, дифференцировки и ангиогенеза. Сигнализация факторами роста включает в себя их связывание с высокой аффинностью сайтов на клеточной поверхности, в основном представленных рецепторами молекул тирозинкиназы (RTK). Все RTKs имеют аналогичную молекулярную архитектуру, с лиганд-связывающими доме-

нами во внеклеточной области, одной спиралью трансмембранной и цитоплазматической области, которая содержит домен тирозинкиназы (ТК) плюс дополнительные карбокси-концевые и околомембранные регуляторные области [15]. Хотя каждый фактор роста действует по-своему, для активации сигнализации RTK используется общая стратегия, включающая индукцию димеризации рецептора, который в свою очередь активирует фосфорилирование специфических остатков на внутриклеточном хвосте рецептора. Это инициирует каскад событий, приводящий к активации факторов транскрипции, вовлеченных в клеточный рост, выживание, дифференциацию или ангиогенез [15].

Ангиогенез представляет собой многоэтапный процесс, который приводит к образованию новых кровеносных сосудов из предварительно существующих; регулирование этого процесса является результатом динамического равновесия между про-ангиогенными и анти-ангиогенными факторами. Про-ангиогенный переключатель обязательно требуется для роста опухоли, инвазии и метастатического распространения. Опухолевые клетки продуцируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, такие как факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), факторы роста фибробластов (FGF), тромбоцитарные факторы роста (PDGFs) и др. [5].

Семейства VEGF- лигандов и рецепторы играют центральную роль как в физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе. Семейство VEGF состоит из семи членов (VEGFA-F), которые действуют через три структурно гомологичных тирозинкиназных рецептора – VEGFR 1-3. VEGF является гомодимером, специфичным для эндотелиальных клеток сосудов и его связывание с VEGFR2/Flk1/KDR вызывает пролиферацию эндотелиальных клеток, ангиогенез и увеличение проницаемость сосудов. Связывание VEGF с рецепторами стимулирует рост эндотелиальных клеток сосудистой стенки, их выживание и пролиферацию. Причем VEGF-A, VEGF-B действуют через VEGFR-1, VEGFR-2 и стимулируют ангиогенез. VEGF-C, VEGF-D действуют через VEGFR-2 и VEGFR-3, стимулируют лимфангиогенез. VEGF-E действует через VEGFR-2 и стимулирует ангиогенез.

Одним из перспективных диагностических и прогностических маркеров является уровень экспрессии в опухоли эпидермального фактора роста (EGF). Доказано, что EGF, связываясь со своими рецепторами, способствует развитию клеточной пролиферации опухолевых клеток по паракринному и аутокринному механизмам и их выживанию [6]. EGF контролирует пролиферацию эпидер-

мальных и эпителиальных клеток, включая фибробласты. EGF самостоятельно и в комбинации с другими ростовыми факторами опосредует процессы ангиогенеза, играет важную роль в канцерогенезе. EGF является мощным митогеном для клеток экто-, мезо- и эндодермального происхождения. Семейство ERBB из RTKs включает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) ErbB1, также называемый HER1, и тесно связанные с ним ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) и ERBB4 (HER4) белки. Аномальная активация мутации с избыточной экспрессией рецепторов ErbB и их лигандов была обнаружена во многих злокачественных опухолях человека [13]. Действительно, уровни EGFR увеличиваются во многих эпителиальных опухолях, в том числе головы и шеи, легких, молочной железы и колоректального рака, а его избыточная экспрессия обычно коррелирует с плохим клиническим исходом [2]. Блокирование EGFR предотвращает лиганд-индуцированную активацию рецептора и передачу сигналов, что приводит к остановке клеточного цикла, стимулированию апоптоза и ингибированию ангиогенеза.

Система инсулиновых факторов роста (IGFs) включает в себя IGF1, IGF2, рецепторы и связывающие белки (IGFBPs), которые регулируют биодоступность инсулина и инсулиноподобных факторов роста. Инсулин и факторы роста системы IGF являются важными регуляторами энергетического метаболизма и роста. Дизрегуляция системы IGF является общей закономерностью при возникновении и развитии злокачественных опухолей [17]. Инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF2) представляет собой полипептид, гормон с высокой гомологией с проинсулином и IGF1. IGF2 является аутокринным, паракринным и эндокринным фактором, который связывается с высокой степенью сродства с мембраносвязанным рецептором тирозинкиназы. Инсулин и IGF1 имеют специфические для них родственные рецепторы, IGF2 имеет аналогичное сродство к рецептору IGF1 (IGF1R) и коротким изоформам рецептора инсулина (INSR). Связывание IGF2 с IGF1R и INSR активирует PI3kinase/Akt и путь киназы MAP и регулирует деление и выживание клеток [11]. Кроме того, IGF2 связывается с несколькими конкретными IGF-связывающими белками (IGFBP), которые регулируют биодоступность IGF2.

IGF2 оказывает свои пролиферативные эффекты во многих тканях, и его физиологическое действие было продемонстрировано в основном во время роста плода. Накопленные данные указывают на то, что IGF2 синтезируется в больших количествах в эмбриональных опухолях, в том числе в опухоли Вильм-

Регуляция ангиогенеза факторами роста при меланоме и боли

са, рабдомиосаркоме [14], гепатобластоме и нейробластоме [7]. Много «взрослых» раков также имеют гиперэкспрессию IGF2, в том числе гепатокарцинома [3], карцинома толстой кишки, липосаркома [18], а также адренокортикальная карцинома [9].

Вместе с тем, помимо своего специфического биологического действия, эти факторы являются факторами «запуска» ангиогенеза. Роль VEGF в биологии создания сосудистого русла в меланоме недостаточно ясна, а эксперименты, направленные на решение конкретно его роли в ответ на антиангиогенную терапию рака, являются редкими или отсутствуют. Следовательно, такие эксперименты должны быть выполнены в моделях, напоминающих человеческую ситуацию в аспектах развития опухоли и неоангиогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение механизмов активации ангиогенеза в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической невропатической боли.

Материалы и методы

Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 (n=64) 8 недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). В работе использовали клеточную линию мышинной меланомы B₁₆/F₁₀, метастазирующей в легкие. Опухолевый штамм получен из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва). Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были распределены на группы: две контрольные – интактные мыши (7 шт.) и мыши с воспроизведением модели хронической боли (7 шт.), группу сравнения – мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B₁₆/F₁₀ (22 шт.) и основную группу – мыши, которым меланому B₁₆/F₁₀ перевивали через 2 нед после создания модели хронической боли (28 шт.).

Мышам основной группы осуществляли перевязку седалищного нерва с 2-х сторон под ксила-золетилловым наркозом. Через 2 нед после заживления

операционной раны подкожно под правую лопатку вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B₁₆/F₁₀ в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животным из группы сравнения перевивали меланому B₁₆/F₁₀ подкожно в той же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения модели ХБ. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12–16 сут роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Контрольными для основной группы животных служили мыши с 2-х сторонней перевязкой седалищного нерва без онкопроцесса, для группы сравнения – интактные мыши.

Контрольных животных, а также мышей из основной группы и группы сравнения, через 1, 2 и 3 нед эксперимента декапитировали на гильотине. Опухоль, перифокальную зону и кожу выделяли на льду. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин 20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем для мышей ИФА методами определяли уровень: VEGF-A, VEGF-C, EGF, EGFR, IGF1, IGF2 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений и коэффициента парной линейной корреляции. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения факторов роста в коже интактных животных на фоне ХБ и мышей с развивающейся меланомой на фоне ХБ представлены в табл. 1.

Установлено, что ХБ в самостоятельном варианте вызывала в коже интактных мышей повышение экспрессии VEGF-A и VEGF-C в 2,7 раза и 6,1 раза соответственно. Увеличивался относительно показателей в коже интактных животных и уровень факторов, относящихся к агентам, запускающим ангиогенез: IGF1 – 23,7 раза, IGF2 – 2,8 раза, EGF – в 2,7 раза. Исключение составило содержание растворимого рецептора EGFR, которое, напротив, снижалось в 1,6 раза (табл. 1).

Анализ корреляционных связей показал, что в коже интактных самок на фоне ХБ показатели гемангио- и лимфангиогенеза – VEGF-A и VEGF-C

ТАБЛИЦА 1

ФАКТОРЫ РОСТА В НЕПОРАЖЕННОЙ КОЖЕ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ V_{16}/F_{10} И МЕЛАНОМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

	IGF1	IGF2	VEFG-A	VEFG-C	EGF	EGFR
	нг/г тк	нг/г тк	пг/г тк	пг/г тк	пг/г тк	пг/г тк
ИНТАКНЫЕ ЖИВОТНЫЕ						
Кожа (контроль)	4,5±0,4	2,0±0,2	169,4±8,3	6,8±0,5	14,6±1,8	72,5±6,9
Кожа (боль, контроль)	106,5±9,8 ¹	5,5±0,6 ¹	453,7±41,8 ³	41,4±4,3 ³	40,1±4,3 ¹	44,1±3,7 ¹
1 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	4,2±0,6	1,6±0,2	285,8±32,6 ¹	8,2±0,7 ¹	15,1±1,7	43,9±4,5 ¹
Основная группа	323,6±35,7 ^{2,4}	9,1±1,0 ^{2,4}	5060,5±503,8 ^{1,3}	126,7±11,7 ^{1,3}	34,9±4,0 ⁴	63,5±6,1 ^{2,4}
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	4,5±0,5	4,4±0,5 ^{1,3}	721,1±61,4 ^{1,2}	11,8±1,4 ^{1,2}	16,3±1,8	41,2±3,7 ¹
Основная группа	91,0±8,4 ^{3,4}	4,4±0,5 ³	5659,3±492,7 ^{1,3}	38,8±4,1 ^{2,3}	38,7±4,2 ⁴	73,0±7,5 ^{2,4}
3 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	17,1±1,3 ¹	4,5±0,5 ¹	895,2±61,4 ^{1,2}	12,4±1,5 ¹	14,9±1,6	59,8±6,0 ^{1,3}
Основная группа	93,7±9,6 ⁴	5,0±0,6	5546,9±570,3 ^{1,3}	43,1±3,9 ³	36,4±3,4 ⁴	66,4±7,1 ²

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных; ² – достоверно по отношению к контролю с хронической болью; ³ – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования; ⁴ – достоверно по отношению к показателям в группе сравнения.

ТАБЛИЦА 2

ФАКТОРЫ РОСТА В ОПУХОЛИ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ V_{16}/F_{10}

	IGF1	IGF2	VEFG-A	VEFG-C	EGF	EGFR
	нг/г тк	нг/г тк	пг/г тк	пг/г тк	пг/г тк	пг/г тк
ИНТАКНЫЕ ЖИВОТНЫЕ						
Кожа (контроль)	4,5±0,4	2,0±0,2	169,4±8,3	6,8±0,5	14,6±1,8	72,5±6,9
Кожа (боль, контроль)	106,5±9,8	5,5±0,6	453,7±41,8	41,4±4,3	40,1±4,3	44,1±3,7
1 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Основная группа (кожа, боль)	323,6±35,7 ¹	9,1±1,0 ¹	5060,5±503,8 ¹	126,7±11,7 ¹	34,9±4,0	63,5±6,1 ¹
Основная группа (опухоль, боль)	148,6±15,2 ¹	6,9±0,8	7968,3±684,1 ¹	335,2±29,6 ¹	57,6±5,3 ¹	68,1±6,2 ¹
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	20,1±1,9 ¹	4,7±0,5 ¹	984,6±79,2 ¹	60,5±5,8 ¹	15,7±1,4	46,1±4,9 ¹
Основная группа	86,7±8,4 ^{1,2,3}	5,7±0,5	12221,3±839,1 ^{1,2,3}	114,4±12,2 ^{1,2,3}	59,1±6,4 ^{1,3}	104,2±11,3 ^{1,2,3}
3 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	21,2±1,8 ¹	6,6±0,7 ^{1,2}	930,1±83,9 ¹	60,2±6,3 ¹	25,7±2,3 ^{1,2}	59,1±6,8 ²
Основная группа	95,3±8,6 ³	5,5±0,6	10634,9±797,6 ^{1,2,3}	90,6±8,8 ^{1,2,3}	59,3±5,1 ^{1,3}	110,2±10,7 ^{1,3}

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных; ² – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования; ³ – достоверно по отношению к показателям в группе сравнения.

Регуляция ангиогенеза факторами роста при меланоме и боли

имели сильную положительную корреляционную связь с IGF1 ($r_1=81$, $r_2=89$; $p_{1,2}<0,01$), IGF2 ($r_1=92$, $r_2=79$; $p_{1,2}<0,01$) и с EGF ($r_1=84$; $r_2=92$; $p_{1,2}<0,01$).

Начиная с 1 нед после перевивки опухоли на фоне хронической невропатической боли, отмечено резкое нарастание содержания факторов семейства VEGF в коже относительно соответствующих контрольных величин. В исследуемом образце животных основной группы уровень VEGF-A возрос в 11,2 раза, VEGF-C – в 3,1 раза, против 1,7 раза и 1,2 раза ($p_{1,2}<0,05$) в группе сравнения. ХБ вызвала в незатронутой злокачественным процессом коже изменение показателей факторов «запуска» неоангиогенеза: возрос относительно соответствующего контроля уровень IGF1 – в 3,0 раза, IGF2 – в 1,7 раза ($P<0,05$), EGFR – в 1,4 раза ($p<0,05$). Не обнаружено достоверных отличий в показателе EGF. В группе сравнения изменения коснулись лишь уровня EGFR, который снизился относительно собственного контроля в 1,7 раза ($p<0,05$).

В этот срок исследования анализ корреляционных связей показал, что в визуально неизменной коже самок на фоне ХБ показатели VEGF-A имели сильную положительную корреляционную связь с EGFR ($r=84$; $p<0,01$), а VEGF-C имел сильную положительную корреляционную связь с IGF1 ($r=87$; $p<0,01$).

Через 2 нед после перевивки опухоли уровень VEGF-A в коже не изменялся относительно предыдущего срока исследования, а VEGF-C снижался в 3,3 раза. В группе сравнения в этот срок показатели гемангио- и лимфангиогенеза – VEGF-A и VEGF-C увеличивались относительно 1 нед в 2,5 раза и 1,4 раза ($p<0,05$) соответственно, но оставались ниже показателей в основной группе в 7,8 раза и 3,3 раза соответственно. Что касается факторов «запуска», то в основной группе найдено только снижение уровня IGF1 – в 3,6 раза, IGF2 – в 2 раза, тогда как в группе сравнения – только увеличение уровня IGF2 – в 2,8 раза. В этот срок исследования положительные корреляционные связи сохранились между VEGF-A с EGFR ($r=84$; $p<0,01$) и VEGF-C с IGF1 ($r=89$; $p<0,01$).

Через 3 нед после перевивки опухоли в неизменной коже мышцей основной группы не отмечено достоверных изменений в показателях всех исследуемых факторов роста относительно значений 2 нед. Не изменился и характер корреляционных связей. В группе сравнения в этот срок найдено дальнейшее увеличение показателя VEGF-A – в 1,2 раза ($p<0,05$), увеличение уровня IGF1 – в 3,8 раза.

Результаты изучения факторов роста в ткани опухоли на фоне хронической боли представлены в табл. 2.

Поскольку через 1 нед после перевивки в группе сравнения опухоль еще не появилась, сопоставлялись показатели в ткани меланомы у животных основной группы в этот срок со значениями в визуально неизменной коже этих же мышцей при развитии меланомы на фоне ХБ и соответствующим контролем.

Найдено, что через 1 нед после перевивки меланомы в ткани опухоли мышцей основной группы уровень VEGF-A был выше, чем в ткани кожи этих же животных в 1,6 раза, VEGF-C – в 2,6 раза ($p<0,05$) и в 17,6 раза и 8,1 раза относительно контрольных величин. Факторы «запуска» ангиогенеза в ткани опухоли повышались относительно контрольных значений: IGF1 – в 1,4 раза ($p<0,05$), IGF2 – в 1,3 раза ($p<0,05$), EGF – в 1,4 раза ($p<0,05$), EGFR – в 1,5 раза ($p<0,05$), однако были ниже, чем в неизменной коже этих же животных с перевивкой меланомой: IGF1 – в 2,2 раза, IGF2 – в 1,3 раза ($p<0,05$), EGF – в 1,7 раза, напротив, выше ($p<0,05$). Уровень EGFR не отличался от группы сравнения.

Через 2 нед после перевивки найдена разнонаправленная динамика уровней ангиогенных факторов: VEGF-A повышался по сравнению с показателем в ткани опухоли через 1 нед в 1,5 раза ($p<0,05$), а VEGF-C, напротив, снижался в 2,9 раза. Вместе с тем содержание указанных факторов превосходило таковое в ткани опухоли мышцей из группы сравнения в 12,4 раза и 1,9 раза соответственно. Уровень инсулиноподобных факторов в этот срок исследования снизился относительно показателей 1 нед: IGF1 – в 1,7 раза ($p<0,05$), IGF2 – в 1,2 раза ($p<0,05$), оставаясь при этом выше значений в группе сравнения в 4,3 раза и 1,2 раза ($p<0,05$) соответственно (табл. 2). Через 2 нед после перевивки опухоли не найдено изменения относительно предыдущего срока содержания EGF в опухоли мышцей основной группы, а уровень EGFR повысился в 1,5 раза ($p<0,05$), и оба эти показателя были выше, чем у животных группы сравнения в 3,8 раза и 2,3 раза соответственно.

Анализ корреляционных связей в ткани опухоли через 2 нед после перевивки меланомы выявил только среднюю положительную корреляцию VEGF-A с EGFR ($r_2=67$; $p<0,01$).

Через 3 нед после перевивки меланомы в ткани опухоли мышцей основной группы не найдено значимых изменений ни в одном из исследованных факторов относительно предыдущего срока.

Результаты изучения факторов роста в перифокальной зоне опухоли представлены в табл. 3.

Перифокальная зона представляет собой регион, расположенный за видимым краем опухоли

и не имеющий морфологических признаков злокачественности. Вместе с тем он является своеобразной буферной зоной между тканью неоплазмы и интактной тканью. Результаты изучения уровня факторов роста в перифокальной зоне опухоли представлены в табл. 3. Установлено, что через 1 нед развития меланомы на фоне ХБ вызывало резкое увеличение уровня всех исследуемых факторов роста в ткани перифокальной зоны опухоли относительно контрольных показателей: VEGF-A – в 10,7 раза, VEGF-C – в 3,3 раза, IGF1 – в 9,8 раза, IGF2 – в 8,3 раза, EGF – в 1,4 раза ($p<0,05$), EGFR – в 1,7 раза ($p<0,05$).

Через 2 нед после перевивки отмечен дальнейший рост практически всех изученных показателей, кроме EGF. Так, относительно предыдущего срока исследования увеличился уровень VEGF-A – в 1,7 раза ($p<0,05$), VEGF-C – в 2,2 раза, IGF1 – в 1,2 раза ($p<0,05$), IGF2 – в 2,2 раза, EGFR – в 1,4 раза ($p<0,05$). Все исследуемые факторы роста превосходили показатели в перифокальной зоне опухоли мышей группы сравнения: VEGF-A – в 10,3 раза, VEGF-C – в 19 раз, IGF1 – в 92 раза, IGF2 – в 28,5 раза, EGF – в 2,2 раза, EGFR – в 1,4 раза.

Через 3 нед после перевивки меланомы статистически значимо изменялся только уровень EGF, который увеличивался относительно показателя в предыдущий срок в 1,6 раза и превосходил значения в группе сравнения в 6,4 раза. В 1,3 раза возрос

VEGF-A. Анализ корреляционных связей показал, что на протяжении всего срока исследования, т.е. с 1 по 3 нед исследования положительные корреляционные связи выявлялись между VEGF-A с EGFR ($r=92$; $p<0,01$), с IGF1 ($r=89$; $p<0,01$), с IGF2 ($r=88$; $p<0,01$) и VEGF-C с EGFR ($r=91$; $p<0,01$), IGF1 ($r=93$; $p<0,01$), IGF2 ($r=89$; $p<0,01$).

Для того чтобы обсуждать полученные результаты следует сравнить течение злокачественного процесса у мышей основной группы и группы сравнения. Установлено, что влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы характеризовалось несколькими особенностями. Опухоли в основной группе появлялись уже в первую неделю после перевивки, имели двухфокусный рост, 100%-ное метастазирование помимо традиционного (печень, легкие) в нетрадиционные органы, а именно – сердце и матку. Сокращались сроки жизни животных. Средний объем подкожных опухолей у мышей динамически увеличивался. У 18 мышей (64,3%) на разных этапах исследования, начиная уже с 1 нед, отмечался её 2-х фокусный рост. Опухоли появлялись у мышей группы сравнения через 2 нед, метастазы регистрировались только через 4 нед. Средняя продолжительность жизни для мышей основной группы составила $19,17 \pm 1,35$ дней, в группе сравнения первая смерть наступила на 24 сут, а средняя продолжительность их жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня.

Очевидно, что наличие невропатической боли модифицировало течение экспериментальной ме-

ТАБЛИЦА 3
ФАКТОРЫ РОСТА В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ОПУХОЛИ КОЖИ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ V_{16}/F_{10}

	IGF1 нг/г тк	IGF2 нг/г тк	VEFG-A пг/г тк	VEFG-C пг/г тк	EGF пг/г тк	EGFR пг/г тк
ИНТАКНЫЕ ЖИВОТНЫЕ						
Кожа (контроль)	4,5±0,4	2,0±0,2	169,4±8,3	6,8±0,5	14,6±1,8	72,5±6,9
Кожа (боль, контроль)	106,5±9,8	5,5±0,6	453,7±418	41,4±4,3	40,1±4,3	44,1±3,7
1 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Основная группа	1042,7±98,6 ¹	45,9±4,8 ¹	4842,8±453,6 ¹	137,7±15,3 ¹	56,3±6,2 ¹	74,4±7,9 ¹
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	14,1±1,6 ¹	3,6±0,4 ¹	792,7±73,2 ¹	16,0±1,9 ¹	16,3±1,5	47,8±5,1 ¹
Основная группа	1217,2±118,3 ^{1,3}	102,5±9,6 ^{1,2,3}	8143,8±1003 ^{1,2,3}	303,4±27,5 ^{1,2,3}	51,7±4,3 ^{1,3}	101,0±9,6 ^{1,2,3}
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10}						
Группа сравнения	15,4±1,7 ¹	3,4±0,4 ¹	838,1±69,4 ¹	13,6±1,7 ¹	13,3±1,4 ²	58,7±5,6 ^{1,2}
Основная группа	1296,8±107,5 ^{1,3}	93,5±8,4 ^{1,3}	10365,7±1216,5 ^{1,3}	259,4±23,8 ^{1,3}	84,5±8,3 ^{1,2,3}	103,9±10,6 ^{1,3}

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных; ² – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования; ³ – достоверно по отношению к показателям в группе сравнения.

ANGIOGENESIS GROWTH FACTORS
IN THE INTACT AND PATHOLOGICALLY
CHANGED SKIN OF FEMALE MICE
WITH MALIGNANT MELANOMA,
WHICH DEVELOPS ON THE BACK-
GROUND OF CHRONIC PAIN

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

Rostov Research Oncology Institute
Ministry of Health of the Russian
Federation

Aim: to study the mechanisms of the angiogenesis activation in tissues of tumor (T), its perifocal zone (PZ) and in the skin at chronic pain (CP).

Methods. The study included 64 female mice. B16/F10 melanoma was transplanted under the skin of the back to animals of the main group 2 weeks after the sciatic nerve ligation. Levels of VEGFA, VEGFC, EGF, EGFR, IGF1 and IGF2 were determined by ELISA. The pairwise linear correlation coefficients were calculated. **Results.** After melanoma transplantation to mice with CP, the total sharp increase of VEGFA levels was observed, and predominantly strong positive correlations were found between VEGFA and the EGF system, mainly in the skin and PZ. The mice in the comparison group showed a lower increase in levels of angiogenic growth factors and their strong positive correlations with the IGF system. **Conclusion.** CP stimulated neoangiogenesis, and mainly hemangiogenesis, not only in the melanoma but also in the skin and PZ due to the activation of uncharacteristic for the skin stimulators such as the EGF-EGFR system.

Keywords:
mice, pain, melanoma, VEGF, EGF, IGF, correlations.

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

ланомы у мышей, повышая ее злокачественность и метастатический потенциал. Метастатическая меланома имеет очень плохой прогноз, и системная терапия, как цитотоксическая, так и биологическая, до сих пор не показала значимых результатов в лечении этой болезни. Поэтому крайне необходимы новые терапевтические стратегии.

Ангиогенез представляет собой соответствующую мишень для терапии, так как про-ангиогенные лиганды и их рецепторы избыточно экспрессируются в меланоме, и уровень их экспрессии, как было обнаружено, коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Ангиогенная ось может активироваться на различных уровнях, которые до сих пор не определены. В последние годы проходят испытания блокатор ангиогенеза бевацизумаба в сочетании с химиопрепаратами при меланоме [10]. Общий ответ пациентов с меланомой IV стадии при использовании бевацизумаба и темозоламида, по данным многоцентрового исследования, составил 16,1% (1 – полный ответ, 9 – частичный ответ), медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составила 4,2 и 9,3 месяцев соответственно.

Концепция антиангиогенной терапии рака кажется простой только на первый взгляд: разрушая сосудистую сеть опухоли и лишая ее питательных веществ и кислорода, в конечном счете, можно вызвать регрессию опухоли. Однако выгода долгосрочного выживания у пациентов с прицеливанием на сигнальный путь VEGF не оказалась такой положительной, как первоначально надеялись. Комбинированная VEGF-A/VEGFR блокада с использованием бевацизумаба показала определенную клиническую эффективность, однако связь между уровнями и временем экспрессии VEGF в опухолевой прогрессии нуждается в дальнейшем изучении [8]. Основным выводом в этом контексте является то, что блокирование VEGF-A/VEGFR приводит к транзиторному ремоделированию сосудов и нормализации сосудистого русла опухоли [12]. Считается, что другие факторы роста, такие как PDGF, основной фактор роста фибробластов (bFGF) и др., могут защищать ангиогенез опухоли, когда блокируются VEGF, и обеспечивать механизм для устойчивости к ингибиторам VEGF [20].

Для выявления факторов запуска ангиогенеза при двух вариантах развития экспериментальной меланомы в ткани опухоли, ее перифокальной зоны и визуально неизменной ткани кожи был проведен сравнительный корреляционный анализ.

Анализ корреляционных связей, полученных в данном исследовании, показал, что в визуально неизменной коже самок основной группы показатели VEGF-A имели сильную положительную корреляционную связь с EGFR ($r=84$; $p<0,01$), VEGF-C – сильную положительную корреляционную связь с IGF1 ($r=81$; $p<0,01$). В визуально неизменной коже самок группы сравнения в динамике роста у них экспериментальной меланомы показатели гемангио- и лимфангиогенеза – VEGF-A и VEGF-C – коррелировали с IGF2 до 2 нед ($r_1=71$, $r_2=69$; $p_{1,2}<0,05$), а затем с IGF1 ($r_1=61$, $r_2=59$; $p_{1,2}<0,05$).

Анализ корреляционных связей в ткани опухоли мышей основной группы выявил только среднюю положительную корреляцию VEGF-A с EGFR ($r_2=67$; $p<0,01$). В ткани опухоли мышей группы сравнения VEGF-A коррелировал с IGF1 и IGF2 ($r_1=73$, $r_2=81$; $p_{1,2}<0,05$). В опухоли обеих групп животных не найдено корреляции

онных связей VEGF-C и исследуемыми факторами роста.

Анализ корреляционных связей в перифокальной зоне опухоли мышей основной группы показал, что положительные корреляционные связи выявлялись между VEGF-A с EGFR ($r=92$; $p<0,01$), с IGF1 ($r=89$; $p<0,01$), с IGF2 ($r=88$; $p<0,01$) и VEGF-C с EGFR ($r=91$; $p<0,01$), IGF1 ($r=93$; $p<0,01$), IGF2 ($r=89$; $p<0,01$). В перифокальной зоне меланомы мышей группы сравнения выявлена корреляция VEGF-A с IGF1, IGF2 ($r_1=81$, $r_2=80$; $p_{1,2}<0,05$), VEGF-C – с IGF2 ($r=83$; $p<0,05$) и EGFR ($r=79$; $p<0,05$).

В модели хронической боли обнаружено изменение корреляционных связей между факторами ангиогенеза и изученными факторами роста. Очевидно, что одним из ведущих факторов влияния стал EGFR.

EGFR путь играет определенную роль в формировании устойчивости к анти-VEGF терапии. Cascone et al. (2011) показали, что увеличение активированного EGFR было обнаружено на перичитах сосудов ксенотрансплантатов, которые приобрели устойчивость к анти-VEGF терапии. Эти авторы также показали, что двойное нацеливание на пути

VEGF и EGFR уменьшается охват перичитов и увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания у мышей модели ксенотрансплантата человеческой аденокарциномы легких [4]. С другой стороны, блокада с анти-EGFR антителами экспериментальных опухолей не приводила к желаемому эффекту в результате отбора субпопуляции опухолевых клеток с повышенным потенциалом развития кровеносных сосудов [19].

Таким образом, ХБ оказалась одним из факторов, способным оказывать модифицирующее действие на течение злокачественного процесса, в частности, на этапах неоангио- и нелимфогенеза. В первую очередь изменения коснулись факторов запуска этих процессов. Хронический болевой синдром сам по себе оказался одним из стимулирующих неоангиогенез процессов, а в совокупности с перевивкой злокачественной меланомы способствовал активации несвойственных для кожи стимуляторов в виде EGFR. Так как возникновение злокачественных опухолей разного генеза часто происходит на фоне различных сопутствующих заболеваний, частота возникновения лекарственной резистентности к таргетным препаратам может расти как раз в силу переключения на другие факторы запуска основных формирующих опухоль процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; 9: 54–58.
2. Baselga J., Arteaga C.L. Critical update and new trends in the field of epidermal growth factor receptor directed to cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2445–2459.
3. Cariani E., Lasserre C., Seurin D., Hamelin B., Kemeni F. et al. Differential expression of insulin-like growth factor II in the mRNA of primary human liver cancer, benign liver tumors and liver cirrhosis. *Cancer Res.* 1988; 48: 6844–6849.
4. Cascone T., Herynk M.H., Xu L. et al. Activated stromal EGFR and vascular remodeling in mouse xenograft models of human angiogenesis inhibitor-resistant human lung adenocarcinoma. *J Clin Invest.* 2011; 121: 1313–1328.
5. Distler J.H., Hirt A., Kurowska-Stolarska M., et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *QJ Nucl. Med.* 2003; 47: 149-161.
6. Duffy M.J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *J. Cancer Treatment Reviews.* 2011; 151–159.
7. El-Badry O.M., Romanus J.A., Helman L.J., et al. The autonomic growth of the human neuroblastoma cell line is mediated by insulin-like growth factor-II, as. *J Clin Invest.* 1989; 84: 829–839.
8. Felcht M., Thomas M. Angiogenesis in malignant melanoma. *J. Dtsch.Dermatol. Ges.* 2015; 13 (2): 125–36. DOI: 10.1111 / ddg.12580.
9. Giskel C., Bertagna X., Schneid H., Francillard-Leblond M., Luton J.P. et al. Of adjustment at the 11p15 locus and excessive expression of the growth factor-II insulin-like gene in sporadic adrenocortical tumors. *J ClinEndocrinolMetab.* 1994; 78: 1444–1453.
10. Gray Mark R., Sarah Martin del Campo, Xu Zhang, et al. Metastatic Melanoma: Lactate Dehydrogenase Levels and CT Conclusions of Tumor Devascularization Allow an accurate prognosis of survival in patients receiving bevacizumab. *Radiology.* 2014; 270 (2): 425–434.
11. Harris L.K., Westwood M. Biology and the importance of signaling pathways activated by IGF-II. *Growth Factors.* 2012; 30: 1–12.
12. Helfrich I., Scheffrahn I., Bartling S., Weis J., von Felbert V., Middleton M., Kato M., Ergün S., Augustin H.G., Schandendorf D. Resistance to anti-angiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization, and maturation in malignant melanoma. *J Exp Med.* 2010;

207 (3): 491–503. DOI: 10,1084 / jem.20091846 PMCID: PMC2839146

13. Hines N.E., McDonald G. Erb B receptors and signaling pathways in cancer. *Tech. OPIN. Cell. Biol.* 2009; 21: 177–184.

14. Jean S., Shapiro D.N., Helman L.J. Activation of the embossed allele insulin-like growth factor II gene is implicated in rhabdomyosarcoma. *J Clin Invest.* 1994; 94: 445–448.

15. Lemmon M.A., Schlesinger J. Cellular signaling using receptor tyrosinekinases. *Cell.* 2010; 141: 1117–1134.

16. Leppert W., Zajackowska R., Wordliczek J. et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J. Physiology and Pharmacology.* 2016; 67(6): 787–799.

17. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., et al. Insulin like growth factors and their binding proteins, and the risk of prostate cancer: Analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 461–471, 483–468.

18. Tricoli J.V., Rall L.B., Karakousis S.R., et al. Increased Insulin-Like Growth Factor RNA in Carcinomas and Liposarcomas in the Human Colon. *Cancer Res.* 1986; 46: 6169–6173.

19. Vilorio-Petit A., Crombet T., Jothy S. et al. Acquired resistance to antitumor activity of epidermal growth factor receptor antibodies-blocking in vivo: role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2001; 61: 5090–5101.

20. Wu S., Singh R. Resistance to Chemotherapy and Molecular Targeted Therapy: Rationale for Combination Therapy in Malignant Melanoma. *Curr. Med. Mol.* 2011; 11 (7): 553–563

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

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

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

Генетические исследования, изучающие роль *MTHFR* в патогенезе первичных головных болей (ГБ), сосредоточены на двух полиморфизмах: C677T и A1298C. В статье проанализировано 21 исследование, в которых суммарно было включено 12 702 больных с первичной ГБ, 48 070 здоровых лиц. В 14 исследованиях выявлено, что носительство гомозиготных генотипов 677C/C или 1298C/C гена *MTHFR* ассоциировано с риском возникновения ГБ. В 3-х исследованиях выявлено, что носительство гомозиготного генотипа 677C/C гена *MTHFR* ассоциировано с уменьшением вероятности развития ГБ. В 4 работах не выявлено ассоциаций мутации гена *MTHFR* с возникновением первичных ГБ.

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА *MTHFR* В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Ключевые слова:

метилентетрагидрофолатредуктаза, *MTHFR*, головная боль, ген, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП).

Головная боль (ГБ) является важной медико-социальной проблемой и наиболее частой причиной обращений к неврологам и терапевтам [1]. Частота встречаемости эпизодической ГБ в России и за рубежом достигает 93%, а частой ГБ – 50–60% [3]. В России прямые затраты на лечение одного пациента с ГБ оценены в 3600 руб./год, а за рубежом этот показатель колеблется от 128 до 2250€ в Европе, от 529 до 8243\$ в США [2].

В последние годы всё активнее изучается генетический аспект патогенеза ГБ. Одним из «генов-кандидатов» на роль индуктора ГБ является ген *MTHFR*, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР).

Цель – обзор исследований, посвящённых оценке роли мутаций гена *MTHFR* как факторов риска первичных ГБ.

Материалы и методы

Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах eLibrary, PubMed, SAGE Premier, Scopus, Oxford University Press, Web of Science по ключевым словам: метилентетрагидрофолатредуктаза, *MTHFR*, головная боль, ген, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), methylenetetrahydrofolatereductase, headache, gene, single nucleotide polymorphism (SNP). Проанализирована 21 статья. В описанные в данных статьях исследования суммарно было включено 12 702 больных с первичной ГБ, в т.ч. 11 984 с мигренью, 718 с немигренозными ГБ, в т.ч. ГБ напряжения, 48 070 здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

Ген *MTHFR* расположен на хромосоме 1p36.3. Он состоит из 11 экзонов и кодирует МТГФР – важный фермент, участвующий в биосинтезе пуринов и тимидилата, метилировании ДНК и аминокислот, синтезе нейротрансмиттеров. Фермент МТГФР катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, субстрата, необходимого для превращения гомоцистеина в метионин [14].

Генетические исследования, изучающие роль *MTHFR* в патогенезе первичных ГБ, сосредоточены на двух полиморфизмах. Первый – замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677 в экзоне 4, что приводит к замещению аланина на аминокислоту валин (Ala222Val) в каталитическом домене МТГФР. Второй – замена аденина (А) на цитозин (С) в по-

ложении 1298 в экзоне 8, что изменяет глутамат на аланин (Glu429Ala) [26]. По данным P. Frosst и соавт. (1995), замена C677T снижает ферментативную способность МТГФР на 50%, замена A1298C также приводит к снижению активности МТГФР, но в меньшей степени [13]. Это опосредованно приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови. В свою очередь, гомоцистеин действует как возбуждающая аминокислота и может влиять на порог мигренозной боли. Так, высокий уровень гомоцистеина наблюдается у лиц с мигренью с аурой [22].

В большинстве работ выявлена ассоциация ОНП гена *MTHFR* с мигренью.

I. Kara и соавт. (2003) обследовали жителей Турции (102 больных мигренью, 9 больных ГБ напряжения и 136 здоровых добровольцев). Частота носительства полиморфизмов *MTHFR* C677T и A1298C составила 33,82% и 33,82% соответственно, а в группе контроля – 25,38% и 24,26%. По мнению авторов, носители гомозиготного генотипа 1298C/C и 677C/C гена *MTHFR* могут быть предрасположены к ГБ напряжения [16]. Однако обращает на себя внимание несопоставимое число больных. Жителей Турции обследовали также A. Bahadır и соавт. (2013); авторами генотипировано 150 пациентов с мигренью с аурой и без нее и 107 здоровых добровольцев, носительство аллеля 677T гена *MTHFR* значительно чаще встречалось у больных с мигренью [8].

R.A. Lea и соавт. (2006) обследовали европеоидов в австралийской популяции, включая 270 пациентов с мигренью и 270 здоровых добровольцев. Наблюдалось повышение числа носителей аллеля 677T среди пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой, особенно среди больных мигренью с аурой (40% против 33%) [20], однако различия по частоте носительства изучаемых полиморфных аллельных вариантов среди больных с различными типами мигрени не достигли статистической значимости.

A.I. Scher и соавт. (2006) обследовали граждан США (187 больных мигренью с аурой, 266 больных мигренью без ауры и 1212 здоровых добровольцев). Риск мигрени с аурой был ассоциирован с носительством гомозиготного генотипа 677T/T гена *MTHFR* [30].

M. de Tommaso и соавт. (2007) обследовали 90 пациентов – жителей области Апулия, Италия, страдающих мигренью без ауры, 15 – мигренью с аурой и 97 здоровых людей. Выявлена ассоциативная связь между носительством гомозиготного генотипа 677T/T с повышенным риском возникновения мигрени в целом [10].

В то же время другие итальянские авторы (A. Pezzini и соавт., 2007) обследовали 100 пациентов с мигренью и наличием ауры, 106 – с мигренью без ауры и 105 здоровых лиц, и представили доказательства в пользу ассоциации гомозиготного генотипа 677T/T гена *MTHFR* с риском возникновения мигрени с аурой [25].

E. Rubino и соавт. (2009) провели метаанализ исследований, включавших в общей сложности 2 961 больного мигренью и 3 844 здоровых лиц [27]. В ходе метаанализа получены противоречивые результаты. Авторы из Японии [19], Кореи [34], Турции [16]; Австралии [20], Испании [23, 24], Италии [9], США [30] подтверждают ассоциацию ОНП C677T с мигренью. В то же время в исследованиях авторов из Германии [36], Финляндии [17] подтверждений этому не найдено, что, вероятно, связано с особенностями дрейфа генов в различных азиатских и европейских этнических группах и малым числом выборок в ряде вышеуказанных исследований. Но в целом результаты этого метаанализа свидетельствуют о том, что выявлена ассоциативная связь только между мигренью с аурой и ОНП C677T гена *MTHFR*.

A. Liu и соавт. (2010) обследовали 267 больных мигренью в австралийской популяции и отметили частое носительство у них генотипа *MTHFR* 677T/T [21].

Противоречивые результаты получены при проведении метаанализа 13 исследований M. Schürks и соавт. (2010), изучавших связь между полиморфизмом C677T гена *MTHFR* и мигренью. Гомозиготный генотип 677T/T ассоциировался с мигренью с аурой только среди не-европеоидов, но ассоциации среди европеоидов авторами не найдено [31]. Z. Samaan и соавт. (2011), проведя метаанализ 15 работ и собственное исследование, пришли к выводу, что имеется ассоциация между ОНП C677T гена *MTHFR* с мигренью с аурой у европеоидов и всеми видами мигрени у не-европеоидов [28].

Исследование, проведенное в России J. Azimova и соавт. (2010), в которое вошли 72 пациента с мигренью (все европеоиды), проживающие в Москве (9 с мигренью с аурой, 63 с мигренью без ауры и 50 здоровых добровольцев), продемонстрировало, что частота носительства гомозиготного генотипа 677T/T и аллеля T гена *MTHFR* была статистически значимо выше среди пациентов с мигренью (19,5% и 38,9% соответственно) по сравнению с контролем (8,5% и 28% соответственно) [7]. В более поздней работе этих же авторов (2013) генотипировано 83 пациента с мигренью с аурой, 19 пациентов с мигренью без ауры, 64 здоровых добровольца. Мигрень с аурой чаще диагностирована среди носителей ал-

THE ROLE OF MUTATIONS
OF THE MTHFR GENE
IN THE PATHOGENESIS
OF PRIMARY HEADACHESA.V. Kondratiev¹,
N.A. Schnaider^{1,2},
A.V. Schulmin², A.I. Lomakin¹¹Clinical hospital № 51
of Federal medical-biological
Agency of Russia;²Krasnoyarsk state medical
University named after
Professor V.F. Voino-Yasenetsky

One of the «candidate genes» for the role of inducer of headaches is the MTHFR gene. Genetic studies that study the role of MTHFR in the pathogenesis of primary headaches are focused on two polymorphisms: C677T and A1298C. The article analyzed 21 studies, which included 12702 patients with primary headache, 48070 healthy individuals. Controversial results were obtained when reviewing the literature. In 14 studies, carriers of homozygous genotypes 677C/C or 1298C/C of the MTHFR gene were associated with a risk of headaches. In 3 studies, the carrier of the homozygous genotype 677C/C of the MTHFR gene was associated with a decrease in the likelihood of developing headaches. In 4 studies, there was no association of mutations in the MTHFR gene with the onset of primary headaches. There is a possibility that the association of these genotypes with headaches depends on the ethnicity of the patients. In the Russian Federation, due to the ethnic diversity of the population, genetic factors may be important for the planning of preventive measures for headaches.

Keywords:
methylenetetrahydrofolatereductase,
headache, gene, single nucleotide
polymorphism (SNP).

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

леля T (37,2%) по сравнению с носителями гомозиготного генотипа CC (0%), $p < 0,0001$ [6]. В обзоре Н.С. Кондратьевой и соавт. (2016) указано на ассоциацию аллеля 677T гена MTHFR с мигренью [4].

I. Rainero и соавт. (2013) в обзоре показали, что среди изученных ранее геновкандидатов, включая ETA-1, ACE, NOTCH4, MTHFR, ген MTHFR наиболее вероятно связан с мигренью [26].

V.B. Kes и соавт. (2015) обследовали 60 больных мигренью и 45 здоровых добровольцев из числа жителей Хорватии. Среди пациентов с мигренью было больше случаев носительства аллеля 677T гена MTHFR, чем в контрольной группе [18]. Подобные результаты получены J.N. Trachtman и соавт. (2015) при обследовании жителей Нью-Йорка [37], M.M. Shaik и соавт. (2015) – при обследовании граждан Малайзии [35].

X.K. An и соавт. (2013) обследовали граждан Китая, 151 пациента с мигренью и 137 этнически соответствующих здоровых добровольцев. Авторами отмечена значительно более высокая частота носительства аллеля 677T гена MTHFR у больных с мигренью [5].

В трёх исследованиях получен противоположный результат: носительство генотипа 677T/T гена MTHFR ассоциировано со снижением риска мигрени. Так, M. Schürks и соавт. (2008) обследовали 25 001 белую женщину из США, из них 4 577 страдали мигренью, среди которых 1274 мигренью с аурой. Выявлено, что гомозиготное носительство 677T/T гена MTHFR снижает риск возникновения мигрени с аурой у женщин [32]. В более поздней работе тех же авторов (2010) приводятся результаты обследования 24 961 жительницы США, из которых 3 186 страдали мигренью. Гомозиготный генотип 677T/T гена MTHFR ассоциировался со сниженным риском развития мигрени с аурой, который проявлялся только при атаках менее шести раз в год [33]. A.I. Scher и соавт. (2012) обследовали 1 976 жителей Рейкьявика (Исландия) старшей возрастной группы (50–76 лет) и пришли к выводу, что гомозиготный генотип 677T/T гена MTHFR ассоциировался с незначительно уменьшенным риском мигрени с аурой у старшего населения [29].

Вместе с тем найдены работы, отрицающие ассоциацию ОНП C677T гена MTHFR с ГБ в целом и с мигренью в частности. Это ранее упомянутые данные немецких [36] и финских [17] исследователей.

A. Ferro и соавт. (2008) обследовали жителей Португалии, страдающих мигренью, в том числе мигренью с аурой, в сравнении со здоровыми добровольцами. Не выявлено ассоциации носительства изучаемых аллелей полиморфизма C677T гена MTHFR с риском возникновения мигрени [12].

Сопоставимые результаты получены G. Joshi и соавт. (2009) в Северной Индии, где генотипировано 150 пациентов с мигренью, 220 пациентов с немигренозной ГБ, 150 здоровых лиц. Различий в частоте носительства генотипов по ОНП C677T гена MTHFR также не обнаружено при сравнении пациентов с мигренью с пациентами с другими ГБ и со здоровыми лицами [15].

Одно из последних исследований, включавшее 420 пациентов с мигренью и 258 здоровых лиц, проведенное в Австрии и Германии R. Essmeister и соавт. (2016), не продемонстрировало ассоциации ОНП C677T гена MTHFR с мигренью [11].

Роль мутаций гена *MTHFR* в патогенезе первичных головных болей

Заключение

Проведенный нами обзор доступных отечественных и зарубежных исследований свидетельствует о том, что, несмотря на достаточное число исследований, посвящённых роли ОНП гена *MTHFR* в снижении/повышении риска ГБ, данная тема продолжает оставаться на острие научной дискуссии ввиду противоречивости полученных результатов в различных странах и этнических группах. Особый интерес может представлять этническая неоднородность частот встречаемости

различных ОНП, ассоциированных с первичными ГБ. В РФ ввиду большой территориальной протяжённости страны, этнического многообразия и выраженной вариативности климато-географических условий проживания населения генетические факторы могут представлять решающее значение для планирования мероприятий профилактики ГБ.

Большинство проанализированных работ посвящено изучению роли двух ОНП гена *MTHFR* *C677T* и *A1298C* (табл. 1).

Таблица 1

Исследования ассоциации ОНП *C677T* гена *MTHFR* с головной болью

ОНП	Популяция	Объём выборки больных	Здоровых – группа контроля	Результат	Исследование
Выявлена ассоциация с повышением риска ГБ					
<i>C677T</i> гена <i>MTHFR</i>	Турция	102 больных с мигренью, 9 больных с ГБ напряжения	136	носительство гомозиготного генотипа <i>677C/C</i> гена <i>MTHFR</i> ассоциировано с риском ГБ напряжения	[16]
		150 больных с мигренью	107	носительство аллеля <i>677T</i> гена <i>MTHFR</i> ассоциировано с риском мигрени в целом	[8]
	Австралия, европеоиды	270 больных с мигренью	270	носительство аллеля <i>677T</i> ассоциировано с риском мигрени с аурой (40% против 33%)	[20]
	Австралия	267 больных мигренью, из них 165 мигренью с аурой, 102 мигренью без ауры	0	носительство аллеля <i>677T</i> гена <i>MTHFR</i> ассоциировано с риском мигрени с аурой, с односторонней ГБ	[21]
	США	187 больных мигренью с аурой, 266 больных мигренью без ауры	1212	носительством генотипа <i>677T/T</i> ассоциировано с риском мигрени с аурой	[30]
	Италия	90 больных с мигренью без ауры, 15 мигренью с аурой	97	носительство генотипа <i>MTHFR</i> <i>677T/T</i> ассоциировано с повышенным риском возникновения мигрени в целом	[10]
		100 больных с мигренью с аурой, 106 с мигренью без ауры	105		[25]
	Япония	74 больных с мигренью (22 с аурой и 52 без ауры), 47 больных с ГБ напряжения	261	носительство генотипа <i>MTHFR</i> <i>677T/T</i> ассоциировано с повышенным риском возникновения мигрени с аурой	[19]
	Корея	34 больных с мигренью с аурой, 39 с мигренью без ауры, 75 с немигренозной ГБ	121	носительство генотипа <i>MTHFR</i> <i>677T/T</i> ассоциировано с повышенным риском возникновения мигрени в целом	[34]

ОНП	Популяция	Объём выборки		РЕЗУЛЬТАТ	ИССЛЕДОВАНИЕ
		БОЛЬНЫХ	ЗДОРОВЫХ – ГРУППА КОНТРОЛЯ		
<i>C677T</i> гена <i>MTHFR</i>	Испания	230 больных с мигренью	204	НОСИТЕЛЬСТВО АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> гена <i>MTHFR</i> АССОЦИИРОВАНО С РИСКОМ МИГРЕНИ В ЦЕЛОМ	[23]
	Россия, ЕВРОПЕОИДЫ	9 больных с мигренью с аурой, 63 с мигренью БЕЗ АУРЫ	50	НОСИТЕЛЬСТВО ГОМОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА <i>677T/T</i> И АЛЛЕЛЯ <i>T</i> АССОЦИИРОВАНО С РИСКОМ МИГРЕНИ В ЦЕЛОМ	[7]
		83 больных с мигренью с аурой, 19 с мигренью БЕЗ АУРЫ	64	НОСИТЕЛЬСТВО ГОМОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА <i>677T/T</i> И АЛЛЕЛЯ <i>T</i> АССОЦИИРОВАНО С РИСКОМ МИГРЕНИ С АУРОЙ	[6]
	Хорватия	60 больных мигренью	45	НОСИТЕЛЬСТВО АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> гена <i>MTHFR</i> АССОЦИИРОВАНО С РИСКОМ МИГРЕНИ В ЦЕЛОМ	[18]
	КИТАЙ	151 больных с мигренью	137	НОСИТЕЛЬСТВО АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> гена <i>MTHFR</i> АССОЦИИРОВАНО С РИСКОМ МИГРЕНИ В ЦЕЛОМ	[5]
<i>A1298C</i> гена <i>MTHFR</i>	Турция	102 больных мигренью, 9 больных ГБ НАПРЯЖЕНИЯ	136	НОСИТЕЛЬСТВО ГОМОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА <i>1298C/C</i> АССОЦИИРОВАНО С РИСКОМ ГБ НАПРЯЖЕНИЯ	[16]
ВЫЯВЛЕНА АССОЦИАЦИЯ СО СНИЖЕНИЕМ РИСКА ГБ					
<i>C677T</i> гена <i>MTHFR</i>	США, БЕЛЫЕ ЖЕНЩИНЫ	3303 больных с мигренью БЕЗ АУРЫ, 1274 с мигренью С АУРОЙ	20424	НОСИТЕЛЬСТВО ГОМОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА <i>677T/T</i> АССОЦИИРОВАНО СО СНИЖЕНИЕМ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МИГРЕНИ С АУРОЙ У ЖЕНЩИН	[32]
		3186 женщин, больных мигренью	21775	НОСИТЕЛЬСТВО ГОМОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА <i>677T/T</i> АССОЦИИРОВАНО СО СНИЖЕНИЕМ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МИГРЕНИ С АУРОЙ У ЖЕНЩИН ПРИ ЧАСТОТЕ АТАК МЕНЕЕ 6 РАЗ В ГОД	[33]
	Исландия, лица СТАРШЕ 50 ЛЕТ	167 больных с мигренью с аурой, 85 без ауры, 367 с НЕМИГРЕНОЗНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ	1357	НОСИТЕЛЬСТВО ГОМОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА <i>677T/T</i> АССОЦИИРОВАНО С НЕЗНАЧИТЕЛЬНО УМЕНЬШЕННЫМ РИСКОМ МИГРЕНИ С АУРОЙ У СТАРШЕГО НАСЕЛЕНИЯ	[29]
НЕ НАЙДЕНО АССОЦИАЦИИ С ПОВЫШЕНИЕМ/СНИЖЕНИЕМ РИСКА ГБ					
<i>C677T</i> гена <i>MTHFR</i>	Финляндия	898 больных мигренью с аурой	900	НЕ ВЫЯВЛЕНО АССОЦИАЦИИ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> С РИСКОМ МИГРЕНИ С АУРОЙ	[17]
	ПОРТУГАЛИЯ	78 больных с мигренью с аурой, 108 с мигренью БЕЗ АУРЫ	397	НЕ ВЫЯВЛЕНО АССОЦИАЦИИ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> С РИСКОМ МИГРЕНИ В ЦЕЛОМ	[12]
	СЕВЕРНАЯ Индия	150 больных с мигренью, 220 с НЕМИГРЕНОЗНОЙ ГБ	150	НЕ ВЫЯВЛЕНО АССОЦИАЦИИ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> С РИСКОМ ГБ	[15]
	АВСТРИЯ и ГЕРМАНИЯ	420 больных с мигренью	258	НЕ ВЫЯВЛЕНО АССОЦИАЦИИ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЯ <i>677T</i> С РИСКОМ МИГРЕНИ В ЦЕЛОМ	[11]

Резюмируя, можно констатировать, что роль мутаций гена *MTHFR* в патогенезе первичных ГБ в настоящее время недостаточно ясна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко А.Н. Головная боль: введение в проблему. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 107(7-2): 3-7.
2. Кондратьев А.В., Артюхов И.П., Шульмин А.В., Шнайдер Н.А. Экономическое бремя головной боли: прямые и непрямые затраты на лечение головной боли. Фарматека. 2016; 13: 82–86.
3. Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/130-22811> (дата обращения: 03.05.2017).
4. Кондратьева Н.С., Анучина А.А., Кокаева З.Г. и др. Генетика мигрени. Медицинская генетика. 2016; 1(163): 3–13.
5. An X.K., Lu C.X., Ma Q.L. et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population. *Neurosci Lett*. 2013; 549: 78–81.
6. Azimova J.E., Sergeev A.V., Korobeynikova L.A., et al. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine. *BMC Neurol*. 2013; 13: 103.
7. Azimova J., Tabeeva G., Klimov E., Rudko O. The MTHFR C677T polymorphism is associated with migraine in the Russian population. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1–2. Supplement s3, Special Issue: Abstracts of the 14th Congress of the EFNS, Geneva, Switzerland, 2010.
8. Baha dir A., Eroz R., Dikici S. Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism, biochemical and clinical parameters in Turkish migraine patients: association with allodynia and fatigue. *Cell Mol Neurobiol*. 2013; 33(8): 1055–1063.
9. Bottini F., Celle M.E., Calevo M.G., et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia*. 2006; 26(6): 731–737.
10. de Tommaso M., Difruscolo O., Sardaro M., et al. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache*. 2007; 47: 253–65.
11. Essmeister R., Kress H., Zierz S., et al. MTHFR and ACE Polymorphisms Do Not Increase Susceptibility to Migraine Neither Alone Nor in Combination. *Headache*. 2016; 56(8): 1267–1273.
12. Ferro A., Castro M.J., Lemos C., et al. The C677T polymorphism in MTHFR is not associated with migraine in Portugal. *Dis Markers*. 2008; 25: 107–113.
13. Frosst P., Blom H.J., Milos R., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet*. 1995; 10(1): 111–113.
14. Goyette P., Sumner J.S., Milos R., et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet*. 1994; 7: 551.
15. Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population. *J Neurol Sci*. 2009; 277: 133–137.
16. Kara I., Sazci A., Ergul E., et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003; 111: 84–90.
17. Kaunisto M., Kallela M., Hamalainen E., et al. Testing of variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1462–1472.
18. Kes V.B., Jurasić M.J., Zavoreo I., et al. Migraine, carotid stiffness and genetic polymorphism. *Acta Clin Croat*. 2015; 54(4): 409–416.
19. Kowa H., Yasui K., Takeshima T., et al. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 762–764.
20. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J., et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med*. 2004; 2: 3–3.
21. Liu A., Menon S., Colson N.J., et al. Analysis of the MTHFR C677T variant with migraine phenotypes. *BMC Res Notes*. 2010; 14: 213.
22. Moschiano F., D'Amico D., Usai S., et al. Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. *Neurological Sciences*. 2008; 29(0): 173–5.
23. Oterino A., Valle N., Bravo Y., et al. MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia*. 2004; 24: 491–494.
24. Oterino A., Valle N., Pascual J., et al. Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk for migraine conferred by the MTHFR T677 allele. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 139: 163–168.
25. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke*. 2007; 38: 3145–3151.
26. Rainero I., Rubino E., Paemeleire K., et al. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets. *J Headache Pain*. 2013; 12: 14–61.
27. Rubino E., Ferrero M., Rainero I., et al. Association of the C677T Polymorphism in the MTHFR Gene with Mi-

- graine: A Meta-Analysis. *Cephalalgia*. 2009; 29(8): 818–825.
28. Samaan Z., Gaysina D., Cohen-Woods S., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011; 14: 66.
29. Scher A.I., Eiriksdottir G., Garcia M., et al. Lack of association between the MTHFR C677T variant and migraine with aura in an older population: could selective survival play a role? *Cephalalgia*. 2013; 33(5): 308–315.
30. Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M., et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol*. 2006; 14(2): 372–375.
31. Schürks M., Rist P.M., Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2010; 50(4): 588–599.
32. Schürks M., Zee R.Y., Buring J.E., Kurth T. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology*. 2008; 71: 505–513.
33. Schürks M., Zee R.Y., Buring J.E., Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms and migraine attack frequency in women. *Cephalalgia*. 2010; 30(4): 447–456.
34. Seo J.H., Kim H.J., Lee I.H., et al. Association between Migraine with Aura and both Homocysteine and MTHFR C677T Polymorphism. *J Korean Neurol Assoc*. 2004; 22(3): 200–205.
35. Shaik M.M., Gan S.H. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 469–529.
36. Todt U., Freudenberg J., Goebel I., et al. MTHFR C677T polymorphisms and migraine with aura. *Ann Neurol*. 2006; 60: 621–622.
37. Trachtman J.N., Pagano V. Antifolates and MTHFR. *Ther Drug Monit*. 2015; 37(6): 697–698.

Л.Н. Белимова,
В.А. Балязин

ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский
университет»
Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Контакты:
Белимова Людмила Николаевна;
belimova-ln@yandex.ru

Цель исследования – оценить эффективность применения иглорефлексотерапии, как самостоятельного метода лечения наряду со стандартной медикаментозной терапией хронической головной боли напряжения (ХГБН).

Материал и методы. Проведен анализ лечения 37 пациентов с ХГБН. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе проведена общепринятая медикаментозная терапия, во 2-й использован метод инъекционной рефлексотерапии. Для оценки терапии использовались ВАШ, опросники Мак-Гилла, Спилбергера-Ханина, шкала Бека, тензоальгометрия.

Результаты и выводы. Установлено, что результаты применения инъекционной иглорефлексотерапии по предложенной методике сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Применение немедикаментозных методов, в частности, рефлекторных воздействий, позволяет быстро и эффективно купировать болевой синдром, сохраняя при этом социальную и трудовую активность пациентов с первых дней лечения.

ИГЛОРЕФЛЕКСО- ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

Ключевые слова:

головная боль напряжения, лечение, иглорефлексотерапия.

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) занимает одно из ведущих мест в структуре первичных головных болей, а степень дезадаптации и социально-экономический ущерб, связанные с ней, выше, чем при мигрени [1]. Современное лечение ГБН включает купирование болевых эпизодов и профилактическое медикаментозное лечение приступов, превентивное фармакологическое и немедикаментозное вмешательство [3, 6, 7]. В последние годы все большее внимание привлекает использование нелекарственных методов лечения хронической ГБН (ХГБН), что обусловлено не всегда достаточной эффективностью фармакотерапии, наличием индивидуальной непереносимости и аллергических реакций, возникновением привыкания к анальгетикам и психотропным препаратам, развитием абзусной ГБ [10].

В настоящее время методы рефлексотерапии широко используются при лечении эпизодических и хронических болевых синдромов. В процессе процедуры акупунктуры развиваются одновременно гипоалгезический и терапевтический эффекты [8]. Мнения авторов, исследовавших профилактическую терапию ГБН с применением иглорефлексотерапии (ИРТ) в нескольких исследованиях, также разделились. Одни свидетельствуют об отсутствии доказательств эффективности акупунктуры при ГБН [11], другие – о наличии общего незначительного преимущества акупунктуры над имитацией [12], третьи склонны применять метод ИРТ с последующим анализом его эффективности [13]. В любом случае имеется целый ряд работ, использующих ИРТ в комплексной терапии ГБН с положительным эффектом [2, 4, 5, 9, 10]. Трудность сравнительной оценки терапевтического воздействия акупунктуры состоит в том, что методики и направления ИРТ различны, как и подходы к выбору точек. Напрашивается вывод, что акупунктура может быть полезной для пациентов с ГБН, но необходимы дополнительные исследования в этой области.

Цель настоящей работы – оценка эффективности применения иглорефлексотерапии как самостоятельного метода лечения наряду со стандартной медикаментозной терапией ХГБН.

Пациенты и методы

Проведен анализ лечения 37 пациентов с ХГБН, проходивших обследование и лечение на базе неврологического отделения МБУЗ ГБ № 6 г. Ростова-на-Дону и ГБУЗ «Псковская городская поликлиника» г. Пскова

THE ACUPUNCTURE TREATMENT
OF TENSION-TYPE HEADACHE

Belimova L.N., Balyazin V.A.

The Rostov State Medical University,
Rostov, Russia

Objective. To assess the efficacy of application acupuncture as the independent method of treatment tension-type headache (TTH) along with the standard therapy.

Material and methods. The analysis of treatment effectiveness was carried out in 37 patients with TTH. Patients were stratified into two groups: patients of group 1 received generally accepted medication, patients of group 2 were assigned to injection reflexotherapy. Effectiveness was assessed on the basis of scores on the Visual Analogous Scale, questionnaires of McGill, State-Trait Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory, pressure algometry.

Results and conclusion. The adoption of injection acupuncture comparable to the methods using in the control group. The use of drug-free treatment methods, in particular the reflexotherapy, enables to reduce the pain quickly and efficiently, to remain social activity since the early treatment days.

Keywords:

tension-type headache, therapy, acupuncture.

Contact:Belimova L.N.;
belimova-ln@yandex.ru

за период с 2014 по 2016 гг. В исследование включены мужчины и женщины, прошедшие общеклиническое обследование, диагноз которых (ХГБН), выставлен строго в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации ГБ 3-го бета издания (2013 г.). При малейшем подозрении на органическую природу ГБ пациент в исследование не включался. Все больные были распределены в случайном порядке на 2 группы, сопоставимые по клиническим и демографическим показателям.

В 1-ю группу вошли 18 пациентов (15 женщин и 3 мужчин), средний возраст которых составил 37 ± 6 лет. Вторая группа включала 19 пациентов (15 женщин и 4 мужчин), средний возраст 35 ± 6 лет.

Пациенты 1-й группы получали медикаментозную терапию, согласно клиническим рекомендациям, включавшую применение центральных миорелаксантов (толперизон 450 мг/сут) и трициклических антидепрессантов (амитриптилин 30–75 мг/сут). Выбор дозы определялся индивидуальной переносимостью препарата и общепринятыми рекомендациями по их использованию. Длительность терапии составляла от 2-х до 4-х мес.

Пациентам 2-й группы проводились 2–4 курса инъекционной рефлексотерапии с интервалом 2 нед, по 3 процедуры каждый, с частотой процедур каждые 4 дня. Инъекционная рефлексотерапия включала в себя введение 0,5–1 мл раствора прокаина 0,5% в акупунктурные точки на голове и шее (Лу-Си (19TR); Цзяо-Сунь (20TR); Бай-Хуэй (20(19)VG); Да-Чжуй (14(13)VG); Инь-Тан (НЗ)). Длительность лечения составляла до 2,5 мес. В зависимости от результатов «стартовой терапии» решался вопрос о назначении и дозировке лекарственных средств, аналогичных используемым в 1-ой группе. Дозировка препаратов подбиралась индивидуально. В случае необходимости для купирования отдельных эпизодов ГБ пациенты обеих клинических групп применяли НПВП (ибупрофен 400 мг).

Контроль терапии в обеих клинических группах осуществлялся каждые 4 нед. С целью определения интенсивности ГБ использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Для оценки психического статуса использовались шкала личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина и шкала депрессии Бека. С целью качественной оценки характера боли у больных с ХГБН использовался Мак-Гилловский опросник. Для подтверждения наличия миогенных триггерных зон, а также дальнейшей оценки эффективности терапии использовалась методика тензоальгометрии с определением порога боли (ПБ). Применялся цифровой динамометр сжатия-растяжения «МЕГЕОН-03100» со сменной насадкой площадью 1 см^2 . Значения ПБ выражали в единицах силы давления (Н) отнесенные к единице площади (см^2). Тензоальгометрия проводилась в 5 парах симметричных точек на голове и шее (средняя часть мышц m. trapezius, m. occipitofrontalis, (venter occipitalis et frontalis), m. temporalis, m. splenius capitis). В каждой точке выполнялось 2 последовательных измерения с интервалом в 20 сек. Для анализа использовалось среднее значение.

Обработку полученных результатов исследований проводили в программе Microsoft Excel с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Для парных сравнений использовали t-критерий Стьюдента с двусторонним 5% ($p < 0,05$) уровнем значимости. Для анализа результатов лечения при повторных измерениях использовали критерий Фридмана с таким же 5% уровнем значимости.

Иглорефлексотерапия в лечении хронической головной боли напряжения

Результаты

Все больные с ХГБН предъявляли типичные жалобы на симметричные давящие, ноющие, монотонные ГБ. Анамнез пациентов не имел каких-либо особенностей, а средняя продолжительность ХГБН у пациентов 1-й и 2-й клинических групп составила $4,2 \pm 1,4$ и $3,6 \pm 1,1$ лет соответственно. Клиническое исследование не выявило очаговой неврологической симптоматики.

До начала лечения интенсивность головной боли по шкале ВАШ в 1-й и 2-й клинических группах составила $5,8 \pm 1,7$ и $5,3 \pm 1,3$ баллов соответственно. По результатам болевого опросника Мак-Гилла, у пациентов с ХГБН определены как сенсорные, так и аффективные расстройства с преобладанием последних в обеих группах. При оценке психического статуса по шкале Спилбергера-Ханина уровень личностной и ситуативной тревожности в 1-й группе составил $41,5 \pm 5,0$ и $31,1 \pm 4,9$ баллов соответственно; во 2-й группе $42,1 \pm 4,0$ и $39,5 \pm 3,8$ баллов соответственно. Полученные показатели соответствовали умеренно выраженной тревожности. Выраженность депрессивной симптоматики по шкале Бека в 1-й и 2-й группах составила $17,6 \pm 5,0$ и $20,4 \pm 2,8$ баллов соответственно, что также соответствует умеренным проявлениям депрессивного компонента. В 1-й группе ПБ, определяемый по указанной выше методике, соответствовал таковому во 2-й группе и колебался в параметрах $12,6 \pm 3,8$ Н.

Все пациенты положительно оценивали результат лечения, субъективно было отмечено улучшение общего состояния, уменьшение выраженности ГБ. В эпизодических приемах ибупрофена нуждались 6 (33%) пациентов из 1-й и 8 (42%) пациентов из 2-й клинических групп.

На фоне приема amitриптилина в комбинации с толперизоном в 1-й группе интенсивность ГБ по шкале ВАШ снизилась до $2,6 \pm 0,5$ баллов. Во 2-й группе пациентов, проходивших сеансы инъекционной рефлексотерапии, интенсивность ГБ по шкале ВАШ составила $3,0 \pm 0,3$ баллов.

По результатам применения болевого опросника Мак-Гилла, на фоне проведенного лечения по-

ложительная динамика отмечена в обеих группах. При этом у пациентов 1-й группы отмечены более длительные сроки нормализации как сенсорного, так и эмоционального дескрипторов боли. Показатели по шкале Спилбергера-Ханина в 1-й группе составили $38,3 \pm 5,0$ и $29,3 \pm 4,8$ баллов личностной и ситуативной тревожности соответственно против $39,7 \pm 3,5$ и $37,2 \pm 3,1$ баллов во 2-й клинической группе. Депрессивная симптоматика в исследуемых группах согласно шкале Бека составляла $15,6 \pm 2,0$ и $19,9 \pm 1,6$ баллов соответственно. Данные показатели отражают снижение уровня тревожности и депрессии в обеих клинических группах.

ПБ у пациентов обеих клинических групп продолжительное время (до 1 мес) оставался в прежних значениях, тогда как по другим оценочным показателям уже имелась выраженная положительная динамика. Достоверное повышение ПБ отмечалось через 6–8 нед лечения и составляло $15,5 \pm 5,5$ Н и $16,6 \pm 4,8$ Н в 1-й и 2-й группах соответственно.

Выводы

Полученные результаты лечения пациентов с ХГБН сопоставимы в обеих группах пациентов. Антидепрессанты, а также их различные сочетания, считаются препаратами первой очереди для лечения различных хронических болевых синдромов, в частности, ХГБН. Результаты, полученные при использовании инъекционной иглорефлексотерапии в лечении ХГБН, подтверждают конкурентоспособность иглорефлексотерапии как самостоятельного метода лечения, что позволяет минимизировать, а в ряде случаев исключить, медикаментозную нагрузку и, как следствие, вероятность появления побочных эффектов. Подход к лечению пациентов с ХГБН не должен быть шаблонным и включать только медикаментозную терапию. Применение немедикаментозных методов, в частности, рефлексотерапии, позволяет быстро и эффективно купировать болевой синдром, сохраняя при этом социальную и трудовую активность пациентов с первых дней лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. РМЖ. 2016; 7: 411–419.
2. Есин О.Р., Наприенко М.В., Есин Р.Г. Головная боль напряжения. Практическое руководство. Казань: ИИЦ УДП РТ, 2010. 68 с.
3. Есин О.Р., Наприенко М.В., Есин Р.Г. Современные принципы лечения головной боли напряжения (обзор) // Медицинский альманах. 2011; 1(14): 121–125.
4. Медведева Л.А., Авакян Г.Н., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В. Применение блокад и рефлексотерапии в комплексном лечении головных болей напряжения // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010; 2: 29–32.

5. Наприенко М.В. Игло-рефлексотерапия в восстановительном лечении больных мигренью и хронической ГБН // Мануальная терапия. 2010; 3 (39): 64–69.
6. Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения // Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 424 с. (72–81 и 133–157 с.).
7. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Терапия головной боли напряжения // Фарматека. 2011; 19: 50–54.
8. Цибуляк В.Н., Алисов А.П., Шатрова В.П. Иглоаналгезия и противоболевая чрескожная электронейростимуляция в раннем послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. 1995; 4: 28–32.
9. Якупов Р.А. и др. Рефлексотерапия головной боли напряжения // Альтернативная медицина. 2006; 2: 8–12.
10. Якупова А.А. Лечение головной боли напряжения // Ремедиум Приволжье. 2015; 2 (132): 25–29.
11. Davis M.A., Kononowech R.W., Rolin S.A., Spierings E.L. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. // J Pain. 2008; 9: 667–677.
12. Linde K., Allais G., Brinkhaus B. et al. Acupuncture for tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 1: CD007587.
13. Mathew N., Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. The Headaches, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 727–733.

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

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

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

Изучали влияние хронической боли (ХБ) на динамику некоторых факторов роста в опухоли (ОП), ее перифокальной зоне (ПЗ) и коже. Работа выполнена на мышцах-самках. Животным основной группы меланому V_{16}/F_{10} перевивали под кожу спины через 2 нед после перевязки седалищных нервов. Содержание EGF, EGFR, IGF1, IGF2, FGF21 и TGF- β 1 определяли методом ИФА. Установлено, что ХБ за счет изменения метаболического фона организма провоцирует накопление факторов роста, особенно в ПЗ меланомы, что усиливает её злокачественность и провоцирует раннее метастазирование.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ НА ДИНАМИКУ НЕКОТОРЫХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ИНТАКТНОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ КОЖЕ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ V_{16}/F_{10}

Ключевые слова:
меланома, хроническая боль, EGF, IGF1, IGF2, FGF21, TGF- β 1, мышцы.

Распространенность хронических неонкологических болевых синдромов, по данным существующих исследований, составляет не менее 20% популяции и имеет тенденцию к неуклонному росту. Причины возникновения хронической боли (ХБ) разнообразны – это тяжесть структурных повреждений, неоптимальное лечение, огромную роль также играют психологические и социальные факторы. Актуальность изучения влияния ХБ на организм заключается в том, что она сама является эндогенным патогенным фактором, запускающим механизмы нарушения гомеостаза. В настоящее время принято считать, что ХБ представляет собой самостоятельную болезнь, требующую специального этиопатогенетического лечения [1]. ХБ может сочетать в себе ноцицептивный (соматический и/или висцеральный) и невропатический компоненты, а нередко и дисфункциональный [2]. Невропатическую боль определяют как «боль, вызванную повреждением или заболеванием соматосенсорной нервной системы» [3]. Патопатология невропатической боли сложна. Сочетание повреждения нерва с измененной архитектурой болевых путей в пределах дорсального рога спинного мозга приводит к появлению центральной сенситизации, что усугубляет ХБ. Исследования на животных моделях описывают ряд периферических и центральных патофизиологических процессов после повреждения нерва, который является основой базового механизма невропатической боли. В основе производства измененных характеристик чувствительности при невропатической боли лежит изменение функции и структуры нейронов, а также химических процессов (нейрональная пластичность). Периферические механизмы, участвующие в поддержании невропатической боли, включают выброс медиаторов-цитокинов и факторов роста [4].

Согласно исследованиям С.М. Дионесова (1975), боль снижает сопротивляемость организма к развитию злокачественных опухолей [5]. Однако практически нет исследований, посвященных изучению влияния ХБ на патогномичные факторы развития неоплазмы. И в этом аспекте важную роль играют экспериментальные исследования.

Идеальной опухолевой моделью для решения такой задачи является меланома B_{16}/F_{10} , спонтанно возникающая у основания уха мыши линии C57BL/6, переведенная в дальнейшем в перевиваемую модель для изучения патогенеза злокачественного роста. Известно, что основополагающим моментом развития опухоли является обеспечение ее сосудистой сетью. Неоангиогенез является сложным и скоординированным процессом, в котором участвует система ростовых факторов. Наиболее важными звеньями этой системы являются факторы роста эндотелия сосудов семейства VEGF [6]. Вместе с тем особый интерес представляют исследования системы ростовых факторов, обуславливающих активацию неоангиогенеза при злокачественном росте. Особое значение имеют фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобные факторы роста (IGF1 и IGF2), которые известны как факторы «запуска» ангиогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня некоторых факторов роста в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок в динамике развития экспериментальной меланомы B_{16}/F_{10} , воспроизведенной на фоне хронической невропатической боли.

Материалы и методы

Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 ($n=64$) 8-ми недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). В работе использовали клеточную линию мышинной меланомы B_{16}/F_{10} , метастазирующей в легкие. Опухолевый штамм получен из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва). Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были распределены на группы: две контрольные – интактные мыши (7 шт.) и мыши с воспроизведением модели хронической боли (7 шт.), группу сравнения – мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B_{16}/F_{10} (22 шт.) и основную группу – мыши, которым меланому B_{16}/F_{10} перевивали через 2 нед после создания модели хронической боли (28 шт.).

Мышам основной группы осуществляли перевязку седалищного нерва с 2-х сторон под ксилезололетимовым наркозом. Через 2 нед после заживления операционной раны подкожно под правую лопатку вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B_{16}/F_{10} в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животным из группы сравнения перевивали меланому B_{16}/F_{10} подкожно в той же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения модели ХБ. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12–16 сут роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Контрольными для основной группы животных служили мыши с 2-х сторонней перевязкой седалищного нерва без онкопроцесса, для группы сравнения – интактные мыши.

Контрольных животных, а также мышей из основной группы и группы сравнения через 1, 2 и 3 нед эксперимента декапитировали на гильотине. Опухоль, перифокальную зону и кожу выделяли на льду. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем для мышей ИФА методами определяли уровень: EGF, sEGFR, IGF1, IGF2, TGF- β 1 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) и FGF21 (BioVender, Чехия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результат влияния хронической боли на развитие перевивной меланомы характеризовался несколькими признаками: ранний выход опухоли, двухфокусный рост, раннее 100% метастазирование, в т.ч. в нетрадиционные органы, сокращение сроков жизни животных (табл. 1). Так, опухоли появлялись у мышей основной группы уже через

Хроническая боль усиливает злокачественность меланомы

1 нед после перевивки, у группы сравнения – через 2 нед. Средний объем подкожных опухолей у мышей динамически увеличивался. У 18 мышей с ХБ (64,3%) на разных этапах исследования, начиная уже с 1 нед, отмечался её 2-х фокусный рост. Метастазы у мышей основной группы регистрировались уже через неделю после перевивки, а у мышей из группы сравнения – только через 4 нед. У мышей с болью опухоль метастазировала как в типичные места: в печень, селезенку и легкие, так и в нетипичные: сердце, матку. Средняя продолжительность жизни для мышей основной группы составила $19,17 \pm 1,35$ дней, в группе сравнения первая смерть наступила на 24 сут, а средняя продолжительность их жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня.

Результаты изучения уровня ростовых факторов в динамике развития меланомы представлены в табл. 2. Установлено, что ХБ в самостоятельном варианте приводила к разнонаправленному изменению

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ РОСТ МЕЛАНОМЫ V_{16}/F_{10} У САМОК МЫШЕЙ

	МЕЛАНОМА V_{16}				МЕЛАНОМА V_{16} +БОЛЬ		
	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	1 нед	2 нед	3 нед
КОЛИЧЕСТВО МЫШЕЙ	22	22	22	16	28	22	10
СРЕДНИЙ РАЗМЕР, $см^3$	НЕТ	$0,85 \pm 0,12$	$2,75 \pm 0,73$	$4,69 \pm 0,86$	$0,70 \pm 0,25$	$1,65 \pm 0,27$	$2,50 \pm 0,49$
КОЛИЧЕСТВО МЫШЕЙ С 2 ОПУХОЛЕВЫМИ УЗЛАМИ	–	–	–	–	8	8	2
НАЛИЧИЕ МЕТАСТАЗОВ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ЕСТЬ	ЕСТЬ	ЕСТЬ	ЕСТЬ
ЗОНЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ	–	–	–	СЕЛЕЗЕНКА (2)	СЕРДЦЕ (2)	СЕРДЦЕ (4), ЛЕГКИЕ (4)	СЕРДЦЕ (6), ЛЕГКИЕ (4), ПЕЧЕНЬ (2), МАТКА (2)

ТАБЛИЦА 2

ФАКТОРЫ РОСТА В НЕПОРАЖЕННОЙ КОЖЕ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ V_{16}/F_{10} И МЕЛАНОМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

	IGF1	IGF2	TGF- β 1	FGF-21	EGF	EGFR
	нг/г тк	нг/г тк	пг/г тк	пг/г тк	пг/г тк	пг/г тк
ИНТАКНЫЕ ЖИВОТНЫЕ						
КОЖА (КОНТРОЛЬ)	$4,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,15$	$379,1 \pm 31,9$	$14,6 \pm 1,8$	$72,5 \pm 6,9$
КОЖА (БОЛЬ, КОНТРОЛЬ)	$106,5 \pm 9,8^1$	$5,5 \pm 0,6^1$	$1,6 \pm 0,18$	$280,1 \pm 30,6^1$	$40,1 \pm 4,3^1$	$44,1 \pm 3,7^1$
1 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
ГРУППА СРАВНЕНИЯ	$4,2 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,15$	$395,7 \pm 41,3$	$15,1 \pm 1,7$	$43,9 \pm 4,5^1$
ОСНОВНАЯ ГРУППА	$323,6 \pm 35,7^{2,4}$	$9,1 \pm 1,0^{2,4}$	$1,8 \pm 0,2^4$	$233,3 \pm 25,7^4$	$34,9 \pm 4,0^4$	$63,5 \pm 6,1^{2,4}$
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
ГРУППА СРАВНЕНИЯ	$4,5 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,51,3$	$1,5 \pm 0,18$	$377,1 \pm 34,2$	$16,3 \pm 1,8$	$41,2 \pm 3,71$
ОСНОВНАЯ ГРУППА	$91,0 \pm 8,4^{3,4}$	$4,4 \pm 0,5^3$	$1,4 \pm 0,16^3$	$259,4 \pm 27,9^4$	$38,7 \pm 4,2^4$	$73,0 \pm 7,5^{2,4}$
3 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
ГРУППА СРАВНЕНИЯ	$17,1 \pm 1,3^1$	$4,5 \pm 0,5^1$	$1,6 \pm 0,1$	$599,2 \pm 61,4^{1,3}$	$14,9 \pm 1,6$	$59,8 \pm 6,0^{1,3}$
ОСНОВНАЯ ГРУППА	$93,7 \pm 9,6^4$	$5,0 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,2$	$258,4 \pm 23,8^4$	$36,4 \pm 3,4^4$	$66,4 \pm 7,1^2$

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных; ² – достоверно по отношению к контролю с хронической болью; ³ – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования;

⁴ – достоверно по отношению к показателям в группе сравнения.

экспрессии факторов роста в коже мышей. Так, увеличивался относительно показателей в коже интактных животных уровень инсулиноподобных факторов роста: IGF1 – 23,7 раза, IGF2 – 2,8 раза (табл. 2). Содержание FGF-21, напротив, снижалось в 1,4 раза, а TGF-β1 не имело достоверных отличий. Уровень EGF под действием ХБ возрастал в 2,7 раза, а его растворимого рецептора EGFR – снижался в 1,6 раза, в результате чего содержание свободного EGF было повышено в 4,5 раза (EGF/EGFR=0,9±0,06 в коже мышей с ХБ против 0,2±0,01 в коже интактных мышей).

В динамике развития меланомы на фоне ХБ в коже, не затронутой злокачественным процессом, обнаружены некоторые изменения в уровне изученных факторов роста (табл. 2). Относительно соответствующей контрольной группы (интактные мыши с ХБ) эти изменения касались не всех факторов. Так, уровень TGF-β1, FGF-21 и EGF на протяжении всех сроков исследования не претерпевали значимых отличий по сравнению с показателями в эти же сроки у мышей соответствующей контрольной группы. Уровень инсулиноподобных факторов роста возрастал через 1 нед эксперимента (период появления меланомы в основной группе): IGF1 – в 3 раза, IGF2 – 1,7 раза (табл. 2). В последующие сроки уровень этих факторов возвращался к нормативным для этой группы значениям. Содержание растворимого рецептора EGFR в непораженной коже мышей через 1 нед после перевивки

меланомы увеличивалось в 1,4 раза, достоверно не изменяясь в последующие сроки, поэтому количество свободного EGF также снижалось в 1,8 раза (в среднем EGF/EGFR=0,5±0,04).

Вместе с тем изменения уровня факторов роста в непораженной коже мышей основной группы в динамике развития экспериментальной меланомы имели некоторые отличия от таковых в группе сравнения (табл. 2). Так, повышение уровня IGF1 и FGF-21 в группе сравнения отмечалось только с 3-й нед; несмотря на различную динамику EGFR в группах сравнения и основной во все сроки исследования, уровень свободного EGF, определяемого как коэффициент EGF/EGFR, в непораженной коже мышей основной группы оставался значимо выше – от 1,3 до 2,2 раз.

Далее был изучен уровень факторов роста в ткани меланомы кожи, растущей на фоне ХБ (табл. 3). Установлено, что через 1 нед после перевивки в ткани опухоли увеличивалось относительно соответствующих контрольных показателей содержание некоторых исследуемых факторов: IGF1 – в 1,4 раза, EGF – в 1,4 раза, EGFR – в 1,5 раза, а TGF-β1 и уровень свободного EGF, определяемого как коэффициент EGF/EGFR, не имели достоверных отличий. В группе сравнения в этот срок опухоль еще не появилась.

Через 2 нед после перевивки уровень инсулиноподобных факторов в ткани опухоли снизился

ТАБЛИЦА 3

ФАКТОРЫ РОСТА В ОПУХОЛИ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ V_{16}/F_{10}

	IGF1 нг/г тк	IGF2 нг/г тк	TGF-β1 пг/г тк	FGF-21 пг/г тк	EGF пг/г тк	EGFR пг/г тк
ИНТАКНЫЕ ЖИВОТНЫЕ						
Кожа (контроль)	4,5±0,4	2,0±0,2	1,4±0,15	379,1±31,9	14,6±1,8	72,5±6,9
Кожа (боль, контроль)	106,5±9,8	5,5±0,6	1,6±0,18	280,1±30,6	40,1±4,3	44,1±3,7
1 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
Группа сравнения	–	–	–	–	–	–
Основная группа	148,6±15,2 ¹	6,9±0,8	1,4±0,17	346,8±32,9	57,6±5,3 ¹	68,1±6,2 ¹
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
Группа сравнения	20,1±1,9 ¹	4,7±0,5 ¹	3,0±0,4 ¹	532,4±48,7 ¹	15,7±1,4	46,1±4,9 ¹
Основная группа	86,7±8,4 ^{1,2,3}	5,7±0,5	1,5±0,2 ³	323,0±31,6 ³	59,1±6,4 ^{1,3}	104,2±11,3 ^{1,2,3}
3 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
Группа сравнения	21,2±1,8 ¹	6,6±0,7 ^{1,2}	3,9±0,4 ¹	1722,7±163,8 ^{1,2}	25,7±2,3 ^{1,2}	59,1±6,8 ²
Основная группа	95,3±8,6 ³	5,5±0,6	1,9±0,3 ³	338,7±34,2 ³	59,3±5,1 ^{1,3}	110,2±10,7 ^{1,3}

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных; ² – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования; ³ – достоверно по отношению к показателям в группе сравнения.

Хроническая боль усиливает злокачественность меланомы

относительно предыдущего срока исследования и не имел достоверных отличий от показателей у соответствующих контрольных животных, при этом IGF1 был выше, чем у мышей группы сравнения в 4,3 раза, а IGF2 не имел достоверных отличий (табл. 3). Не изменилось относительно 1 нед после перевивки содержание FGF-21, TGF- β 1, EGF, при этом они имели достоверные отличия от значений в группе сравнения: уровень FGF-21 и TGF- β 1 был снижен в 1,6 раза и 2 раза соответственно, а уровень EGF, напротив, повышен в 3,8 раза (табл. 3). Уровень EGFR в этот срок исследования увеличился относительно предыдущего срока в 1,5 раза и был выше, чем в группе сравнения в 2,3 раза. Содержание свободного EGF в этот срок снизилось относительно 1 нед и контроля, но оставалось в 2 раза выше, чем в опухоли животных группы сравнения.

Наибольшие изменения уровня исследуемых факторов роста были обнаружены в зоне, окружающей опухоль, у животных основной группы (табл. 4). Через 1 нед после перевивки меланомы содержание инсулиноподобных факторов в ткани перифокальной зоны превосходило таковое в непораженной коже и ткани самой меланомы: IGF1 – в 3,2 раза и 7 раз соответственно, IGF2 – в 5 раз и 6,7 раза. Увеличенным относительно непораженной кожи и ткани меланомы был и уровень других исследованных факторов: TGF- β 1 – в 3,8 раза

и 4,9 раза соответственно, FGF-21 – в 2,1 раза и 1,4 раза. Что касается EGF и EGFR, то их содержание превосходило таковое в ткани непораженной кожи мышей основной группы в 1,6 раза и 1,2 раза и не имело достоверных отличий от показателей в ткани меланомы (табл. 4).

Через 2 нед после перевивки меланомы уровень IGF1 в перифокальной зоне опухоли мышей основной группы не имел достоверных отличий от показателя в предыдущий срок исследования и был в 86,3 раза выше, чем в соответствующей ткани мышей группы сравнения (табл. 4). Содержание IGF2 возросло относительно значений 1 нед в 2,2 раза и было в 28,5 раза выше, чем у мышей группы сравнения. Не имели достоверных отличий от предыдущего срока уровни TGF- β 1, FGF-21 и EGF, хотя значимо отличались от значений в ткани перифокальной зоны мышей группы сравнения: TGF- β 1 был выше в 4,5 раза, FGF-21 – ниже в 1,5 раза и EGF – в 3,2 раза выше. Увеличилось содержание EGFR в 1,4 раза и превосходило показатель в группе сравнения в 2,1 раза. Уровень свободного EGF в ткани перифокальной зоны опухоли мышей основной группы был в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения (EGF/EGFR=0,5, против 0,3 в группе сравнения) (табл. 4).

Через 3 нед найдено изменение только в показателе EGF – увеличился относительно предыдущего

ТАБЛИЦА 4

ФАКТОРЫ РОСТА В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ОПУХОЛИ КОЖИ САМОК МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ B_{16}/F_{10}

	IGF1 нг/г тк	IGF2 нг/г тк	TGF- β 1 пг/г тк	FGF-21 пг/г тк	EGF пг/г тк	EGFR пг/г тк
ИНТАКНЫЕ ЖИВОТНЫЕ						
Кожа (контроль)	4,5 \pm 0,4	2,0 \pm 0,2	1,4 \pm 0,15	379,1 \pm 31,9	14,6 \pm 1,8	72,5 \pm 6,9
Кожа (боль, контроль)	106,5 \pm 9,8	5,5 \pm 0,6	1,6 \pm 0,18	280,1 \pm 30,6	40,1 \pm 4,3	44,1 \pm 3,7
1 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
ГРУППА СРАВНЕНИЯ	–	–	–	–	–	–
ОСНОВНАЯ ГРУППА	1042,7 \pm 98,6 ¹	45,9 \pm 4,8 ¹	6,8 \pm 0,9 ¹	492,7 \pm 38,6 ¹	56,3 \pm 6,2 ¹	74,4 \pm 7,9 ¹
2 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
ГРУППА СРАВНЕНИЯ	14,1 \pm 1,6 ¹	3,6 \pm 0,4 ¹	2,0 \pm 0,25 ¹	689,3 \pm 59,4 ¹	16,3 \pm 1,5	47,8 \pm 5,11
ОСНОВНАЯ ГРУППА	1217,2 \pm 118,3 ^{1,3}	102,5 \pm 9,6 ^{1,2,3}	9,0 \pm 1,3 ^{1,3}	468,8 \pm 43,1 ^{1,3}	51,7 \pm 4,3 ^{1,3}	101,0 \pm 9,6 ^{1,2,3}
3 НЕД РОСТА МЕЛАНОМЫ						
ГРУППА СРАВНЕНИЯ	15,4 \pm 1,7 ¹	3,4 \pm 0,4 ¹	3,8 \pm 0,5 ^{1,2}	954,9 \pm 86,3 ^{1,2}	13,3 \pm 1,4	58,7 \pm 5,6 ^{1,2}
ОСНОВНАЯ ГРУППА	1296,8 \pm 107,5 ^{1,3}	93,5 \pm 8,4 ^{1,3}	8,9 \pm 0,9 ^{1,3}	472,1 \pm 36,4 ^{1,3}	84,5 \pm 8,3 ^{1,2,3}	103,9 \pm 10,6 ^{1,3}

ПРИМЕЧАНИЯ: ¹ – достоверно по отношению к показателям в ткани интактных животных; ² – достоверно по отношению к показателям в предыдущий срок исследования; ³ – достоверно по отношению к показателям в группе сравнения.

срока в 1,6 раза и стал в 6,4 раза выше, чем у животных группы сравнения (табл. 4).

При анализе полученных результатов обращает внимание нарушение многофакторной ступенчатой активации неоангиогенеза не только в ткани меланомы B_{16}/F_{10} в процессе роста и развития, но и в регионе, ее окружающем, что свидетельствует о системном характере экспериментального злокачественного процесса.

Потенциальную роль IGF-1 в развитии меланомы подчеркивают современные исследования [7]. Известно, что клетки меланомы способны к экспрессии IGF-1. Показано пролиферативное воздействие на меланому этого фактора роста. Такой эффект может быть дополнительно увеличен путем синергизма с действием FGF и TGF- β . Эти два медиатора, как известно, индуцируют IGF-1 [8]. Наряду с печенью и другие ткани способны продуцировать IGF-1, в отличие от IGF-2, который считается более активной формой во время внутриутробного развития и роль которого в канцерогенезе менее изучена.

Сложна и противоречива роль TGF- β 1 в процессе канцерогенеза, потому что отражает диаметрально противоположные процессы – супрессию и промоцию опухолевого роста [9]. Считается, что по мере развития опухоли TGF- β 1 участвует в опухолевой прогрессии, способствуя конверсии ранних эпителиальных опухолей в инвазивные, метастазирующие. TGF- β 1 участвует и в процессах эпителиально-мезенхимального перехода, запуска ангиогенеза, формирования иммуносупрессии, что также реализует его проонкогенную активность. С другой стороны, TGF- β 1 обладает способностью ингибировать пролиферацию эпителиальных клеток, а также индуцировать апоптоз и угнетать активность фермента теломеразы, что лежит в основе механизма супрессии опухолей [10]. Имеются исследования, непосредственно относящиеся к роли TGF- β 1 в меланоме кожи. Так, L. Humbert et al. [11] показали, что трансформирующий фактор действует как мощный опухолевый супрессор в человеческой меланоме, ингибируя клеточный рост и предотвращая клеточную миграцию и инвазию. Однако в другой работе было показано, что TGF- β 1 является важным медиатором опухолевой прогрессии [12].

Уровень экспрессии в опухоли эпидермального фактора роста (EGF) и его рецептора (EGFR) является одним из перспективных диагностических и прогностических маркеров при злокачественных новообразованиях, в частности, при меланоме. Доказано, что EGF, связываясь со своими рецепторами, способствует развитию клеточной проли-

ферации опухолевых клеток по паракринному и аутокринному механизмам их выживания [13].

Учитывая имеющиеся опубликованные исследования, не возникает сомнений в патогенетической значимости изученных факторов роста для развития экспериментальной меланомы. Однако нельзя не обратить внимание на тот факт, что ХБ резко усиливает экспрессию ростовых факторов не только в опухоли в процессе роста меланомы, но и в коже интактных животных. Вместе с тем практически нет данных об участии этих факторов в патогенезе хронической боли, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Возможно, ответ надо искать в общих механизмах их физиологического и патологического действия.

Прежде всего обращала на себя внимание экспрессия инсулиноподобных факторов роста. Известно о существовании сигнального пути, в который входят инсулиноподобные факторы роста IGF-1, IGF-2 и рецептор I типа. Тканевая регуляция работы этой сигнальной системы осуществляется 6 белками, связывающими инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs). У грызунов экспрессия гена IGF-II в пренатальном состоянии происходит практически повсеместно, однако после рождения ее уровень резко снижается, и у взрослых животных постоянными местами синтеза остаются только хориоидное сплетение, а также мягкая и паутинная оболочки мозга. В то же время у мышей экспрессия IGF-1 в пренатальном состоянии сохраняется на достаточно низком уровне и возрастает в период полового созревания, основным местом выработки IGF-1 у зрелых животных является печень. Вместе с тем IGF-1 продуцируется также во многих других органах взрослых животных, включая почки, легкие и костную ткань, где этот гормон оказывает эндокринное, паракринное и аутокринное воздействие. Такой противоположный характер экспрессии IGF-1 и IGF-2 у крыс и мышей первоначально привел к возникновению предположения о том, что IGF-2 является эмбриональным ростовым фактором, а IGF-1 – ростовым фактором взрослого организма. IGF-1 и IGF-2 являются мощными митогенными факторами для клеток многих злокачественных опухолей, оказывают антиапоптотический эффект. Показана возможность продукции их злокачественными опухолями. Избыточная продукция инсулиноподобных факторов может приводить к избыточной пролиферации клеток, их пониженной чувствительности к проапоптотическим стимулам, повышенной клеточной подвижности. В опухолевых клетках это может привести к повышенной инвазии в нормальные ткани и отдаленному метастазированию, что имело место в настоящем исследовании.

EFFECT OF CHRONIC PAIN
ON DYNAMICS OF SOME
GROWTH FACTORS IN INTACT
AND PATHOLOGICALLY CHANGED
SKIN OF FEMALE MICE WITH
B₁₆ MELANOMA

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

Rostov Research Institute of Oncology,
Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Every second cancer patient has chronic pain (CP). **Objective:** studying the effect of CP on the dynamics of some growth factors in tumor (T), its perifocal zone (PZ) and in the skin. **Methods.** The study included 64 female mice. B₁₆/F₁₀ melanoma was transplanted to animals of the main group under the back skin 2 weeks after the sciatic nerve ligation. Levels of EGF, EGFR, IGF1, IGF2, FGF21 and TGF-β1 were measured by ELISA. **Results.** CP increased levels of IGF1 (by 24 times), IGF2 and EGF (by 3 times) in the skin. Levels of all growth factors: IGF1 (by 10 times), IGF2 (by 8 times), FGF21 (by 4 times), TGF-β1 and EGFR (by 2 times), EGF (by 1.4 times), increased in the melanoma PZ 1 week after the transplantation, while tumor tissues showed increased levels of EGF and EGFR (as in PZ), and IGF1 (by 1.4 times). Such changes mostly maintained up to the end of the study. **Conclusion.** Due to the change in the metabolic profile of an organism, CP induces accumulation of growth factors, especially in the PZ of a melanoma, increasing its malignancy and causing early metastases.

Keywords:
melanoma, chronic pain, EGF, IGF1,
IGF2, FGF21, TGF-β1, mice.

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

TGF-β1 представляет собой противовоспалительный цитокин, который обладает плейотропным действием на клеточные функции, такие как пролиферация, дифференцировка и восстановление тканей. Провоспалительные цитокины стимулируют синтез и высвобождение TGF-β1 из макрофагов периферии и глиальных клеток центральной нервной системы, что в свою очередь может блокировать пролиферацию иммунных клеток, индукцию свободных радикалов и дополнительное провоспалительное высвобождение цитокинов. Защитную роль TGFβ-1 в развитии и поддержании хронической боли продемонстрировал эксперимент, в котором обнаружили, что введение TGF-β до или после повреждения периферического нерва нормализовало болевое поведение у крыс [14]. Кроме того, введение TGF-β1 подавляло активацию микроглии и астроцитов, минимизировало повреждение нейронов, уменьшая экспрессию MCP-1 и уменьшая экспрессию местных провоспалительных цитокинов. Передача TGF-β1 опосредуется активацией семейства белков Smad, которые транслоцируются в ядро для регуляции экспрессии генов-мишеней, включая MCP-1 и IL-8 [14, 15]. В то время как чистый эффект передачи сигналов TGF-β1 заключается в регулировании разрешения воспаления, специфические эффекты передачи сигналов TGF-β1/Smad на экспрессию гена различаются в зависимости от таких факторов, как тип клетки, состояние дифференцировки и локальная среда цитокинов. Таким образом, ингибированная активность TGF-β1 может представлять общий маркер нарушений регуляторных событий гена Smad как при локализованной, так и широко распространенной боли.

Помимо известных, определённых на ноцицепторах NGF и GDNF факторов, есть еще одно семейство факторов роста для защиты тканей и заживления ран – EGF-семейство [16]. Эти вещества секретируются тромбоцитами, макрофагами и фибробластами после повреждения ткани, чтобы не только инициировать пролиферацию и регенерацию эпителия, но и снизить болевую чувствительность. EGF и его рецептор являются новыми потенциальными обезболивающими модуляторами, причём, анальгезирующие эффекты EGF отличаются от NGF и GDNF, например, быстротой их развития у большинства пациентов [17, 18]. Одним из возможных механизмов быстрого терапевтического эффекта EGFR-I является прерывание связи между компонентами триады невропатической боли путем ингибирования MAPK-сигнализации [19], другим механизмом – влияние на Na⁺-каналы [20].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о существенном влиянии хронической боли на рост уровня инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 типов, а также свободной формы EGF в интактной коже, что является одним из защитных механизмов, направленных, с одной стороны, на ограничение боли (EGF), с другой – на стимуляцию пролиферативной активности в поврежденных тканях с целью их скорейшей регенерации. Меланома, автономно продуцирующая эти факторы для своего роста и развития, помещённая в благоприятную для себя среду, становится более агрессивной: раньше «выходит» и метастазирует. При этом именно паратуморальная зона определяет её злокачественный потенциал в отличие от обычно растущей меланомы, где опухоль и её паратуморальная зона практически равнозначны. Наиболее важными факторами в патогенезе меланомы, растущей на фоне боли, являются инсулиноподобные факторы, основным индуктором которых выступает TGF-β1, в отличие от меланомы, растущей без боли, меньший рост инсулиноподобных факторов которой индуцирует FGF-21. TGF-β1 на 1 нед злокачественного развития и сам увеличивает инвазивность меланомы и способность к её

раннему метастазированию за счёт стимуляции эпителиально-мезенхимального перехода, запуска ангиогенеза, формирования иммунносупрессии, в то время как со 2 нед TGF- β 1 – фактор, ограничивающий рост опухоли. Отличительной особенностью меланомы, растущей на фоне боли, является увеличение рецептора EGF и в опухолевом узле, и в паратуморальной зоне, в то время как сам фактор, скорее всего, поступает в меланому из кожи и лишь на 3 нед злокачественного развития паратуморальная зона меланомы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; 9: 54–58.
2. Leppert W., Zajackowska R., Wordliczek J. et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J. Physiology and Pharmacology*. 2016; 67(6): 787–799.
3. Merskey H.R., Bogduk N., Ed. International Pain Association, Part III, Pain Conditions, current list with definitions and Usage Notes, Q: Classification of chronic pain, Seattle: IASP Press, 2014.
4. Feldman P., Khanna Rajesh Challenging the catechism of therapeutics for chronic neuropathic pain: targeting CaV2.2 interactions with CRMP2 peptides. *Neurosci Lett*. 2013, 557, 27–36.
5. Кассиль Г.Н. Наука о боли (Академия Наук СССР. Серия «Проблемы науки и технического прогресса»). 2-е дополн. издание. М.: Изд-во «Наука». 1975; 400.
6. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН. 2012; (2): 23–33.
7. Lee J.T., Brafford P., Herlyn M. solving the mystery of the IGF-1 signaling in melanoma. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1358–1360. [PubMed]
8. Pollack M. Insulin and insulin-like growth factor-like signaling in neoplasia. *Nature Rev Cancer*. 2008; 8: 915–928. [PubMed]
9. Santos Bernardes S., de Souza-Neto F.P, Pascual Melo G. et al. Correlation of TGF- β 1 and oxidative stress in the blood of melanoma patients: a key to understanding melanoma progression? *Tumour Biol*. 2016 August; 37 (8): 10753–61. DOI: 10.1007 / s13277-016-4967-4. Epub 2016 Feb. 12.
10. Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Стахеева М.Н. и др. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 в патогенезе рака молочной железы. *Сиб. онкол. журн*. 2010; 6(42): 63–70.
11. Humbert L., Ghoslan M., Canaff L. et al. Leukemia inhibitory factor (LIF) and p21 mediates tumor TGF – beta-suppressing effects in the skin of human melanoma. *BMC Cancer* 2015 March 29; 15: 200. DOI: 10.1186 / s12885-015-1177-1.
12. Tan M.R., Wang Y.X., Guo S. et al. Prognostic value of plasma and at levels of transforming growth factor beta 1, -2 and -3 in cutaneous melanoma. *Mol Med Rep* 2015 June; 11 (6): 4508–12. DOI: 10.3892 / mmr.2015.3250. Epub 2015 Jan. 26
13. Duffy M.J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *J. Cancer Treatment Reviews*. 2011: 151–159.
14. Dennler S., Goumans M.J., ten Dake P. Transforming growth factor beta signal transduction. *J Biol Leukoc*. 2002; 71 (5): 731–740. [PubMed]
15. Gupt J., Robbins J., Jilling T., Set P. TGF-beta-dependent inducing interleukin-11 and interleukin-8 includes the Smad and p38 MAPK pathway in the breast tumor model with a variety of bone metastasis potential. *Cancer Biol. Ther*. 2011; 11 (3): 311–316. [PubMed]
16. Dogan S., Demirer S., Kepenekci I. et al. The epidermal growth factor, including wound closure, improves wound healing not associated with diabetes, and in diabetic rats. *Int Healing J*. 2009; 6: 107–115. DOI: 10.1111 / j.1742-481X.2009.00584.x. [PubMed]
17. Andres C., Meyer S., Oleininka A.D. et al. Quantitative Automated Microscopy (Quam) clarifies the growth factor of specific pain sensitization signaling. *Mol pain*. 2010; 6: 98. Published on the website 2010 Dec 27. DOI: 10.1186 / 1744-8069-6-98PMCID: PMC3023724.
18. Kersten C. Mg Cameron B., Laird C. Mjål and Epidermal growth factor receptor - inhibition (EGFR-I), in the treatment of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2015; 115 (5): 761–767. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aev326>.
19. Scholz J., Woolf C.J. Neuropathic triad pain: neurons, cell immune system and glia, *Nat Neurosci*. 2007; 10: 1361–1368.
20. Campbell T.M. Chief M.J., Fitzgerald E.M. Functional expression of the voltage of the closed Na (+) - NaV1.7 channel is necessary for EGF-mediated intrusion into cancer cells of the human non-small cell lung, *J Cell Sci*. 2013; 126 (21 Pt): 4939–4949.

Р.И. Юрин,
Е.В. Левченко,
В.А. Глущенко,
А.Е. Михнин,
С.М. Ергнян,
Л.В. Горохов,
Н.Е. Левченко,
Н.В. Хандогин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контакты:
Юрин Роман Иванович;
zlois33@yandex.ru

В настоящем исследовании произведен анализ результата анкетирования и опроса 130 больных, которым было проведено хирургическое лечение в объеме лобэктомии по поводу рака легкого с использованием видеоторакоскопического и классического доступа в торакальном отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ с 2015 по 2017 гг. Выполнена сравнительная оценка интенсивности боли и качества жизни в послеоперационном периоде, демонстрирующая наличие достоверного снижения интенсивности боли, а также более высокое качество жизни и функционирования, уменьшение патологических симптомов в группе с полностью видеоторакоскопическим доступом в сравнении с классическим доступом при использовании различных шкал и опросников (ВАШ, визуальная мимическая шкала, вербальная рейтинговая шкала, опросник Мак-Гилла, SF-36, EORTC QLQ-C30 и модуля для рака легкого QLQ-LC13).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БОЛИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ И МАЛОИНВАЗИВНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ЛЕГКОГО

Ключевые слова:

боль, болевой синдром, шкала оценки боли, качество жизни, торакотомия, видеоторакоскопия, лобэктомия, рак легкого.

Введение

Боль и вызываемый ею болевой синдром остаются серьезными проблемами клинической медицины и её хирургического раздела. Международная ассоциация по изучению боли определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей. Боль – понятие многокомпонентное, включает в себя: перцептуально-дискриминативный компонент; эмоционально-аффективный компонент, формирующий неприятное психоэмоциональное переживание [2]; двигательный компонент, направленный на устранение действия повреждающего фактора; вегетативный компонент, отражающий рефлекторные изменения работы внутренних органов и тонуса симпатoadреналовой системы, и когнитивный компонент, обуславливающий субъективное отношение к испытываемой в данный момент боли на основе предшествующего опыта [4].

Болевой синдром (БС) – сложное явление, при котором чувство, называемое болью, считается лишь одним из его компонентов. БС представляет собой генерализованную реакцию всего организма и характеризуется активацией метаболических процессов, напряжением эндокринной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем до стрессового уровня. Формирование болевого импульса осуществляется непосредственно в зоне тканевого повреждения, т.е. на тканевом и клеточном уровнях. Комплекс нейрофизиологических процессов в организме, реализующих возникновение БС, называется ноцицепцией, включающей трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию [1].

Лечение послеоперационного БС является важнейшим компонентом комплексной терапии у хирургических больных, перенесших различные по объему и травматичности оперативные вмешательства. Это особенно актуально по отношению к операциям, выполненным по онкологиче-

ским принципам и характеризующимся наибольшей обширностью и травматичностью.

В зависимости от длительности болевого ощущения выделяют острую и хроническую боль. В торакальной онкологии с хронической болью связано понятие постторакалотомического болевого синдрома – осложнения, возникающего у большинства пациентов, перенесших торакалотомию (до 80%). Появлению хронического постторакалотомического синдрома способствуют повреждение во время операции межреберных мышц, нервов, травма ребер, применение неоптимальных способов сопоставления ребер, наличие дренажей в плевральной полости, вывихи реберно-позвоночных суставов и др. [20].

К настоящему времени представлены четкие доказательства, подтверждающие, что повреждение межреберных нервов во время торакалтомии приводит к формированию хронической боли. Одной из основных причин травмы межреберных нервов является использование металлического реберного ретрактора. По мнению авторов, использование реберного ретрактора может провоцировать два вида повреждения нервов: ишемическое – вследствие непосредственного сдавливания, и травматическое – в результате натяжения. Показано, что интенсивность болевого синдрома через месяц после торакалтомии коррелировала со степенью повреждения межреберных нервов [6, 11, 17, 22].

По данным клинических рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по лечению болевого синдрома у онкологических больных, наилучшая оценка выраженности БС достигается расспросом больного и может быть дополнена визуальной аналоговой шкалой (ВАШ), номерными или вербальными оценочными шкалами [23, 25, 27].

Критериями эффективности лечения онкологических больных являются внутригоспитальная летальность, общая и безрецидивная выживаемость и др. Однако изучение качества жизни (КЖ) больного до и в процессе терапии позволяет получить ценную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию.

Качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [3].

Для того чтобы ограничить понятие КЖ до аспектов функционирования, непосредственно связанных с заболеванием и лечением, существует термин качества жизни, связанного со здоровьем (Health-Related Quality of Life, HRQL), – концепция, включающая

широкий спектр физических и психологических характеристик и ограничений, которые описывают возможность индивида выполнять различные функции и получать от этого удовлетворение [29].

КЖ в этом контексте – многомерное понятие, которое включает в себя аспекты психологического, социального и физического благополучия и отражает субъективную оценку пациентом своего благополучия, а также взгляд специалиста здравоохранения [28].

Данные о КЖ наряду с традиционным врачебным заключением позволяют составить полную клиническую картину болезни. На конференции Национального Института Рака США (NCI) и Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) в 1990 г. было заявлено, что КЖ – второй по значимости критерий оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный «опухолевый ответ».

По данным литературы, оценка КЖ может использоваться как критерий эффективности лечения, для прогноза заболевания, его значения могут служить для оптимального выбора терапии и ее коррекции. Среди способов оценки КЖ распространение получили опросники, самостоятельно заполняемые больными.

Такие опросники создаются в соответствии с четко определенными критериями и перед применением в клинической работе проходят проверку по своим психометрическим свойствам: валидность, надежность, чувствительность.

Во многих работах по изучению исследования КЖ использовался опросник SF-36, его варианты (SF-20, SF-12), а также EuroQoL (EuroQ5D) [5, 7, 8].

Применение новых высокотехнологичных методов лечения позволяет улучшить качество жизни онкологических больных.

Цели исследования – количественно оценить интенсивность боли и качество жизни в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших расширенную лобэктомию по поводу немелкоклеточного рака легкого, а также сравнить полученные данные в зависимости от использовавшегося доступа.

Материалы и методы

Проводилась субъективная оценка боли в послеоперационном периоде с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), визуальной мимической шкалы Вонга-Бэкера (лицевая шкала боли), вербальной рейтинговой шкалы, Мак-Гилловского болевого опросника. Также проводилась оценка

Оценка боли после резекций при раке легких

качества жизни с применением опросников SF-36, QLQ-C30, модуля QLQ-LC13. Были анкетированы пациенты, перенесшие расширенную лобэктомию по поводу мелкоклеточного рака легкого I-II стадии (TNM 7): 57 мужчин и 73 женщины, средний возраст составлял 54 года. 30 пациентов перенесли операции с использованием торакотомического доступа, 31 – видеоассистированного и 69 – полностью видеоторакоскопического. Физический статус больных в подавляющем большинстве соответствовал III классу ASA. Оценка боли производилась на 1–2 сут послеоперационного периода, на 4–5 сут и в день выписки. Оценка качества жизни производилась в день госпитализации (боли не отмечено) и в день выписки. Необходимо отметить, что всем пациентам применялись идентичные компоненты анестезиологического пособия с учетом индивидуальных особенностей. Аналгезия в послеоперационном периоде включала НПВС, парацетамол, а также промедол в первые сутки в условиях ОРИТ, трамадол в первые сутки после перевода в отделение из ОРИТ. Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием критерия Манна–Уитни–Уилкоксона при помощи программы StatSoft, Inc. 2011. STATISTICA, version 10.

Результаты исследования

Среди многочисленных шкал в большинстве случаев клиницисты отдадут предпочтение визуальным шкалам, как самым простым и наглядным из существующих для оценки интенсивности боли в послеоперационном периоде (табл. 1-3) [9, 16, 19].

Разница при оценке интенсивности боли по ВАШ на 1–2 сут в торакотомической группе и полностью видеоторакоскопической статистически достоверна ($U=394,00$; $p<0,05$).

Разница между оценкой интенсивности боли в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=283,50$; $p<0,05$.

Разница между оценкой интенсивности боли в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=816,50$; $p<0,05$.

Шкала Вонга–Бэкера применяется для оценки боли у детей и пациентов с затруднением вербальной коммуникации. Она включает картинки с изображением лиц: улыбающегося лица – отсутствие боли (0 баллов из 5 возможных), искаженного гримасой плачущего лица – максимальная интенсивность боли (5 баллов). Считается, что эта шкала также имеет тесную взаимосвязь с показателями ВАШ [13, 18].

Разница при оценке интенсивности боли по визуальной мимической шкале на 1–2 сут в торакто-

мической группе и полностью видеоторакоскопической статистически достоверна ($U=686,50$; $p<0,05$).

Разница между оценкой интенсивности боли в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=356,50$; $p>0,05$.

Разница между оценкой интенсивности боли в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=978,00$; $p>0,05$.

Вербальная рейтинговая шкала (Verbal Rating Scale) позволяет оценить интенсивность боли путем качественной словесной оценки. Интенсивность

ТАБЛИЦА 1
СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ПО ВАШ.

Доступ	1–2 сут	3–4 сут	День выписки
ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	4,9	4	1,6
ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЙ	4	2,7	1,6
ПОЛНОСТЬЮ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИЙ	3,21	2,3	1,2

ТАБЛИЦА 2
СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ПО ВИЗУАЛЬНОЙ
МИМИЧЕСКОЙ ШКАЛЕ ВОНГА–БЭКЕРА.

Доступ	1–2 сут	3–4 сут	День выписки
ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	2,7	2,4	1,7
ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЙ	2,3	1,9	1,7
ПОЛНОСТЬЮ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИЙ	2,2	1,8	1,2

ТАБЛИЦА 3
СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ВЕРБАЛЬНОЙ РЕЙТИНГОВОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ БОЛИ.

Доступ	1–2 сут	3–4 сут	День выписки
ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	2,0	1,8	1,5
ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЙ	1,6	1,4	1,2
ПОЛНОСТЬЮ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИЙ	1,4	1,3	0,5

боли описывается определенными терминами в диапазоне от 0 (нет боли) до 4 или 5 (самая сильная боль). Из предложенных вербальных характеристик пациенты выбирают ту, которая наиболее адекватно отражает испытываемые ими ощущения [26].

Разница при оценке интенсивности боли по вербальной рейтинговой шкале на 1–2 сут в торакотомической и полностью видеоторакоскопической группе статистически достоверна ($U=678,00$; $p<0,05$).

Разница между оценкой интенсивности боли в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=402,50$; $p>0,05$.

Разница между оценкой в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=890,00$; $p>0,05$.

Мак-Гилловский болевой опросник (табл. 4) предполагает, что боль определяется многими факторами. Лист опросника составлен из 78 дескрипторов боли, распределённых по 20 подклассам, которые отражают три главных аспекта (сенсорный, эмоциональный и оценочный) и один смешанный фактор. Каждый подкласс содержит от 2 до 5 дескрипторов, описывающих уровень интенсивности боли в данном подклассе. Вычисляются два основных показателя: 1-й – ранговый индекс боли (сумма порядковых номеров, сверху вниз выбранных слов в классах или их среднеарифметическая величина) и 2-й – число выбранных слов. Итоговое значение рангового индекса боли (Pain Rating Index) рассчитывается на ос-

нове суммирования всех выбранных дескрипторов из всех 20 подклассов. Таким образом, опросник дает семь оценок испытываемой боли. Результаты опроса могут служить для оценки не только боли, но и психоэмоционального состояния пациента. Полученные данные не являются параметрическими величинами, но доступны для статистической обработки [24]. Нами был использован ранговый индекс боли.

Разница при оценке интенсивности боли при помощи Мак-Гилловского болевого опросника в торакотомической группе и полностью видеоторакоскопической статистически достоверна ($U=589,50$; $p<0,05$).

Разница между оценкой интенсивности боли в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=322,00$; $p>0,05$.

ТАБЛИЦА 4
СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАК-ГИЛЛОВСКОГО БОЛЕВОГО ОПРОСНИКА.

Доступ	1–2 сут	3–4 сут	День выписки
ТОРАКОТОМИЯ	16,5	11,2	5,2
ВИДЕОАССИСТРОВАННАЯ	16	10,1	5
ВТС	13,3	7,2	3,8

ТАБЛИЦА 5
СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ КЖ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКА SF-36.

ШКАЛА\ПОКАЗАТЕЛЬ	ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	ВИДЕОАССИСТРОВАННАЯ	ВТС
PF – ФИЗИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ	51,17	62,92	53,53
RP – РОЛЕВОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ФИЗИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ	40,25	37,50	51,47
BP – ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ	44,33	54,17	72,88
GH – ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ	57,40	63,42	58,29
VT – ЖИЗНЕННАЯ АКТИВНОСТЬ	58,75	61,25	59,12
SF – СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ	58,14	68,71	71,32
RE – РОЛЕВОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ	49,97	44,45	57,18
MN – ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ	53,67	57,00	58,06
ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ			
PH – ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ	38,63	41,88	44,09
MN – ПСИХИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ	46,71	43,30	50,49

Оценка боли после резекций при раке легких

Разница между оценкой в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=860,50$; $p>0,05$.

SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни и отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья (табл. 5). 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал и 2 общих показателя. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два общих показателя: душевное и физическое благополучие [30].

Разница при оценке КЖ при помощи опросника SF-36 в торакотомической группе и полностью видеоторакоскопической оказалась статистически достоверна ($U=8742,50$; $p<0,05$).

Разница при оценке КЖ при помощи опросника SF-36 в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=6757,00$; $p>0,05$.

Разница при оценке КЖ при помощи опросника SF-36 в видеоассистированной и полностью виде-

оторакоскопической группе составила $U=9368,00$; $p>0,05$.

Наиболее часто в онкологии используется опросник EORTC QLQ-C30, разработанный Европейской организацией исследования и лечения рака, который представляет собой интегрированную систему для оценки качества жизни у широкого спектра больных, страдающих онкологическими заболеваниями и участвующих в клинических исследованиях (табл. 6). Может дополняться специфическими анкетами или дополнениями. Опросник EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал.

Все шкалы измеряются в диапазоне от 0 до 100. Высокая оценка шкалы соответствует более высокому уровню ответа: высокий балл по функциональным шкалам представляет высокий и здоровый уровень функционирования, высокий балл для общего состояния здоровья представляет собой высокий уровень КЖ. Высокий балл для шкалы симптомов представляет собой высокий уровень симптоматики, т.е. более высокий балл свидетельствует о более высоком («лучшем») уровне функционирования или более высоком («худшем») уровне симптомов [10, 14, 15, 21].

ТАБЛИЦА 6

СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ КЖ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКА EORTC QLQ-C30.

ШКАЛА\ПОКАЗАТЕЛЬ	ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ	ВТС
ОБЩЕЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ	51,4	61,3	66,1
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ШКАЛЫ			
ФИЗИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ	69,2	79,1	78,5
РОЛЕВАЯ ФУНКЦИЯ	58,3	69,1	70,8
ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ	79,8	81,0	80,4
КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ	82,1	84,5	86,8
СОЦИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ	75	77,4	82,7
СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ			
СЛАБОСТЬ	44,1	38,1	36,4
ТОШНОТА, РВОТА	4,8	4,8	4,9
БОЛЬ	37,8	24,4	20,7
ОДЫШКА	35,7	25,4	25,3
НАРУШЕНИЕ СНА	31	28,6	28,6
АНОРЕКСИЯ	16,7	14,3	16,7
КОНСТИПАЦИЯ	21,4	19,1	20,2
ДИАРЕЯ	2,6	2,6	2,4
ФИНАНСОВЫЕ ТРУДНОСТИ	26,2	19,1	20,2

Разница при оценке КЖ при помощи опросника EORTC QLQ-C30 в торакотомической и полностью видеоторакоскопической группе статистически достоверна ($U=98,50$; $p<0,05$).

Разница при оценке КЖ при помощи опросника EORTC QLQ-C30 в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=58,50$; $p>0,05$.

Разница при оценке КЖ при помощи опросника EORTC QLQ-C30 в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=162,50$; $p>0,05$.

Разница при оценке функциональных шкал опросника EORTC QLQ-C30 в торакотомической и полностью видеоторакоскопической группе статистически достоверна ($U=3759,00$; $p<0,05$).

Разница при оценке функциональных шкал опросника EORTC QLQ-C30 в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=2022,00$; $p>0,05$ ($p<0,1$).

Разница при оценке функциональных шкал опросника EORTC QLQ-C30 в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=4571,00$; $p>0,05$.

Разница при оценке симптоматических шкал опросника EORTC QLQ-C30 в торакотомической и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=16678,00$; $p>0,05$.

Разница при оценке симптоматических шкал опросника EORTC QLQ-C30 в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=8136,50$; $p>0,05$.

ТАБЛИЦА 7

СРЕДНИЙ БАЛЛ В ГРУППАХ ПРИ ОЦЕНКЕ КЖ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОДУЛЯ ОПРОСНИКА EORTC QLQ-C30 ДЛЯ РАКА ЛЕГКОГО QLQ-LC13.

ШКАЛА\СИМПТОМ	ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ	ВТС
Одышка	35,2	25,5	25,6
КАШЕЛЬ	44,4	39,2	35,9
КРОВОХАРКАНЬЕ	11,1	10,4	9,3
Боль в груди	37,5	23,5	19,2
Боль в руке или плече	20,0	19,2	16,2

ТАБЛИЦА 8

СРАВНЕНИЕ БОЛЕВЫХ ШКАЛ И ОПРОСНИКОВ ПО НАЛИЧИЮ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОЙ РАЗНИЦЫ ($p<0,05$) МЕЖДУ ГРУППАМИ.

ШКАЛА\СИМПТОМ	ВАШ	ВИЗУАЛЬНАЯ МИМИЧЕСКАЯ ШКАЛА	ВЕРБАЛЬНАЯ РЕЙТИНГОВАЯ ШКАЛА	ОПРОСНИК МАК-ГИЛЛА
Торакотомия\ВТС	+	-	-	-
ВТС\полностью ВТС	+	-	-	-
Полностью ВТС\торакотомия	+	+	+	+

ТАБЛИЦА 9

СРАВНЕНИЕ ОПРОСНИКОВ КЖ ПО НАЛИЧИЮ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОЙ РАЗНИЦЫ ($p<0,05$) МЕЖДУ ГРУППАМИ.

ШКАЛА\СИМПТОМ	ОТКРЫТАЯ ТОРАКОТОМИЯ	ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ	ВТС
	SF-36	QLQ-C30	QLQ-LC13
Торакотомия\ВТС	-	-	-
ВТС\полностью ВТС	-	-	-
Полностью ВТС\торакотомия	+	+	+

COMPARATIVE ASSESSMENT
OF PAIN AND QUALITY OF LIFE
AFTER OPEN AND MINIMALLY
INVASIVE RESECTIONS
FOR LUNG CANCER

R.I. Yurin,
E.V. Levchenko,
V.A. Glushchenko,
A.E. Mikhnin,
S.M. Ergnyan,
L.V. Gorokhov,
N.E. Levchenko,
N.V. Khandogin

«Research Institute of Oncology
named after NN Petrov» the Ministry
of Health of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia

Analyzes of polls of 130 patients
who underwent surgical treatment
in the volume of lobectomy
for the treatment of the lung cancer
with the use of videothoracoscopic
and classical approach in the thoracic
department of Research Institute
of Oncology named after NN Petrov
from 2015 to 2017. A comparative
assessment of pain and quality
of life in the postoperative period
was performed demonstrating
the presence of a reliable decrease
in intensity of pain, as well as a higher
quality of life and functioning, a loss
of pathological symptoms in the group
with a minimalinvasive approach using
different scales and questionnaires
(visual analogue scale, faces pain
rating scale, verbal rating scale,
McGill Pain Questionnaire, SF-36,
EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13).

Keywords:
pain, pain syndrome, pain scale,
quality of life, thoracotomy,
videothoracoscopy, lobectomy,
lung cancer.

Contact:
Yurin R.I.;
zlois33@yandex.ru

Разница при оценке симптоматических шкал опросника EORTC QLQ-C30 в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=15208,50$; $p>0,05$.

Разница при оценке интенсивности боли при помощи EORTC QLQ-C30 в торакотомической группе и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=120,50$; $p<0,05$.

Модуль QLQ-LC13 предназначен для использования среди пациентов, получающих лечение химиотерапией и/или лучевой терапией (табл. 7). QLQ-LC13 включает вопросы оценки симптомов, связанных непосредственно с проявлениями рака легких (кашель, кровохарканье, одышка и местная боль) и побочными эффектами, связанными с лечением и обезболиванием. Мы использовали отдельные универсальные параметры опросника для сравнения в группах с разным доступом у пациентов после хирургического лечения [12].

Разница при оценке КЖ с использованием некоторых показателей модуля опросника EORTC QLQ-C30 для рака легкого QLQ-LC13 в торакотомической группе и полностью видеоторакоскопической статистически достоверна ($U=4243,00$; $p<0,05$).

Разница между оценкой КЖ в торакотомической и видеоассистированной группе составила $U=2760,00$; $p>0,05$.

Разница между оценкой КЖ в видеоассистированной и полностью видеоторакоскопической группе составила $U=5321,00$; $p>0,05$.

Следует отметить, что удовлетворенность пациентов обезболиванием в послеоперационном периоде во всех группах составляла более 93%.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствует о наличии достоверного снижения интенсивности боли в послеоперационном периоде в группе пациентов с полностью видеоторакоскопическим доступом в сравнении с классическим доступом при применении всех использованных шкал. Также выявлено более высокое качество жизни и функционирования, отмечено уменьшение патологических симптомов в группе с полностью видеоторакоскопическим доступом в сравнении с классическим доступом при использовании опросников SF-36 и EORTC QLQ-C30 и модуля для рака легкого QLQ-LC13.

Можно сделать следующие выводы: 1) применение видеоторакоскопического доступа при выполнении лобэктомии может достоверно уменьшать интенсивность боли в послеоперационном периоде; 2) применение видеоторакоскопического доступа при выполнении лобэктомии может достоверно улучшать качество жизни пациентов в послеоперационном периоде; 3) установлено, что ВАШ – наиболее чувствительная шкала для оценки боли в послеоперационном периоде, достоверно отражающая различия между группами; 4) учитывая полученные при статистической обработке результаты, требуется проведение исследования на большой выборке с учетом индивидуальных психофизиологических и демографических характеристик пациентов, потенциально оказывающих влияние на качество исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Климиашвили А.Д., Веденина И.В. Болевой синдром и его лечение в хирургической клинике. РМЖ. 2013; 15: 821.
2. Логвиненко В.В., Шень Н.П., Ляшенко А.Н. и др. О связи психотипа личности, послеоперационной боли и качества течения ближайшего послеоперационного периода в травматологии и ортопедии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013; 2: 23–27.
3. Новик А.А. Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа-групп, 2007. 314 с.
4. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Современные представления о физиологической и патологической боли. Патогенез. 2015; 13(1): 4–17.
5. Сахапова Г.Ф., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Оценка стоматологического статуса и качества жизни пациентов с множественной миеломой в зависимости от длительности основного заболевания. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 5: 59–61.
6. Тимербаев В.Х., Лесник В.Ю., Генев П.Г. Хронический болевой синдром после операций на грудной клетке. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; 7(1): 14–20.
7. Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Суркова Е.В. и др. Качество жизни при сахарном диабете: определение понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования. Сахарный диабет. 2011; 3: 70–75.
8. Штевнина Ю.И., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Технология автоматизированной оценки качества жизни больных онкологического профиля в ходе стационарного лечения. Врач и информационные технологии. 2011; 1: 65–73.
9. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85(5): 365–376.
10. Aitken R.C. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1969; 62: 989–993.
11. Benedetti F., Vighetti S., Ricco C. et al. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998; 115 (4): 841–847.
12. Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S. et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life // Eur J Cancer. 1994; 30A(5): 635–542.
13. Bieri D., Reeve R.A., Champion G.D. et al. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain. 1990; 41(2): 139–150.
14. Fayers P., Aaronson N.K., Bjordal K. et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (Third edition) Brussels: EORTC Quality of Life Group, 2001; 86.
15. Fayers P.M. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer. 2001; 37 (11): 1331–1334.
16. Frank A.J., Moll J.M., Hort J.F. A comparison of three ways of measuring pain. Rheumatol Rehabil. 1982; 21(4): 211–217.
17. Guastella V., Mick G., Soriano C. et al. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: Incidence, clinical description and diagnosis. Pain. 2011; 152(1): 74–81.
18. Hicks C.L., von Baeyer C.L., Spafford P.A. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain. 2001; 93(2): 173–183.
19. Huskisson E.C. Measurement of pain. Lancet. 1974; 304: 1127–1131.
20. Kampe S., Geismann B., Weinreich G. et al. The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy – A Prospective Cohort Study. Pain Med. 2016; 0: 1–6. doi: 10.1093/pm/pnw230.
21. King M.T. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 /Quality of Life Research, 1996; 5: 555–567.
22. Landreneau R., Mack M., Hazelrigg S. et al. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994; 107(4): 1079–1085.
23. Maguire M., Latter J., Mahajan R. Et al. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006; 29(6): 873–879.
24. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975; 1(3): 277–299.
25. Miyazaki T., Sakai T., Tsuchiya T. et al. Assessment and follow-up of intercostal nerve damage after video-assisted thoracic surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011; 39 (6): 1033–1039.
26. Ohnhaus E.E., Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the

Оценка боли после резекций при раке легких

verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain*. 1975; 1(4): 379–384.

27. Rogers M., Henderson L., Mahajan R. et. al. Preliminary the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury thoracotomy. *Eur. J. Cardiothorac Surg*. 2002; 21(2): 298–301.

28. Snoek F.J. Quality of Life: A Closer Look at Measuring

Patients' Well-Being. *Diabetes Spectrum*. 2000; 13: 24–28.

29. Walker S.R., Rosser R.M. Quality of Life: Assessment and Application. CMR Workshop, Lancaster, England: MTP Press Ltd. 1987.

30. Ware J.E., Kosinski M. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1, Second edition. Lincoln, RI: QualityMetric, 2001; 237.

Ю.Л. Васильев¹,
Р.Д. Мейланова^{2,3},
С.А. Рабинович⁴

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России, кафедра пропедевтики
стоматологических заболеваний,
Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России, кафедра топографи-
ческой анатомии и оперативной
хирургии, Москва, Россия;

³ГБУЗ Городская клиническая
больница им. А.К. Ерамишанцева
Департамента здравоохранения
г. Москвы, отделение
ультразвуковой диагностики;

⁴ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава
России, кафедра обезболивания
в стоматологии, Москва, Россия

Контакты:

Васильев Ю.Л.;
dr.vasiliev@gmail.com

В исследовании изучали степень сужения просвета карпального канала запястья при проведении врачом процедуры местного обезболивания с помощью карпульного шприца. Испытуемых разделили на 3 группы: 1 группа (контрольная, n=30) – проводилась УЗИ запястной области в покое; 2 группа (n=30) – УЗИ при стандартной методике удержания шприца; 3 группа (n=30) – УЗИ при эргономичной методике удержания шприца. Результаты исследования показали, что при эргономичной методике удержания шприца степень изменений размеров канала меньше, что приводит к более щадящему воздействию на срединный нерв со стороны сухожилий мышц сгибателей.

ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КИСТИ У ВРАЧЕЙ- СТОМАТОЛОГОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ КАРПАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Ключевые слова:

туннельный синдром, врач-стоматолог, обезболивание, ультразвуковая диагностика, профилактика.

Туннельные синдромы составляют до трети заболеваний периферической нервной системы, причем чаще страдают лица наиболее трудоспособного возраста – 30–50 лет [1]. Под туннельным синдромом принято подразумевать комплекс клинических проявлений – чувствительных, двигательных и трофических, обусловленных сдавлением, ущемлением нерва в узких анатомических пространствах (анатомический туннель) [2].

Известно, что чаще других встречается туннельная невропатия срединного нерва на уровне карпального канала (карпальный туннельный синдром – КТС). Распространенность КТС составляет 3–5%, при этом риск её возникновения в течение жизни может достигать 10%. Типичная клиническая картина КТС характеризуется наличием боли и парестезий в первых 3,5 пальцах кисти, на более поздней стадии заболевания присоединяется атрофия тенара [3]. «Золотым стандартом» диагностики туннельных синдромов, и, в частности, КТС, является клиническая диагностика (тесты Тинеля, Фалена, Палея и МакМерфи), которая может быть дополнена электромиографией [3, 4]. Кроме того, существуют также дополнительные инструментальные методы диагностики КТС, обладающие хорошей информативностью. Одним из таких методов, позволяющих визуализировать нерв, окружающие структуры и выявить причины компрессии, является ультразвуковое исследование (УЗИ) [5]. Несмотря на то что в литературе можно встретить свидетельства низ-

Оценка степени сужения просвета карпального канала

кой специфичности УЗИ на ранних стадиях изменения нерва в 22–24%, данный метод на практике применяется всё более широко [6, 7].

Более высокий риск развития КТС отмечен у женщин (особенно во время беременности и в период менопаузы), у людей пожилого возраста, у пациентов, страдающих эндокринными (гипотиреоз, сахарный диабет) и ревматическими заболеваниями [8]. Возникновение КТС может быть обусловлено работой, связанной с монотонными сгибательно-разгибательными движениями в кисти [9]. Именно поэтому в зону профессионального риска попадают врачи-стоматологи, для которых выполнение профессиональных обязанностей в условиях нарушения правил эргономики напрямую связано с рисками возникновения КТС, что описано в литературе [10, 11, 12].

Помимо непосредственно стоматологических манипуляций, неотъемлемой частью практически любого стоматологического лечения является местное обезболивание, которое также требует от врача хороших мануальных навыков. Отличительной особенностью инъекций в стоматологии является скорость введения [12] местного анестетика (1 мл в 1 мин), что делает процедуру напряженной с точки зрения нагрузки на кисть врача. Выполнение местной анестезии производится «на весу», без опоры на прилегающие ткани, и любое нарушение техники удержания шприца может играть роль в формировании КТС [13].

На основании анализа данных литературы и собственного опыта работы была определена **цель исследования**, которая заключалась в УЗ-оценке степени сужения просвета канала запястья при проведении врачом процедуры местного обезболивания с помощью карпульного шприца.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 90 врачей-стоматологов в возрасте 35–45 лет. Для предварительного отбора всем потенциальным участникам проводили тест Фалена. Известно, что у больных КТС сгибание/разгибание кисти на максимальную величину порядка 90 градусов (при прямом локте) в течение 60 сек или меньше приводит к появлению онемения и парестезий в зоне иннервации срединного нерва. Данный тест позволяет подтвердить диагноз КТС у 67–83% больных, его специфичность варьирует от 47 до 100% [3].

Критерием включения в исследование было наличие непрерывного медицинского стажа по специальности и опыт местного обезболивания с использованием карпульной технологии,

добровольное письменное согласие на исследование и положительный ответ на тест Фалена через 70 сек и более от начала его проведения. Критерием исключения явилось наличие заболеваний периферической нервной системы, травмы верхней (рабочей) конечности, отсутствие навыка работы с карпульной технологией, а также положительный ответ на тест Фалена менее чем за 60 сек от начала теста. Всем участникам были подробно объяснены этапы исследования.

В исследовании использовался симулятор нижней челюсти с искусственной десной, на которой проводилось выполнение проводниковой



РИСУНОК 1
СТАНДАРТНАЯ МЕТОДИКА УДЕРЖАНИЯ КАРПУЛЬНОГО ШПРИЦА: БОЛЬШОЙ ПАЛЕЦ ОПИРАЕТСЯ НА ПОРШЕНЬ ШПРИЦА, УКАЗАТЕЛЬНЫЙ И СРЕДНИЙ ПАЛЬЦЫ УПИРАЮТСЯ В ПЛОЩАДКУ ДЛЯ ПАЛЬЦЕВОГО УПОРА.



РИСУНОК 2
ЭРГОНОМИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА УДЕРЖАНИЯ КАРПУЛЬНОГО ШПРИЦА: БОЛЬШОЙ ПАЛЕЦ ОПИРАЕТСЯ НА ПОРШЕНЬ ШПРИЦА, УКАЗАТЕЛЬНЫЙ И БЕЗЫМЯННЫЙ ПАЛЬЦЫ УПИРАЮТСЯ В ПЛОЩАДКУ ДЛЯ ПАЛЬЦЕВОГО УПОРА, СРЕДНИЙ ПАЛЕЦ СЛУЖИТ ДЛЯ ЦЕНТРАЛИЗАЦИИ ПОРШНЯ И ОБЛЕГЧЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ КИСТИ.

(мандибулярной) анестезии в условиях положения руки врача, приближенных к натуральному. В качестве инъекционной системы использовался пластиковый карпульный одноразовый шприц «ARTIJECT» (Россия) с длинной иглой, который после инъекции разбирался и утилизировался.

Ультразвуковое исследование было проведено на базе отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы».

Испытуемые были разделены на 3 группы:

- 1 группа – контрольная (n=30). В данной группе проводилось УЗИ запястной области в покое;
- 2 группа (n=30) – проводилось УЗИ при стандартной методике удержания шприца (рис. 1);
- 3 группа (n=30) – проводилось УЗИ при эргономичной методике удержания шприца (рис. 2).

В группе контроля исследование проводилось в условиях, когда рабочая кисть находилась в ослабленном состоянии (в положении пассивного сгибания в локтевом сгибе, опираясь на горизонтальную поверхность, ладонью кверху). Пример ультразвукового изображения канала запястья при положении кисти в покое представлен на рис. 3.

Цифровые метки обозначают основные анатомические структуры: 1 – сухожилия мышц сгибателей с синовиальными влагалищами, расположенные в канале; 2 – глубокие отделы канала, между задней поверхностью синовиальных влагалищ сухожилий мышц и передней поверхностью костей проксимального ряда запястья; 3 – локтевая артерия.

Во время УЗИ на уровне поперечного среза гороховидной кости проводились замеры ширины (D1) и высоты канала запястья. Последнюю для наглядности разбили на общую высоту (D2) сухо-



РИСУНОК 3

ПРИМЕР УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ ПРИ ПОЛОЖЕНИИ КИСТИ В ПОКОЕ.

ЦИФРОВЫЕ МЕТКИ ОБОЗНАЧАЮТ ОСНОВНЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ:

- 1 – СУХОЖИЛИЯ МЫШЦ СГИБАТЕЛЕЙ С СИНОВИАЛЬНЫМИ ВЛАГАЛИЩАМИ, РАСПОЛОЖЕННЫЕ В КАНАЛЕ;
- 2 – ГЛУБОКИЕ ОТДЕЛЫ КАНАЛА, МЕЖДУ ЗАДНЕЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ СИНОВИАЛЬНЫХ ВЛАГАЛИЩ СУХОЖИЛИЙ МЫШЦ И ПЕРЕДНЕЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ КОСТЕЙ ПРОКСИМАЛЬНОГО РЯДА ЗАПЯСТЬЯ;
- 3 – ЛОКТЕВАЯ АРТЕРИЯ.

Оценка степени сужения просвета карпального канала

жилий и высоту глубокого отдела (Д3) карпального канала, располагающегося позади синовиальных влагалищ сухожилий и впереди поверхности костей запястья.

На аппарате ультразвуковой диагностики ESAOTE MyLaB 70 с использованием линейного датчика с частотой излучения 4–13 МГц определяли высоту канала запястья от удерживателя сгибателей запястья, который визуализировался на УЗИ как тонкая гиперэхогенная структура, расположенная кнутри от кожи и подкожной клетчатки и сливалася с поверхностной и собственной фасцией предплечья, до передней поверхности костей проксимального ряда запястья.

Измерение производили в наиболее широком участке канала. Отдельно измеряли высоту глубокой части карпального канала, расположенной от задней поверхности сухожилий сгибателей и их синовиальных влагалищ до передней поверхно-

сти костей запястья врача-стоматолога на рабочей руке. Также оценивали состояние и толщину сухожилий мышц, расположенных в запястном канале.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных формул в программе Microsoft Excel, учитывая значение средней ошибки (m), t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования

Максимальная высота канала запястья от удерживателя сгибателей запястья в контрольной группе составила $7,5 \pm 0,1$ мм. В условиях расслабления высота глубокой части карпального канала составила $1,9 \pm 0,1$ мм. Толщина сухожилий ($23,5 \pm 0,12$ мм) и их взаиморасположение оценивались визуально, поскольку метод в норме не позволяет четко дифференцировать сухожилия от их

ТАБЛИЦА 1

ОБОБЩЕННЫЕ СРЕДНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ВО ВРЕМЯ УЗИ В 3-Х ГРУППАХ ИСПЫТУЕМЫХ.

	Д1 ШИРИНА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ, ММ	ВЫСОТА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ (Д2+Д3), ММ		
		Д2 ОБЩАЯ ВЫСОТА СУХОЖИЛИЙ, ММ	Д3 ВЫСОТА ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ, ММ	Д2+Д3, ММ
Группа 1, n=30	$23,5 \pm 0,12$	$7,5 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$9,4 \pm 0,2$
Группа 2, n=30	$21,1 \pm 0,23$	$8,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$10,1 \pm 0,4$
Группа 3, n=30	$22,0 \pm 0,12$	$8,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$	$10,0 \pm 0,3$

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА U-КРИТЕРИЯ МАННА-УИТНИ В ПОДГРУППАХ ИСПЫТУЕМЫХ.

	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ		U-КРИТЕРИЙ МАННА-УИТНИ	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ (P)
	Группа 1	Группа 2		
ШИРИНА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ, ММ	23,62	21,24	2,5	P ≤ 0,05
ВЫСОТА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ (Д2+Д3), ММ	9,6	10,5	1,8	
	Группа 1	Группа 3	U-КРИТЕРИЙ	
ШИРИНА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ, ММ	23,62	22,12	2,4	
ВЫСОТА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ (Д2+Д3), ММ	9,6	10,3	2,0	
	Группа 2	Группа 3	U-КРИТЕРИЙ	
ШИРИНА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ, ММ	21,24	22,12	2,5	
ВЫСОТА КАНАЛА ЗАПЯСТЬЯ (Д2+Д3), ММ	10,5	10,3	2,3	

ASSESSMENT OF THE MOTOR
FUNCTION OF THE HAND
IN DENTISTS WITH SUBCLINICAL
MANIFESTATIONS OF CARPAL
SYNDROME WITH LOCAL
ANESTHESIA

Y. Vasiliev¹,
R. Meylanova^{2,3},
S. Rabinovich⁴

^{1,2}First MSMU n. a. I.M. Sechenov
of Ministry of Healthcare,
Moscow, Russia;

³City clinical hospital

n. a. A.K. Eramishantsev;

⁴MSMSU n. a. A.I. Evdokimov
Moscow, Russia

The aim of study was to assess the degree of narrowing of the carpal tunnel using ultrasound diagnosis during the procedure local anesthesia with carpool syringe. The study was attended by 90 dentists in the age of 35-45 years, which were divided into 3 groups: group 1 (control, n=30): the study was conducted carpal region alone group 2 (n=30): the study was conducted with the standard methods of retaining the syringe; group 3 (n=30): the study was conducted at the ergonomic method of holding the syringe. Results of the study showed that both methods reduced the channel width while increasing the height (also the deepest parts of the channel) due to the tension of the tendons, which may indicate compression of the median nerve. However, in our proposed method the degree of change of the size of the channel is smaller, resulting in less impact on the median nerve from tendons of the flexor muscles.

Keywords:

pain, pain syndrome, pain scale, quality of life, thoracotomy, videothoracoscopy, lobectomy, lung cancer.

Contact:

Vasiliev Y.L.; dr.vasiliev@gmail.com

синовиальных влагалищ. Во второй группе максимальная высота канала запястья от удерживателя сгибателей запястья в контрольной группе составила $8,6 \pm 0,1$ мм, высота глубокой части карпального канала – $1,5 \pm 0,3$ мм.

Положение сухожилий ($21,1 \pm 0,23$ мм) по отношению друг к другу в канале запястья изменялось, они перемещались в направлении к поверхностному листку удерживателя сгибателей, сухожилие длинного сгибателя большого пальца смещалось медиально.

В третьей группе максимальная высота канала запястья от удерживателя сгибателей запястья в контрольной группе составила $8,0 \pm 0,2$ мм. Высота глубокой части карпального канала составила $2,0 \pm 0,1$ мм.

Состояние и положение сухожилий в карпальном канале визуально незначительно отличалось от их расположения во 2-ой группе, однако измерения ширины канала показали, что объем его уменьшился не так значительно, как при классической методике, составив $22,0 \pm 0,12$ мм.

Обобщенные результаты УЗИ с выбранными параметрами измерений представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1 эргономическая методика удержания шприца (группа 3) более приближена к расслабленному состоянию (группа 1), т.к. максимальная высота канала запястья от удерживателя сгибателей запястья в контрольной группе составила $8,0 \pm 0,2$ мм, высота глубокой части – $2,0 \pm 0,1$ мм, а ширина – $22,0 \pm 0,12$ мм.

Проводился расчет U-критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,05$) между контрольной группой и группами 2 и 3, а также между группами 2 и 3. Результаты расчета представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 1 и 2, при использовании обоих методов удержания шприца уменьшается ширина канала, одновременно увеличивается его высота (в т.ч. глубоких отделов канала) за счет напряжения сухожилий, что может свидетельствовать о возможной предрасположенности к компрессии срединного нерва. Однако при эргономичной методике удержания шприца степень изменений размеров канала меньше, что приводит к более щадящему воздействию на срединный нерв со стороны сухожилий мышц сгибателей.

Полученные результаты указывают на необходимость внедрения в образовательный процесс врачей-стоматологов принципов эргономики манипуляций с целью профилактики возникновения профессиональных заболеваний – туннельных синдромов рук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туннельные синдромы: аспекты патогенеза, мануальная и медикаментозная терапия: учебное пособие для врачей / А.В. Москвитин и др.; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, кафедра нервных болезней. Иркутск: ИГМУ, 2013. 28 с.
2. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Общие и местные факторы риска нейропатической боли при синдроме карпального канала. *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 9. С. 41–44.
3. Padua L., Coraci D., Erra C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2016 Nov; 15(12): 1273–1284.
4. Keith M.W., Masear V., Chung K. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2009; 17 (6): 389–396.
5. Mhoon J.T. Median nerve ultrasound as a screening tool in carpal tunnel syndrome: correlation of cross-sectional area measures with electrodiagnostic abnormality/J.T. Mhoon, V.C. Juel, L.D. Hobson-Webb//*Muscle Nerve*. 2012. V. 46. № 6: 871–878.
6. Roll S.C., Evans K.D., Li X., et al. Screening for Carpal Tunnel Syndrome Using Sonography. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2011; 30 (12): 1657–1667.
7. Еськин Н.А., Матвеева Н.Ю., Приписнова С.Г. Возможности ультразвукового исследования в диагностике повреждений и заболеваний периферических нервов верхней конечности. // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2008; 2: 82–87.
8. John H.J. English, David P. Gwynne-Jones. Incidence of Carpal Tunnel Syndrome Requiring Surgical Decompression: A 10,5-Year Review of 2,309 Patients. *J. Hand Surg. Am*. 2015; 40 (12): 2427–2434.
9. Mattioli S., Violante F.S., Bonfiglioli R. Upper-extremity and neck disorders associated with keyboard and mouse use. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015; 131: 427–433.
10. Valachi B. *Practice Dentistry Pain-Free: Evidence-based Strategies to Prevent Pain & Extend Your Career*. Posturedontics press, Portland, OR. 2008.
11. Ng A, Hayes MJ, Polster A. Musculoskeletal Disorders and Working Posture among Dental and Oral Health Students. *Healthcare (Basel)*. 2016 Jan 23;4(1). pii: E13.
12. Рабинович С.А., Васильев Ю.Л. Местная анестезия. История и современность. М., 2016. 178 с.
13. Nowak J., Erbe C., Hauck I., et al. Motion analysis in the field of dentistry: a kinematic comparison of dentists and orthodontists. *BMJ Open*. 2016 Aug 16; 6(8): e011559. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011559.

А.Ф. Беляев^{1,2},
Н.А. Карпенко²

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский
государственный медицинский
университет» Минздрава
России, Владивосток, Россия;
²Приморский Институт вер-
теброневрологии и мануальной
медицины, Владивосток, Россия

Контакты:

Беляев Анатолий Федорович;
Baf32680@mail.ru

*Частота встречаемости боле-
вых синдромов у новорожден-
ных, степень их выраженности,
локализация и методы эффек-
тивного купирования изучены
слабо. В клинике Детского
центра Института верте-
броневрологии и мануальной
медицины изучали степень
и распространенность болевых
синдромов у новорожденных.
Под наблюдением находились
276 детей в возрасте от 5
до 28 дней. Для оценки боли
была применена модифициро-
ванная поведенческая шкала
измерения интенсивности боли
у младенцев FLACC. У обследо-
ванных новорожденных детей
болевые синдромы разной
степени выраженности и
локализации были диагности-
рованы в 85,51%. Боль у ново-
рожденных значительно сни-
жает качество жизни детей
и родителей, может являться
предпосылкой для развития
хронического болевого синдро-
ма, задержки речевого разви-
тия, когнитивных нарушений,
двигательных расстройств.
Исходя из этого положения,
боль у новорожденных должна
быть обязательно купирована.*

БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ключевые слова:

*боль, новорожденные, шкалы изучения боли, частота встречаемости боли
у новорожденных.*

Введение

Болевые синдромы наиболее часто обуславливают страдания чело-
века. Чаще всего встречаются боли в спине, затем в области головы.
Боль является субъективным переживанием неблагополучия в орга-
низме, и ей подвержены люди всех возрастов. Объективных критериев
оценки явно недостаточно, поэтому чаще всего боль диагностируют,
исходя из жалоб пациента; врачи пытаются квазиобъективизировать
её с помощью различных опросников (например, опросник Мелзака
и др.) и шкал (визуальная аналоговая шкала – ВАШ и др.) [2, 9, 10].

Вопрос о частоте возникновения болевых синдромов (БС) и сте-
пени их выраженности у новорожденных детей продолжает вызывать
дискуссию [11].

Очевидно, что БС у новорожденных детей невозможно изучать с по-
мощью опросников, так как отсутствуют вербальные жалобы. Однако
у детей боль можно эффективно диагностировать с помощью поведенче-
ских, мимических и других реакций [1, 4, 6–8]. Для этого разработан ряд
шкал (DAN, EDEN, NTCS, CHEOPS, CRIES, CHIPPS, KUSS, RIPS, POPS,
MOPS и др.). На наш взгляд, поведенческие и мимические реакции бо-
лее объективно диагностируют боль, нежели вербальные («язык нам дан,
чтобы скрывать свои мысли...»). Примечательно, что в новорожденном
возрасте отсутствует абстрактное мышление, нет рентных установок, аг-
гравации и других реакций старшего возраста. Для диагностики боли до-
статочно только умело читать «язык тела» [13, 16].

Отсутствие разработанных методических подходов не позволяет вра-
чам выявлять БС у новорожденных традиционными методами. Частота
встречаемости БС у новорожденных, степень их выраженности, лока-
лизация и методы эффективного купирования изучены слабо [1, 5, 14].
Клиника детской остеопатии обладает уникальными данными и опытом
в этом вопросе (учитывая большое количество детей, прошедших через
клинику, – более 30 тысяч детей в возрасте до одного года) [3]. Впер-
вые основные положения этого исследования были доложены в 2015 г.
на Международном конгрессе по остеопатии в Санкт-Петербурге [3].

Цель исследования – изучить частоту и выраженность БС у ново-
рожденных, находившихся под наблюдением в клинике.

Материалы и методы

Под наблюдением в амбулаторной клинике Детского центра Инсти-
тута вертеброневрологии и мануальной медицины находилось 276 де-
тей в возрасте от 5 до 28 дней (неонатальный период). Дети, поступав-
шие в клинику, в роддомах при выписке были оценены как здоровые
(по шкале Апгар при рождении не ниже 8 баллов). Дети поступали
в основном с такими, казалось бы, незначительными и нередко встре-
чающимися жалобами, как частое срыгивание, плохое сосание, беспок-
ойный сон, частый крик, плач, повышенная возбудимость и др.

Для оценки боли была применена поведенческая шкала измерения интенсивности боли у младенцев FLACC (face, legs, activity, cry, consolability) «лицо – ноги – активность – плач – утешаемость», разработанная S.I. Merkel et al. (1995) [15]. По нашим экспертным оценкам, это наиболее подходящая шкала для оценки боли у детей в неонатальном периоде. При осмотре врач объективно оценивает поведенческие реакции ребенка и характеристики поведения, описываемые родителями (семьей). При этом видно, что такие параметры, как чувствительность, специфичность, валидность, могут возрасти, если модифицировать шкалу, дополнив двумя оцениваемыми показателями – сон и сосание (табл. 1).

Важным критерием боли у новорожденных, на наш взгляд, часто недооцененным, является тремор подбородка. В литературе появление этого симптома обычно приписывают гипоксическому поражению подкорковых структур с поражением экстрапирамидной системы. Мы же считаем тремор подбородка проявлением

болевой модальности. Подтверждением служит, в частности, быстрая реакция (прекращение дрожания) в процессе процедуры остеопатической коррекции. Трудно представить, что за столь короткое время могут произойти изменения в подкорковых структурах. Исходя из этого, мы внесли в шкалу оцениваемых показателей «Выражение лица» описываемый симптом «периодическое дрожание подбородка» рангом в 1 балл.

Значимыми факторами, организующими болевое поведение ребенка, выступают сон и сосание. Нередко ребенок беспокойно спит, часто просыпается, периодически стонет, хнычет, иногда плачет, «жалуется». Родители объясняют это состояние тем, что ребенок голоден, не наедается. Мать дает ему грудь, но он или отказывается от сосания, или часто прерывается, сосет беспокойно, плачет. Мы рассматриваем это как болевое поведение ребенка. Любая вынужденная поза (анталгическая в том числе) значительно нарушает моторные реакции ребенка (организацию двигательного акта).

ТАБЛИЦА 1
МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ У МЛАДЕНЦЕВ.

Оцениваемые показатели	Описание симптомов	Баллы
Выражение лица	Неопределенное выражение или улыбка	0
	Изредка хмурится, морщится или не проявляет интереса, грустит, периодически дрожит подбородок	1
	Постоянно нахмурен, стиснуты челюсти или постоянно дрожит подбородок, выражение испуга или паники	2
Ноги	Нормальное или расслабленное положение	0
	Неспокойные или напряженные	1
	Брыкается или вытягивает ноги	2
Активность	Спокоен, положение тела обычное, движения не затруднены	0
	Отталкивает, корчится, ерзает, напряжен	1
	Резко дергается или выгнулся дугой, застыл	2
Плач/крик	Не плачет, не кричит, не стонет (в том числе во сне или когда только что разбужен)	0
	Периодически стонет, хнычет, иногда плачет, «жалуется»	1
	Постоянно плачет, кричит, всхлипывает, часто «жалуется»	2
Реакция на попытку успокоить	В утешении не нуждается, расслабленный, довольный	0
	Если обнять, погладить, утешить – хорошо успокаивается, перестает плакать	1
	Поддается плохо или не поддается вообще, не успокаивается	2
Сон	Спокойно засыпает после кормления	0
	Беспокойный сон, часто просыпается	1
	Практически не спит	2
Сосание	Сосет не прерываясь	0
	Часто прерывается, сосет беспокойно	1
	Отказывается от сосания	2

PAIN SYNDROMES IN NEWBORNS

A.F. Belyaev^{1,2},
N.A. Karpenko²¹Pacific state medical University
of the Ministry of Health of Russia,
Vladivostok;²Primorsky Institute of neurology
and chiropractic medicine,
Vladivostok, Russia

Questions the prevalence of pain in newborns, their degree of severity, localisation and effective cupping have not been explored. In the clinic, the children's Center of the Institute of vertebral and manual medicine studied the extent and prevalence of pain syndromes in newborns. Under the supervision of 276 were children ranging in age from 5 to 28 days. To assess pain was applied modified behavioral measurement scale of intensity of pain in infants FLACC. To assess pain was applied modified behavioral measurement scale of intensity of pain in infants FLACC. The surveyed newborn pain syndromes of varying degrees of severity and localization diagnosed at 85.51%. Pain in neonates considerably reduces the quality of life of children and parents may be prerequisites for the development of chronic pain, delayed speech development, cognitive disorders and movement disorders. Proceeding from this, the pain in newborns should be necessarily was cupped off.

Keywords:
pain, newborns, scale the study of pain, frequency of occurrence of pain in newborns.

Contact:
Belyaev A.F.; Baf32680@mail.ru

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ
ПО СТЕПЕНИ БОЛИ

Степень боли	Количество детей	
	АБС.	%
Боль отсутствует	40	14,49
Боль умеренная	202	73,19
Боль средней интенсивности	34	12,32
Боль выраженная	0	0

У детей боль не только «отвлекает» их от сосания, но главным образом модифицирует поведение и дезорганизует двигательные акты, что в дальнейшем может приводить к задержке речевого развития, когнитивным нарушениям, нарушению координации движений и т. п. Учитывая это, мы внесли в шкалу оценки боли два оцениваемых показателя: сон и сосание.

По модифицированной шкале суммарный балл равен сумме по всем 7 пунктам. Чем больше суммарный балл, тем сильнее боль и дискомфорт у младенца: 0–1 балл – боль отсутствует, 2–5 баллов – боль умеренная, 6–9 баллов – боль средней интенсивности, 10–14 баллов – боль выраженная, почти нестерпимая.

Результаты

Как показали данные наших исследований (табл. 2), при поступлении в клинику боль отсутствовала только у 14,49 % новорожденных. У этих детей по модифицированной шкале оценки боли результат составил 0 или 1 балл. Чаще всего один балл приходился в оцениваемых показателях на выражение лица по описываемому симптому «изредка хмурится, морщится или не проявляет интереса».

Боль умеренная (2–5 баллов по шкале оценки боли) отмечалась у 73,19 % детей; боль средней интенсивности (6–9 баллов) – у 12,32 % новорожденных. Выраженной, почти нестерпимой боли у наблюдаемых детей мы не отмечали.

Локализация боли чаще всего была в области шеи (шейный отдел позвоночника травмируется при стремительных или затяжных родах, при верхнесеgmentарных поражениях), в области живота (колики), головы (гидроцефально-гипертензионные состояния, хотя швы черепа еще не сформированы). По типу боли это, вероятно, ноцицептивная боль. Отраженная боль (от внутренних органов, по принципу висцеро-вертебро-моторно-кутаных связей), по всей видимости, еще не успевает сформироваться. Невропатическая боль не оценивалась [8]. Боль у новорожденных, как правило, носит выраженный вегетативный характер, боль разлитая, не всегда четко локализованная. Боль острая, но очень быстро (выраженный вегетативный компонент!) может перейти в хроническую [11, 12], что мы часто наблюдали у детей в возрасте 4–5 мес при отсутствии купирования боли в неонатальном периоде.

Причины возникновения болей далеко не всегда связаны с актом родов, нередко это внутриутробные поражения. Это хорошо

видно у детей, рожденных кесаревым сечением, – ведь у них не было прохождения родовых путей, не было родовой деформации, а поврежденный не меньше, а то и больше, чем у родившихся естественным путем.

Наиболее характерными и часто встречающимися структурно-функциональными изменениями у новорожденных были изменения костей основания черепа, прежде всего, затылочной кости: компрессия мышечков затылочной кости и компрессия яремного отверстия (раздражение блуждающего нерва с гиперстимуляцией парасимпатической системы, дисфункции кардиореспираторной системы, синдром напряженной адаптации, затруднение венозного оттока, нарушение ликвородинамики, церебральная гипертензия), внутрикостное напряжение затылочной кости (влияние на формирование БЗО и раздражение пирамидного тракта), компрессия нервов: языкоглоточного (моторика языка, сосание), добавочного (кривошея), подъязычного (артикуляция, интонация плача).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадеева Э.Н., Hansen T.W.R. Боль у новорожденных, оценка и снятие болей//Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 1 (6).
2. Беляев А.Ф., Ли И.Л. Медленные колебания гемодинамики у пациентов с болевыми синдромами в области грудной клетки// Боль. 2009; 3 (24).
3. Беляев А.Ф., Карпенко Н.А. Остеопатическое лечение болевых синдромов у новорожденных: популяционные и клинические аспекты. В книге: Osteopathy Open: Актуальные вопросы остеопатии. Сб. научных трудов международного конгресса. СПб., 2015: 52–59.
4. Ваняркина А.С., Мартынович Н.Н., Михеева Н.И. и др. Эпидемиологические аспекты болевого синдрома у новорожденных: результаты анкетирования персонала. Практическая медицина. 2012; 7 (62): 83–86.
5. Жиркова Ю.В., Кучеров Ю.И., Степаненко С.М. Боль у новорожденных: распространенность, диагностика, профилактика и лечение//Педиатрическая фармакология. 2012; 4 (9).
6. Клипинина Н.В. Некоторые особенности восприятия и переживания боли детьми: взгляд психолога// Медицина неотложных состояний. 2009; 2(21).
7. Коробчанский В.А., Красникова С.А., Шмулич В.К. и др. Проблемы психологической адаптации детей раннего возраста в педиатрических стационарах//Здоровье ребенка. 2010; 6 (27).
8. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Хронический болевой синдром или боль как самостоятельная форма болезни. Патогенез. 2003; 1: 34–42.
9. Постернак Г.И., Ткачева М.Ю., Соболева Т.Е. Оценка боли у новорожденных и детей раннего возраста//Медицина неотложных состояний. 2013; 4 (51).
10. Постернак Г.И., Ткачева М.Ю., Фетисов Н.Н., Манищенков С.Н. Формирование ноцицептивной системы у новорожденного ребенка//Медицина неотложных состояний. 2013; 2 (49).
11. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Ятрогенная боль у новорожденных как фактор риска хронических болевых синдромов. Российский журнал боли, 2017; 1 (52): 10–11.
12. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Гурко Н.С. Значение корково-подкорковых структур мозга в восприятии острой и хронической боли. Патологическая физиология и эксперим. терапия. 2014; 4: 96–110.
13. Супонева Н.А. Болевой синдром у детей: возрастные особенности оценки, подходы к лечению. Практика педиатра. 2012; 3: 40–42.
14. Тепаев Р.Ф. Комментарий к статье Ю.В. Жирковой, Ю.И. Кучерова, С.М. Степаненко «Боль у новорожденных: распространенность, диагностика, профилактика и лечение»//Педиатрическая фармакология. 2012; 4 (9).
15. Merkel S.I., et al. Practice applications of research. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. Pediatric Nursing, 1997; 23 (3): 293–297.
16. Marchant A. Neonates do not feel pain: a critical review of the evidence. Biosciencehorizons. 2014; 7: 1–9.

Заключение

Таким образом, среди новорожденных детей, выписанных из роддома и оцененных как «здоровые» (по шкале Апгар при рождении не ниже 8 баллов), БС разной степени выраженности и локализации при обращении в нашу клинику диагностированы у 85,51%.

Боль у новорожденных значительно снижает качество жизни детей и родителей, может являться предпосылкой для развития хронического БС, возникновения задержки речевого развития, когнитивных нарушений, двигательных расстройств. Исходя из этого положения, боль у новорожденных должна быть обязательно купирована.

М.В. Колычева¹,
В.Н. Шиманский¹,
В.Г. Быченко²,
Э.Д. Исагулян¹,
В.К. Пошатаев¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Контакты:

Быченко Владимир Геннадьевич;
vladimir.bychenko@gmail.com

В работе представлен анализ важности клинических и инструментальных методов исследования для постановки диагноза невралгии тройничного нерва (НТН). В ретроспективное исследование было включено 328 пациентов с направительным диагнозом НТН для нейрохирургического лечения. По результатам повторного обследования диагноз был подтвержден только у 206 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение. Правильно установленный диагноз НТН дает высокий процент (98%) положительного результата при выполнении васкулярной декомпрессии.

НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА: ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

Ключевые слова:

невралгия тройничного нерва, нейроваскулярный конфликт, нейроваскулярный контакт, шкала Берчил.

Введение

Невралгия тройничного нерва (НТН) — хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с ремиссиями и обострениями, характеризующееся приступообразной, чрезвычайно интенсивной, простреливающей болью в зонах иннервации ветвей тройничного нерва (ТН).

Впервые полное описание тригеминальной невралгии было дано в 1773 г. Джоном Фотергилом в журнале Медицинского Общества Лондона [5]. В 1925 г. W.E. Dandy предположил, что васкулярная компрессия является главной причиной тригеминальной невралгии [4]. В 1970 г. P.J. Jannetta опубликовал большую серию наблюдений, где описал нейрохирургическое лечение тригеминальной невралгии [8]. В 2000 г. K.J. Burchiel ввел в практику классификацию болей в лице в зависимости от их характера и причин [2, 3].

Согласно диагностическим критериям Международного общества по изучению головной боли (2013) для невралгии тройничного нерва характерны:

1. Приступообразный характер боли с длительностью атаки не более 2 мин. Значительная интенсивность и внезапность боли – пациенты сравнивают её с разрядами электрического тока. Между двумя приступами всегда имеется «светлый» промежуток. Боли имеют стереотипный характер.
2. Локализация строго ограничена зоной иннервации тройничного нерва.
3. Наличие триггерных (курковых) точек (зон), слабое раздражение которых вызывает типичный приступ.
4. Наличие провоцирующих факторов в виде умывания, разговора, приема пищи, чистки зубов, бритья лица, движения воздуха, простого прикосновения.
5. Типичное болевое поведение: больные, стараясь переждать приступ, замирают в той позе, в которой застала их боль. Во время приступа больные отвечают на вопросы односложно, едва открывая рот.
6. Положительный эффект от приема карбамазепина в дебюте заболевания.

НТН чаще встречается у женщин 50–69 лет, боль имеет правостороннюю локализацию, в зонах иннервации третьей, второй ветвей тройничного нерва, и возникает преимущественно в дневное время суток.

Невралгия тройничного нерва: трудный диагноз

Материалы и методы

Пациенты, обращавшиеся в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» с 2013 г. по август 2016 г., были предварительно обследованы в других лечебных учреждениях. Всего с направительным диагнозом НТН обратилось 328 пациентов.

До обращения в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» часть пациентов получала различные виды консервативного, малоинвазивного и хирургического лечения, такие как:

- иглорефлексотерапия (практически во всех случаях либо без эффекта, либо с кратковременным эффектом) – 28 пациентов;
- алкоголизация ветвей тройничного нерва (в некоторых случаях со стойким положительным эффектом в течение месяцев) – 12 пациентов. Следует отметить, что у всех этих пациентов в последующем присоединялись постоянные боли;
- новокаиновые (лидокаиновые) блокады в точках выхода тройничного нерва (с кратковременным эффектом) – 45 пациентов;
- ризотомия – 7 пациентов, с постоянным онемением в зоне ризотомии;
- неврэзрез – 7 пациентов, с развитием стойкого онемения и эффектом в течение 1–2 лет;
- гамма-нож – 1 пациент;
- рентгенотерапия – 1 пациент.

Для оценки типа болевого синдрома нами использовалась классификация лицевых болей по Берчил. Согласно данной классификации выделяют:

- невралгию 1 типа (приступообразные острые стереотипные боли с периодами обострения и ремиссиями);
- невралгию 2 типа – в этом случае болевой синдром более длительный или постоянный, носит пульсирующий, сжимающий характер;
- невропатические боли, связанные с повреждением нерва в результате травмы или хирургии;
- деафферентационные боли, как следствие проведенных ранее деструктивных процедур;
- симптоматическая невралгия, ассоциированная с рассеянным склерозом или новообразованиями в области мостомозжечкового угла;
- постгерпетическая невралгия, после кожных высыпаний herpes zoster в зонах иннервации тройничного нерва;

- атипичные боли в лице вследствие соматоформного болевого расстройства.

Распределение пациентов согласно классификации Берчил представлено в табл. 1.

Дифференциальный диагноз НТН проводился со следующими заболеваниями и состояниями: болевыми синдромами, обусловленными стоматологической патологией [7, 11, 12], поражением височно-нижнечелюстного сустава (артрит, артроз, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава или синдром Костена) [7]; невралгиями различных вегетативных узлов (носоресничный, крылонебный), невралгиями других нервов (языкоглоточный, ушно-височный, затылочный, верхне-гортанный) [10]; с патологией ЛОР-органов; с различными видами тригеминальной цефалгии [6, 9, 13]; постгерпетической невралгией ветвей тройничного нерва [1]; Anesthesia dolorosa, височным периаартериитом, синдромом шиловидного отростка и психогенными болями в лице.

Всем пациентам было проведено МРТ головного мозга в различных лечебных и диагностических учреждениях РФ с использованием рутинного протокола, которое было дополнено исследованием в режиме CISS (Fiesta) в аксиальной или косой (по плоскости хода тройничных нервов), и более чем в половине случаев (68%) МРТ в режиме 3DT2 во фронтальной плоскости. Результаты проведенных исследований предоставлялись в виде изображений в формате DICOM и текстовых описаний. Во всех случаях выявлялся контакт между кровеносным сосудом (артерией либо веной) и тройничным нервом (у 28 пациентов выявлен двусторонний контакт). В подавляющем большинстве случаев (89%) к нерву прилежала артерия (верхняя

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ БЕРЧИЛ.

Тип невралгии	Количество пациентов (N)
Тип 1	182
Тип 2	29
НЕВРОПАТИЧЕСКИЕ БОЛИ	38
ДЕАФФЕРЕНТАЦИОННЫЕ БОЛИ	7
СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ	6
ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ	5
АТИПИЧЕСКИЕ, ПСИХОГЕННЫЕ БОЛИ	26

TRIGEMINAL NEURALGIA:
A DIFFICULT DIAGNOSIS.

M.V. Kolycheva¹,
V.N. Shimansky¹,
V.G. Bychenko²,
E.D. Isagulyan¹,
V.K. Poshataev¹

¹"National Medical Research Center of Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko" Ministry of Health of the Russian Federation;

²"National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V. I. Kulakov" Health Ministry of the Russian Federation.

The paper presents the analysis of the importance of clinical and instrumental methods for diagnosis of trigeminal neuralgia. In a retrospective study included 328 patients with referral diagnosis of «trigeminal neuralgia» (TN) for neurosurgical treatment. According to the results of re-examination, the diagnosis was confirmed in only 206 patients who had undergone surgical treatment. Correct diagnosis TN gives a high percentage (98%) positive results when performing vascular decompression.

Keywords:
trigeminal neuralgia, neurovascular conflict, neurovascular contact, Burchiel scale

Contact:
Bychenko Vladimir;
vladimir.bychenko@gmail.com

мозжечковая артерия, или её ветви, или передняя нижняя мозжечковая артерия (ПНМА), 6% или позвоночная артерия, 2%), у части пациентов прилежала вена (3%). По результатам всех МРТ исследований пациентам был поставлен диагноз нейроваскулярного конфликта.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного дифференцированного отбора из 328 пациентов на хирургическое лечение – микроваскулярную декомпрессию тройничного нерва – поступило 206 пациентов (62,8%). В 60% это были женщины (124 пациентки), средний возраст которых составил 58 лет. Боли имели правостороннюю локализацию у 128 пациентов (62,1%), левостороннюю – у 73 (35,4%) и двустороннюю – у 5 (2,4%) пациентов. Длительность болевого синдрома варьировала от 3 мес до 36 лет. Медиана болевого анамнеза составила 10 лет. При повторном анализе МРТ диагноз нейроваскулярного конфликта по результатам ранее проведенных исследований был подтвержден только в 71% случаев, в остальных случаях выявлялся нейроваскулярный контакт [14].

У 82 пациентов после уточнения характера боли диагноз НТН был снят, они были направлены в другие клиники для прохождения дальнейшего лечения. Кроме того, у 37 пациентов диагноз НТН был поставлен лишь на основании данных МРТ (табл. 1) без учета характера болевого синдрома, а у трех пациентов – при полном отсутствии клинических признаков невралгии.

У 3 пациентов тригеминальная невралгия сочеталась с рассеянным склерозом, при этом у них присутствовали все критерии невралгии 1 типа, а на МРТ выявлялся четкий нейроваскулярный конфликт с компрессией или деформацией нерва. У 3 пациентов невралгия сочеталась с гемифациальным спазмом, также в 3 случаях выявлялась невралгия затылочного нерва. В эту группу не вошли пациенты с симптоматической невралгией, обусловленной различными опухолями задней и средней черепных ямок.

У всех прооперированных пациентов наблюдался стойкий и полный регресс болевого синдрома за исключением 11 пациентов, которые были оперированы повторно из-за рецидива болевого синдрома (в сроки от 6 мес до 2 лет), в 3 случаях после хирургического лечения из-за рецидива болевого синдрома проводилось стереотаксическое облучение на аппарате гамма-нож. Во всех случаях интраоперационно были выявлены признаки нейроваскулярного конфликта, описанного по данным МРТ рентгенологом. Полученные результаты хирургического лечения свидетельствуют о правильности постановки диагноза и выбранной тактики лечения.

Показаниями к хирургическому лечению (васкулярной декомпрессии) НТН являлись:

- классический болевой синдром по Берчил 1-го типа, который имеет четкие критерии, и его постановка, как правило, не вызывает затруднений. Эта группа больных поступает на лечение быстро;
- болевой синдром по Берчил 2-го типа с наличием в анамнезе классического болевого синдрома 1 типа.

У всех пациентов обеих групп при проведении МРТ определялись классические признаки нейроваскулярного конфликта с компрессией либо деформацией цистернальной части тройничного нерва.

Ошибки при постановке диагноза НТН в других учреждениях были связаны с:

- измененным порогом болевой чувствительности пациентов (как очень низким, так и высоким);
- недостаточным, чаще скудным, описанием болевого синдрома самим пациентом, что приводило к неправильной постановке диагноза;
- изменением характера болевого синдрома вследствие длительного течения заболевания и проведения различных лечебных мероприятий, в том числе деструктивного характера;
- недооценкой причин начала заболевания или факторов, послуживших пусковым механизмом болевого синдрома;
- постановкой диагноза лишь на основе данных МРТ без учета клинической картины и характера болей;
- недооценкой частоты встречаемости невралгии 2-го типа, а также психогенной боли.

Необходимо помнить, что лицо человека является проекцией его собственного «Я» во внешний мир. В связи с этим боли в лице часто не только являются причиной вторичной депрессии и тревожности, но и, напротив, изначально «несостоявшаяся жизнь», по мнению пациента, может соматизироваться в лицевую боль, особенно если эта боль возникла на фоне физической травмы лица или в результате психотравмирующей ситуации. Только скрупулезно собранный анамнез с частым перекрестным переспрашиванием позволяет поставить правильный диагноз у пациентов с подозрением на поражение тройничного нерва. Необходимо во всех случаях получить четкую картину развития заболевания и, самое главное, четкое описание самой боли.

При длительном течении заболевания характер болевого синдрома может меняться, что в большей степени связано с проведением различных инвазивных мероприятий, в том числе деструктивных, а это крайне затрудняет постановку правильного диагноза.

МРТ не позволяет поставить диагноз невралгии тройничного нерва. Даже методически правильно

выполненное исследование, оцененное грамотным врачом-рентгенологом, показывает лишь анатомические взаимосвязи в мосто-мозжечковом углу. Известно, что приблизительно у 25–37% здорового населения выявляется контакт между сосудом и нервом. Болевой синдром возникает при нарушении целостности миелиновой оболочки нерва, которую просто невозможно оценить при МРТ с использованием CISS (Fiesta). Сегодня появляются данные новых исследований, где анализируются микроструктурные изменения в корешке тройничного нерва в зоне нейроваскулярного конфликта при МР-трактографии. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы установить четкие корреляции между этими изменениями и клинической картиной НТН. Вторым немаловажным аспектом является гипердиагностика из-за смешения понятий «контакта» и «конфликта» между нервом и сосудом. Основным постулатом является то, что МРТ может указать на возможную причину боли, например, сдавление нерва опухолью или кровеносным сосудом, наличие демиелинизирующего заболевания либо воспалительных изменений оболочек по ходу нерва, но постановка диагноза невралгии тройничного нерва только по результатам МРТ невозможна в принципе.

Для постановки правильного диагноза важно тщательно оценивать жалобы пациента, сопоставлять их с ретроспективными данными, результатами осмотра и инструментальных методов диагностики (КТ, МРТ, рентгенографией, ангиографией). Здесь каждый нюанс имеет значение. Постановка диагноза только на основании МРТ с выявлением нейроваскулярного контакта неправомерна, так как у 25–37% здорового населения выявляется контакт между сосудом и нервом. Но и на основании оценки лишь жалоб больного, без учета анамнеза и результатов инструментальных исследований нельзя поставить правильный диагноз, это приводит к неправильному лечению и в ряде случаев к инвалидизации пациентов. Согласно полученным данным, правильно установленный диагноз НТН дает высокий процент (98%) положительного результата при выполнении васкулярной декомпрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azhkenazi A., Levin M. Three common neuralgias. How to manage trigeminal, Occipital and postherpetic pain. *Postgrad Med* 2004; 116: 16–32.
2. Burchiel K.J., Slavin K.V. On the natural history of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2000; 46: 152–155.
3. Burchiel K.J., Clarke H., Haglung M., Loeser J.D. Long-term efficacy of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1988; 69: 132–139.
4. Dandy W.E. Section of sensory root of the trigeminal nerve at the pons: Preliminary report of the operative procedure. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1925; 36: 105–106.

5. Fothergill J. Of a painful affection of the face. Society of Physicians in London: Medical Observations and Inquiries T Cadell, London 1773; Vol 5: 129–142.
6. Goadsby P.J., Lipton R.B. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*. 1997; 120: 193–203.
7. Israel H.A., Ward J.D., Horrell B., Scrivani S.J. Oral and maxillofacial surgery in patients with cronical orofacial pain. *J Oral Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 662–667.
8. Jannetta P.J. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg* 1967; 26: 159–162.
9. Numikko T.J., Eldridge P.R., Trigeminal neuralgia-pathophysiology, diagnosis and current treatment. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87 (1): 117–132.
10. Ratis G., Sicuro L., Giordano M., Pomatto E. Glossopharyngeal neuralgia. *Minerva Stomatol.* 1990; 39: 755–758.
11. Roberts A.M., Person P., Chandran N.B., Hori J.M. Further observation on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1984; 58: 121–129.
12. Shankland W.E. Osteocavitation lesions (Ratner bone cavities): Frequently misdiagnosed as trigeminal neuralgia – a case report/ *Cranio*. 1993; 11: 232–326.
13. Zakrewska J.M. *Trigeminal neuralgia/* London: WB Saunders, 1995.
14. Быченко В.Г., Курашвили Ю.Б., Шиманский В.Н. Особенности выполнения МР-томографии и особенности лучевой анатомии тройничного нерва. *REJR / www.rejr.ru / Том 1 No 3; 2011; C54–62.*

Д.С. Смирнова¹,
М.В. Чурюканов^{1,2},
А.В. Барабанщикова³

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России, кафедра нервных
болезней и нейрохирургии,
Москва, Россия;

²Клиника боли РНЦХ
им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России, кафедра болезней уха,
горла и носа, Москва, Россия

Контакты:

Чурюканов М.В;
mchurukanov@gmail.com

Представлено описание пациентки с длительным анамнезом лицевой и головной боли, наблюдавшей с диагнозом невралгия тройничного нерва около 2-х лет. При дополнительном обследовании у пациентки было выявлено инородное тело в верхнечелюстной пазухе. Проведенное оперативное лечение привело к регрессу болевого синдрома.

ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ ПРИ ИНОРОДНОМ ТЕЛЕ В ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХЕ

Ключевые слова:

лицевая боль, невралгия тройничного нерва, одонтогенная невралгия тройничного нерва, инородное тело, верхнечелюстная пазуха.

Лицевая боль (ЛБ) нередко встречается в клинической практике не только неврологов, но и врачей других специальностей. Иногда за маской типичных болевых синдромов скрываются редкие причины боли в лице, требующие дополнительного обследования и специализированного лечения [11]. Трудности диагностики ЛБ во многом обусловлены объективными причинами. В области лица располагаются органы наиболее значимой и сложно устроенной дистантной рецепции – глаза и уши. Здесь также находятся начальные отделы дыхательной (полость носа, параназальные пазухи, носоглотка) и пищеварительной (полость рта, ротоглотка, зубочелюстной аппарат) систем. Указанные структуры имеют сложную соматическую и вегетативную иннервацию с многочисленными взаимными связями. Лицо имеет высокую персональную значимость, вследствие чего патологические процессы в этой области, даже незначительно выраженные, нередко приобретают сверхценное значение и «обрастают» невротическими проявлениями [16].

Принципиальным является разделение неврогенных ЛБ на типичные и атипичные прозопалгии. Типичные прозопалгии – это пароксизмальные невралгии черепных нервов. Они характеризуются уникальностью этиологии (компрессионный фактор), патогенеза (формирование алгогенной системы пароксизмального типа), клиники и ответа на терапию – эффективны только определенные антиконвульсанты, а не группа анальгетиков в целом [6].

Отдельное место в структуре всех болевых синдромов занимают атипичные ЛБ [11]. Атипичная ЛБ – трудно диагностируемое заболевание, проявляющееся хронической болью в лице, различной локализации и интенсивности продолжительностью не менее 3-х месяцев. В бета-версии Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, 3 издания (МКГБ-3 бета) этой нозологии в большей степени соответствует персистирующая идиопатическая ЛБ [3]. Нередко больные с трудом могут локализовать и описать характер боли. Она может ими ощущаться в глубине носа, глазах, нижней или верхней челюсти. Атипичная ЛБ может развиваться спонтанно или после каких-либо заболеваний, в том числе стоматологических, отоларингологических и др. Часто этому предшествуют и сопровождают расстройства психологического характера, есть данные о возможном невропатическом генезе страдания [1]. Диагностируется атипичная ЛБ после исключения других возможных причин болевого синдрома [13].

Согласно МКГБ-3 бета описанные в III части классификации лицевые боли подразделяются на ЛБ, связанные с патологией анатомиче-

ских структур головы и шеи, краниальные невралгии и центральные боли (табл. 1).

ЛБ нередко встречаются в отоларингологической практике. Причиной их могут быть заболевания носа и его пазух воспалительной природы, опухоли, особенности анатомического строения ЛОР-органов, травматические поражения или хирургические вмешательства на органах уха, горла и носа. Также могут встречаться ЛБ психогенной природы, возникающие

при отсутствии достоверной органической основы [5, 13]. В ряде случаев такая ЛБ является основным проявлением еще не установленных психических расстройств, варьирующих от невротического до психотического уровня. ЛБ у больных с заболеваниями ЛОР-органов чаще всего носят соматический характер, т.е. в первичном патологическом очаге происходит раздражение рецепторов чувствительных нервов.

Таблица 1

Лицевые боли (III часть МКГБ-3 Бета) [7].

Головные и лицевые боли, связанные с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица
11.6. ЛБ, связанная с дисфункцией зубов или челюстей (зубочелюстной системы)
11.7. ЛБ, связанная с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС)
11.8. ЛБ, связанная с воспалением шило-подъязычного отростка
13. Краниальные невралгии и центральные причины ЛБ
13.1. Тригеминальная невралгия
1.1. Классическая тригеминальная невралгия
1.1.1. Классическая пароксизмальная тригеминальная невралгия
1.1.2. Классическая тригеминальная невралгия с сопутствующей персистирующей лицевой болью
1.2. Болезненная тригеминальная невропатия
1.2.1. Болезненная тригеминальная невропатия, связанная с острой инфекцией HERPES ZOSTER
1.2.2. Постгерпетическая тригеминальная невропатия
1.2.3. Болезненная посттравматическая тригеминальная невропатия
1.2.4. Болезненная тригеминальная невропатия, связанная с бляшкой рассеянного склероза
1.2.5. Болезненная тригеминальная невропатия, связанная с объемным образованием
1.2.6. Болезненная тригеминальная невропатия, связанная с другими нарушениями
13.2. Глоссофарингеальная невралгия
13.3. Невралгия промежуточного (лицевого) нерва
3.1. Классическая невралгия промежуточного нерва
3.2. Невропатия промежуточного нерва, связанная с инфекцией HERPES ZOSTER
13.4. Невралгия затылочного нерва (окципитальная невралгия)
13.5. Неврит зрительного нерва
13.6. Головная боль (ГБ), связанная с ишемическим параличом глазодвигательного нерва
13.7. Синдром Толоса-Ханта
13.8. Паратригеминальный окулосимпатический синдром (синдром Редера)
13.9. Рецидивирующая болезненная офтальмоплегическая невропатия (в МКГБ-2 2004 г. – «офтальмоплегическая» мигрень)
13.10. Синдром «горящего рта»
13.11. Персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ)
13.12. Центральные невропатические боли
14.1. Центральная невропатическая боль, связанная с рассеянным склерозом
14.2. Центральная боль после инсульта

Лицевая боль при инородном теле в верхнечелюстной пазухе

Частыми причинами ноцицептивной боли в области лица являются различные заболевания зубов [11, 16]. Эпидемиологические исследования по данному вопросу весьма немногочисленны, клинические характеристики данного вида боли размыты. Причиной зубной боли, как правило, являются заболевания зубов и прилегающих тканей, такие как кариес, переломы зубов, а также уменьшение слоя дентина, вплоть до его эрозии. Интересен факт, что боль может сохраняться после травматического перелома зуба и даже после стоматологических манипуляций по его восстановлению [12]. При заболеваниях периодонтальных тканей боль наиболее слабая и реже возникает при гингивитах (6%), хотя значительно увеличивается по мере прогрессирования заболевания при формировании периодонтальных карманов (25%). Наиболее выражен болевой синдром при вовлечении в патологический процесс пульпы, которая богата снабжена Аδ- и С-волоконками, а также Аβ- и симпатическими волокнами. Несмотря на широкий диапазон раздражителей, рецепторы пульпы преимущественно мономодальные, однако среди них встречаются и «спящие» ноцицепторы. Высокую болевую чувствительность внутризубных тканей также определяет замкнутость пространства, в результате даже незначительный воспалительный процесс и отек приводит к повышению внутризубного давления, вызывающего боль. Острый периапикальный абсцесс, так же, как и обострение хронического абсцесса, приводит к некрозу пульпы, характеризуется выраженным болевым синдромом, который связан с отеком и повышением внутризубного давления, но в ряде случаев протекает без отека [15, 20].

Эпизодическая лицевая невропатическая боль включает в себя пароксизмальные невралгии, из которых наиболее часто встречается тригеминальная невралгия. Невралгия тройничного нерва (НТН) (болезнь Фозергиля, болевой тик) является компрессионной невропатией со специфическим пароксизмальным проявлением позитивных сенсорных симптомов или симптомов раздражения [13]. Наиболее вероятная причина НТН заключается в компрессии тройничного нерва на интра- или экстракраниальном уровне. Причиной может являться объемный процесс в задней черепной ямке (невринома слухового нерва, менингиома, глиома моста), дислокация и расширение извитых мозжечковых артерий, аневризма базилярной артерии, формирование туннельного синдрома (сдавление 2 и 3 ветви нерва в костных каналах – подглазничном и нижней челюсти при врожденной их узости и в случае присоединения сосудистых заболеваний в пожилом возрасте), в результате местного одонто- или риногенного воспалительного процесса. Компрессия нарушает аксоток, приводит к накоплению патогенов, активации

аутоиммунных процессов и обуславливает очаговую демиелинизацию [19]. Заболевание может развиваться после удаления зуба (поражается луночковый нерв и возникает одонтогенная невралгия), в результате нарушения кровообращения в стволе мозга, в результате герпетической инфекции, реже вследствие демиелинизации корешка тройничного нерва при рассеянном склерозе. Особенностью боли является кратковременность пароксизма, длящегося обычно в течение нескольких секунд. Боль сравнивается с ощущением прохождения электрического тока, мучительным дерганьем, прострелом. Курковые зоны располагаются также на слизистой оболочке полости рта, а у некоторых больных – только в этой области. Нередко курковой зоной является зуб. При объективном обследовании больных, помимо курковых зон, нередко отмечаются болезненность при надавливании в точке выхода соответствующей ветви тройничного нерва на лице, иногда участки гиперестезии в зоне пораженной ветви [13, 18]. Пароксизм боли пациенты сравнивают с «ударом электрическим током», «прострелом», «ударом молнией». Приступы боли возникают при разговоре, приеме пищи, туалете лица и полости рта, при дуновении холодного воздуха в прохладную дождливую погоду. Специфическим диагностическим критерием НТН является аллодиния: возникновение болевого пароксизма в результате раздражения триггерных зон незначительными неболевыми раздражителями (мягкой кисточкой, кусочком ваты и т.п.). Аналогичной клинической картиной на протяжении многих лет может проявляться и вторичная НТН, обусловленная опухолями боковой цистерны моста, артериовенозными мальформациями, аномалией Арнольда-Киари, платибазией, рассеянным склерозом и др. [13, 17].

Приводим клиническое наблюдение пациентки, поступившей в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с диагнозом «невралгия тройничного нерва».

Больная Л., 27 лет, поступила в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на приступы тупых, ноющих, реже стреляющих болей в надглазничной области, в области внутреннего угла глаза, скуловой дуги слева, в теменной области и шейно-затылочной области слева, продолжительностью несколько часов, сопровождающиеся ощущением онемения в области ниже скуловой дуги до подбородка слева. Пациентка считает себя больной с 2015 г., когда после легкой травмы головы длительно держала лед на лице в области скуловой дуги слева. Была консультирована амбулаторно, данных за ЧМТ не получено (МРТ головного мозга от 16.09.2015 г. – патологических изменений веще-

ства головного мозга не выявлено, визуализируется киста прозрачной перегородки).

Вскоре после травмы пациентка стала обращать внимание на приступы стреляющих болей умеренной интенсивности преимущественно в левой половине лица в надглазничной области, в области внутреннего угла глаза, в области скуловой дуги, на ощущения онемения в области ниже скуловой дуги до подбородка слева.

Пациентка была консультирована неврологом, установлен диагноз «невралгия тройничного нерва слева, дорсопатия шейного отдела позвоночника», рекомендован прием карбамазепина 0,2 г/сут (по 1/2 таблетки 2 раза в день), витаминов группы В. Назначенное лечение не было эффективным. 10.02.2016 г. обратилась в диагностический центр, где был вновь установлен диагноз «невралгия тройничного нерва», рекомендован окскарбазепин 0,3 г (по 1 таблетке 2 раза/сут) после еды. Повторно выполнено МРТ головного мозга (04.04.2016 г.). Согласно описанию: «МР-картина единичных очаговых изменений вещества головного мозга дисциркуляторного характера, киста прозрачной перегородки, признаки локального мастоидита слева, что свидетельствует о перенесенном воспалительном процессе». Через некоторое время, в связи с неэффективностью лечения, пациентка обратилась за медицинской помощью в частную клинику, была консультирована оториноларингологом, был установлен диагноз «острый ринофарингит, остаточные явления. Состояние после перенесенного отита слева». Была выполнена компьютерная томография височных костей (19.04.2016 г.), описанная следующим образом: «Аномалия строения в виде наличия дистопированного зуба в задних отделах правой верхнечелюстной пазухи. Утолщение слизистой отдельных клеток левого носовидного отростка (наиболее вероятно имеют место остаточные поствоспалительные изменения)». Тональная пороговая аудиометрия от 19.04.2016 г. – слух в пределах возрастной нормы. 06.10.2016 г. обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

В анамнезе жизни: раннее развитие без особенностей, образование высшее, профессиональных вредностей нет, сопутствующую соматическую патологию пациентка отрицает, аллергоанамнез не отягощен, вредных привычек не имеет. Из перенесенных операций – стоматологическая операция на верхнем зубном ряде слева в январе 2015 г. Гинекологический анамнез без особенностей, наследственный анамнез не отягощен.

В неврологическом статусе выявлена гипестезия в надглазничной области, в области внутрен-

него угла глаза, скуловой дуги слева, курковых зон при осмотре не обнаружено.

Лабораторные исследования: общий и биохимический анализ крови без патологии.

Учитывая клиническую картину заболевания, данные анамнеза, неврологического и невроортопедического статуса, в связи с отсутствием типичной для НТН клинической картины болевого синдрома, для уточнения его генеза пациентке было предложено пройти дообследование. Для верификации диагноза было рекомендовано проведение мигательного рефлекса, учитывая данные анамнеза пациентки о возможном наличии дистопированного зуба, было рекомендовано повторное проведение КТ головы.

По данным исследования мигательного рефлекса – сохранность ранних и поздних компонентов мигательного рефлекса с двух сторон.

КТ головного мозга: инородное тело в верхнечелюстной пазухе, частично перекрывающее выход в носовой ход, размерами 2,3–4,5–3 мм, металлической плотности (рис. 1).

В связи с нормальными результатами исследования мигательного рефлекса и данными о наличии

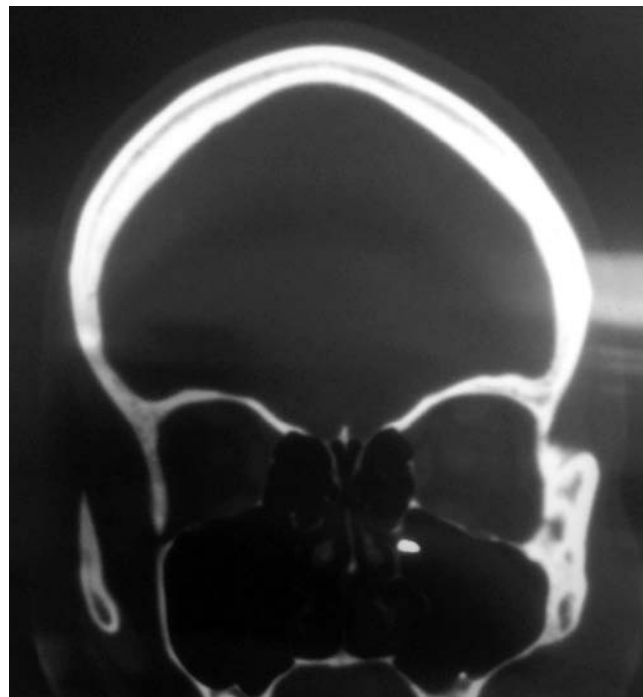


РИСУНОК 1
ИНОРОДНОЕ ТЕЛО В ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХЕ,
ЧАСТИЧНО ПЕРЕКРЫВАЮЩЕЕ ВЫХОД В НОСОВОЙ ХОД,
РАЗМЕРАМИ 2,3–4,5–3 ММ, МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ.

FACIAL PAIN WITH A FOREIGN BODY
IN THE MAXILLARY SINUS

D.S. Smirnova¹,
M.V. Churykanov^{1,2},
A.V. Barabanschikova³

¹Chair of nervous diseases
and neurosurgery, First MSMU
n. a. I. M. Sechenov of Ministry
of Healthcare, Moscow, Russia;

²Pain clinic of Russian Scientific
Surgery Center named after
academician B.V. Petrovsky,
Moscow, Russia;

³Chair of diseases of the ear,
nose and throat, First MSMU
n. a. I. M. Sechenov of Ministry
of Healthcare, Moscow, Russia

The article presents description
of a patient with a long history
of facial pain and headache, observed
with a diagnosis of trigeminal
neuralgia for about 2 years.
If additional examination
of the patient was founded a foreign
body in the maxillary sinus. Operative
treatment led to the regression
of pain syndrome.

Keywords:
facial pain, trigeminal neuralgia,
odontogenic trigeminal neuralgia,
foreign body, maxillary sinus

Contact:
Churykanov M.V.;
mchurukanov@gmail.com

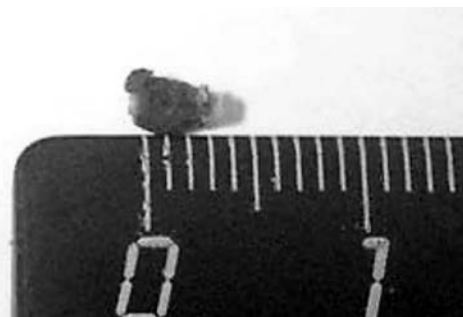


РИСУНОК 2
ИНОРОДНОЕ ТЕЛО РАЗМЕРАМИ 2,3–4,5–3 ММ.

инородного тела в области верхнечелюстной пазухи диагноз «невралгия тройничного нерва» был поставлен под сомнение. Рекомендовано постепенно снижать дозу карбамазепина с ее постепенной отменой, а также рекомендована консультация оториноларинголога.

Консультация оториноларинголога – диагноз: «Инородное тело в верхнечелюстной пазухе, частично перекрывающее выход в носовой ход, размерами 2,3–4,5–3 мм, металлической плотности. Подлежит удалению в плановом порядке эндоскопическим методом».

С учетом выявленных по данным КТ головного мозга изменений приступы стреляющих болей в надглазничной области и области внутреннего угла глаза стали трактоваться как имеющие вторичный генез и обусловленные наличием инородного тела в верхнечелюстной пазухе. После проведенного оперативного вмешательства – удаления инородного тела (рис. 2) – пациентка отметила исчезновение болевого синдрома в левой половине лица.

Обсуждение

В представленном наблюдении пациентка длительное время страдала лицевыми болями, получала комбинированную терапию по поводу НТН. Атипичная картина невралгии тройничного нерва (несовпадение дерматомов), отсутствие эффекта от лечения, а также наличие в анамнезе стоматологического вмешательства указывали на возможность соматогенной природы ЛБ.

На основании тщательного анализа клинических особенностей боли и анамнеза была проведена КТ головы и установлена причина боли – инородное тело овальной формы, металлической консистенции, располагающееся в области соустья верхнечелюстной пазухи. В процессе эндоскопической операции на левой верхнечелюстной пазухе был обнаружен блок соустья верхнечелюстной пазухи с полостью носа. После расширения соустья было визуализировано и удалено инородное тело белого цвета размерами 2,3–4,5–3 мм.

Вероятно, инородное тело имеет одонтогенную природу, т.е. попало в верхнечелюстную пазуху после стоматологического вмешательства. Случай интересен тем, что инородное тело обнаружено в нетипичном месте. В обычных условиях верхнечелюстная пазуха функционирует следующим образом: мерцательный эпителий осуществляет движение (клиренс) тонкого слоя слизи по определенному круговому пути со стороны боковой, передней и задней стенок книзу и в сторону медиаль-

ной стенки кверху в область входа в пазуху и далее в полость носа [12]. Возможно, что после попадания пломбировочного материала в полость пазухи произошло ее перемещение из альвеолярной бухты по такому же кругу, как и перемещение в норму продуцируемой слизи. Для эвакуации инородного тела должно было функционировать соустье верхнечелюстной пазухи, которое в данном случае было сужено до минимальных размеров, не позволяющих

инородному телу самопроизвольно переместиться в полость носа.

Данный клинический случай показывает, что тщательный сбор анамнеза, внимание к клиническим особенностям боли и обоснованное проведение дополнительного обследования способствуют установлению генеза ЛБ и позволяют провести адекватное ситуации лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Строков И.А., Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов под ред. Н.Н. Яхно, М.: «Мед-Пресс». 2009: 302.
2. Балязина Е.В. Диагностика классической невралгии тройничного нерва. Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону. <http://old.ssmu.ru/bull/10/04/18.pdf>.
3. Баринов А.Н., Пархоменко Е.В. Цервикогенная головная боль – дифференциальная диагностика и лечение//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012; 3: 24–28.
4. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике//М., МЕДпресс, 1999: 171–216.
5. Гусев Е.И. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни: справочник/Е.И. Гусев, Г.С. Бурд, А.С. Никифоров. М.: Медицина, 1999: 880.
6. Карлов В.А. Невралгия тройничного нерва. Справочник поликлинического врача. 2004; 04: 56–59.
7. Краткая версия Международной классификации головных болей. Доступно по:www.headache.ru/files/МКГБ-3%20short.doc. Ссылка активна на 08.10.2017.
8. Махинов К.А., Баринов А.Н., Жестикова М.Г. и др. Лицевая боль. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(7): 79–88.
9. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Головные боли при патологии шеи, глаз, ЛОР-органов, зубов, рта, других тканей лица и черепа. Общая неврология – 2007: 720.
10. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Оториноларингология. Руководство для врачей. 2001: 36.
11. Филатова Е.Г. Неврогенная боль в области лица. Доступно по: <http://www.paininfo.ru/practitioner/neurology/prosopalgia/neurogenic/>. Ссылка активна на 08.10.2017.
12. Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Современные стратегии терапии атипичных лицевых болей. Эффективная фармакотерапия, 2013: 32.
13. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Том 2//М.: Медицина. 2007.
14. Brennan D.S., Spencer A.J., Roberts-Thomson K.F. Quality of life and disability weights associated with periodontal disease. J DentRes. 2007; 86(8): 713–7.
15. Campanelli C.A., Walton R.E., Williamson A.E., et al. Vital signs of the emergency patient with pulpal necrosis and localized acute apical abscess. J Endod. 2008; 34(3): 264–7. Epub
16. Lubisich E.B., Hilton T.J., Ferracane J. Northwest precedent cracked teeth: a review of the literature. J EsthetRestor Dent. 2010; 22(3): 158–67.
17. Silva Nathalia Santos Viana, da Silva, Luciana Alvarenga a, Jaluul Omar, Jacob-Filho Wilson, Siqueira Silvia Regina Dowgan Tesseroli. Oral infections, comorbidities and sensory evidences in elderly: Cross-sectional study. ArchGerontolGeriatr. 2017 Nov; 73: 15–20.
18. Slade G.D. Epidemiology of dental pain and dental caries among children and adolescents. Community Dent Health. 2001; 18(4): 219–27.
19. Stefano Giulia, Truini Andrea, Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia, Expert Review of Neurotherapeutics, 2017, 17, 10 :10031011.
20. Vadivelu Nalini, Vadivelu Amarender, Kaye Alan D. Orofacial Pain: A Clinician's Guide. Springer 2014.

В.А. Широков¹,
Е.Л. Лейдерман¹,
М.Н. Зырянов²

¹НПО «Клиника неврологии»,
ФБУН «Екатеринбургский
медицинский научный
центр ПОЗРПП»,
Екатеринбург, Россия;

²Отделение лучевой
диагностики ФГБУ
«Уральский НИИ ОММ»
МЗ РФ, Россия

Контакты:

Широков Василий Афонасьевич;
vashirokov@gmail.com

В статье приведено клиническое наблюдение остро начавшегося невропатического хронического болевого синдрома с развитием периферической и центральной сенситизации, «поддерживаемого» вегетативной недостаточностью на центральном и сегментарном уровнях у пациента после расслоения аневризмы торакоабдоминального отдела аорты. Клиническими проявлениями являлись жгучая боль в мезогастральной области, стреляющие боли в грудном отделе позвоночника, межреберьях, поясничной области, парестезии в кистях и стопах. Болевой синдром сопровождался отеком голени и стоп. Интенсивность боли уменьшилась после приема прегабалина.

ОСТРЫЙ ДЕБЮТ НЕВРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА С ДИССЕКЦИЕЙ АОРТЫ

Ключевые слова:

невропатическая боль, расслаивающаяся аневризма аорты.

Актуальность помощи пациентам с острыми и хроническими болевыми синдромами является важной медицинской и социальной задачей и требует индивидуального подхода [1, 2].

Пациент Ф., 43 года, находился под динамическим наблюдением с октября 2015 г. Обратился с жалобами на боли жгучего характера в животе около пупка, стреляющие боли в грудном отделе позвоночника, межреберьях, поясничной области, парестезии в кистях и стопах. Периодически беспокоит отеком голени и стоп. Также появились приступы страха, сопровождающиеся сердцебиением, потливостью, шумом в голове, тошнотой. Появилась метеозависимость, плохой сон. Физические нагрузки вызывают появление жгучей боли в мезогастральной области.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с января 2015 г., когда на фоне повышенного АД почувствовал резкую слабость, учащенное сердцебиение. Значения этому эпизоду не придавал. 10.09.15 в экстренном порядке был госпитализирован в реанимационно-анестезиологическое отделение с острым болевым синдромом в левой половине грудной клетки, вдоль позвоночника, левой поясничной области. Острейший болевой синдром, «как будто на кол посадили», сопровождался двигательным беспокойством «не мог сидеть, стоять, дышать», профузным потом, слабостью, спутанностью сознания. Установлен диагноз: расслаивающаяся аневризма торакоабдоминального отдела аорты. ГБ III ст, 3 ст., риск 4. После стабилизации состояния 16.09.15 был переведен в сосудистое хирургическое отделение. При дообследовании, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, верифицирована расслаивающаяся аневризма торакоабдоминального отдела аорты 3Б тип с тромбированием ложного просвета в грудном отделе с уровня чревного ствола, верхней брыжеечной артерии (рис. 1). Учитывая закрытие проксимальной фенестрации, тромбирование ложного просвета в грудном отделе, показания к хирургической коррекции нет. Тактика ведения консервативная.

Анамнез жизни: с 19 лет отмечается подъем АД. В возрасте 23 лет установлен диагноз: гипертоническая болезнь. Гипотензивную терапию не принимал. Стаж курения больше 10 лет. Не курит в течение года. Операций, травм не было.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, повышенного питания.

Черепные нервы: правая глазная щель уже левой. Ослаблена конвергенция с 2-х сторон. Гипоалгезия в области I, II ветвей тройничного

ACUTE ONSET OF NEUROPATHIC
CHRONIC PAIN SYNDROME
IN A PATIENT WITH AORTIC
DISSECTION)

V.A. Shirokov¹,
E.L. Leiderman¹,
M.N. Zyryanov²

¹Neurology clinic, Ekaterinburg
Medical Research Center
for Prophylaxis and Health Protection
of Industrial Workers,
Ekaterinburg, Russia

²Radiology Department, Maternity
and Child Care Research Institute,
Ekaterinburg, Russia

The article presents a case study of acute onset of neuropathic chronic pain syndrome causing peripheral and central sensitization, the pain syndrome being associated with autonomic failure at both central and segmental levels in a patient with thoracoabdominal aortic aneurism dissection. The clinical manifestations included burning pain in the mesogastric region, shooting pains in the thoracic spine, intercostal spaces and lumbar region as well as paresthesia in the hands and feet. The pain was accompanied by foot and shin swelling. Pain intensity was reduced by Pregabalin.

Keywords:

Keywords: neuropathic pain, dissecting aortic aneurysm.

Contact:

Shirokov V.A.;
vashirokov@gmail.com

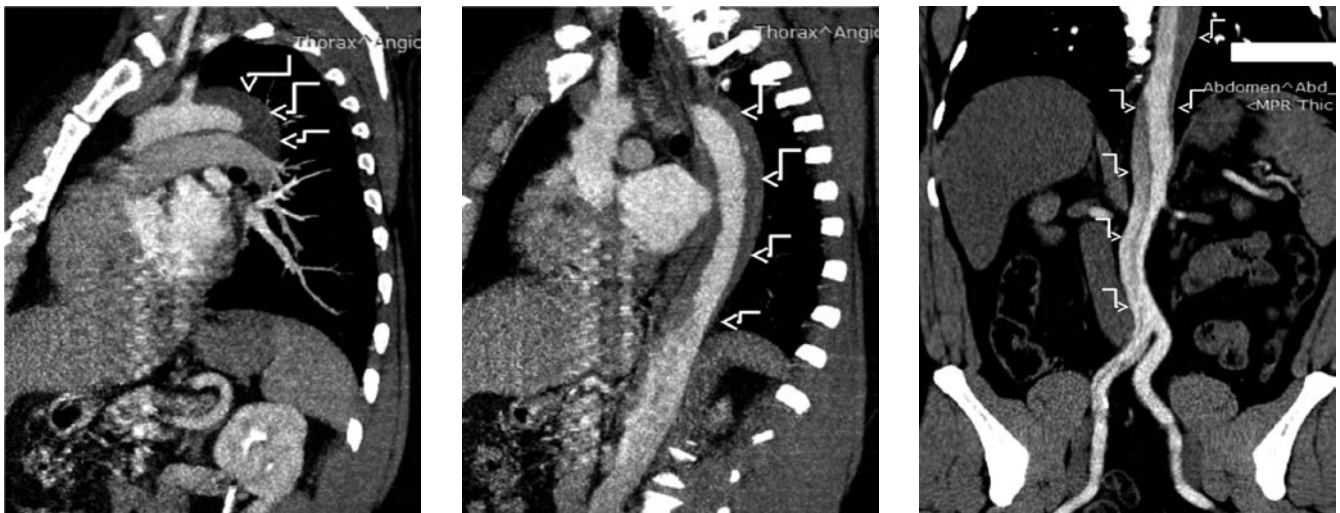
нерва справа. Объем движений в суставах верхних и нижних конечностей полный. Слегка ограничен объем движений в шейном и поясничном отделах позвоночника. Гипералгезия кистей и стоп. Участки гипералгезии в грудном отделе на уровне Th₈–Th₁₂. Глубокая мышечная чувствительность сохранена. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей оживлены, без разницы. С нижних конечностей – коленные оживлены, с расширенной рефлексогенной зоной, ахилловы снижены с 2-х сторон. Брюшные рефлексы снижены с 2-х сторон. Патологических рефлексов нет. Положительный хоботковый рефлекс и рефлекс Маринеску справа. В позе Ромберга покачивается, мелкоразмашистый тремор пальцев вытянутых рук. Пальценосовую пробу выполняет с интенцией. Коленно-пяточная проба – без атаксии. Для лечения болевого синдрома рекомендован прегабалин 450 мг/сут. Во время повторной консультации спустя месяц больной отмечает уменьшение болевого синдрома, уменьшение частоты приступов панических атак, улучшение ночного сна. Сохраняется депрессивное состояние, гипотимия.

Обсуждение

Пусковым механизмом развития невропатического синдрома в этом наблюдении явилась центральная сенситизация, обусловленная массивной ноцицептивной ирритацией задних рогов спинного мозга при остром развитии аневризмы грудного и брюшного отделов аорты. Дополнительным механизмом проявления невропатического болевого синдрома является повреждение (сдавление) постганглионарных вегетативных волокон чревного сплетения (plexus coeliacus), которое сформировано волокнами грудного и брюшного отделов симпатического ствола, а также чувствительными (внутренностными) парасимпатическими волокнами блуждающего нерва. Подвздошные сплетения, образующиеся из сплетения брюшной аорты, иннервируют нижние конечности. Кроме того, на фоне острейшей боли и перераспределения кровотока (ишемии) в процесс также вовлекается и центр вегетативной регуляции – таламус. Развитие центральной сенситизации поддерживается афферентной стимуляцией нейронов задних рогов спинного мозга на фоне сформировавшейся вегетативной недостаточности. Доказано, что симпатическая нервная система может участвовать в развитии невропатической боли за счет того, что норадреналин, высвобождаемый в симпатических терминалях, стимулирует окончания чувствительных нервов, вызывая болевые ощущения, что в свою очередь поддерживает дальнейшую симпатическую активность. Именно активацией симпатических эфферентов объясняется сенситизация ноцицепторов, поскольку в нормальных условиях они не чувствительны к катехоламинам [3].

При анализе клинического наблюдения обращает на себя внимание развитие вегетативной недостаточности как на надсегментарном (панические атаки), так и на сегментарном уровне в виде отечности кистей и стоп. Периферическая отечность кистей и стоп обусловлена нарушением симпатической иннервации малых кровеносных сосудов в конечностях. При этом происходит снижение вазоконстрикторных и преваляирование вазодилатирующих влияний, что приводит к открытию артериовенозных шунтов и увеличению кожного кровотока. Используемый в литературе для описания схожих клинических проявлений термин («невропатический» отек) также частично является и объяснением развития комплексного регионального болевого синдрома, облигатным проявлением которого является вегетативная недостаточность.

Острый дебют невропатического болевого синдрома у пациента с диссекцией аорты



А. Дуга аорты

В. Грудной отдел аорты

С. Брюшной отдел аорты

РИСУНОК 1

НА МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЯХ СТРЕЛКАМИ УКАЗАНА РАССЛАИВАЮЩАЯСЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ.

Появившиеся после перенесенного острого расслоения аорты аффективные расстройства: приступы страха, сопровождающиеся сердцебиением, потливостью, шумом в голове, тошнотой, подтверждают надсегментарный уровень поражения вегетативной системы.

Анализируя данное клиническое наблюдение, нельзя не отметить и наличие ноцицептивного компонента, связанного с нарушением (повреждением) целостности стенки аорты. Тем не менее ведущим механизмом является невропатический с характерными клиническим проявлениями, кото-

рые сохраняются после восстановления больным трудоспособности. Подтверждением невропатического характера болевого синдрома у пациента кроме клинических проявлений также является и эффективность антиконвульсантов, в частности, прегабалина.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует острое начало невропатического хронического болевого синдрома с развитием периферической и центральной сенситизации, «поддерживаемого» вегетативной недостаточностью на центральном и сегментарном уровнях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011: 30–39; 90–92.
2. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение: монография /В.А.Широков. 3-е изд., перераб. и доп. М.:

МЕДпресс-информ, 2016. 240 с. с илл.

3. Яхно Н.Н., Давыдов О.С. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. В кн: «Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты». Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2016; 605–627.

Д.Л. Пасхин,
Д.С. Смирнов,
С.А. Асратян

ГБУЗ «Городская клиническая
больница им. В.М. Буянова
ДЗМ», Москва, Россия

Контакты:
Пасхин Дмитрий Львович;
yas-tome@mail.ru

Поражение ветвей тройничного нерва вирусом ветряной оспы в подавляющем большинстве случаев сопровождается выраженными болями, которые сохраняются длительное время после регресса кожных проявлений. Болевой синдром при этом носит нейропатический характер и имеет высокий риск резистентности к консервативной терапии. Нейростимуляция при лицевых болях применяется около полувека, однако до сих пор в литературе описаны единичные случаи или выборки малого объема. Считается, что наиболее вероятным механизмом действия метода является теория «воротного контроля боли». В статье представлено собственное клиническое наблюдение успешной нейростимуляции ветвей тройничного нерва при постгерпетической невралгии.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТЕСТОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ ВЕТВЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА ПРИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Ключевые слова:
постгерпетическая невралгия; тригеминальная невралгия; тройничный нерв; нейростимуляция; постгерпетическая невралгия.

Постгерпетическая невралгия тройничного нерва является одной из самых тяжелых форм фармакорезистентных лицевых болей, которые сохраняются после разрешения сыпи при опоясывающем герпесе (*Herpes zoster*), вызванным вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster*).

Varicella zoster представляет собой высоконтагиозный двухцепочечный ДНК-вирус семейства герпесвирусов. Первичное заражение проявляется ветряной оспой, при этом вирус оседает в латентном состоянии в ганглиях задних корешков спинного мозга, черепно-мозговых нервов или ганглиях вегетативной нервной системы. Реактивация вируса происходит при снижении клеточно-опосредованного иммунитета или у лиц пожилого возраста. Реактивированный вирус реплицируется и распространяется по чувствительному нерву. Воспаление периферического нерва вызывает его демиелинизацию, Валлеровскую дегенерацию и последующее фиброзирование. Это приводит к повышенной импульсации из первичных афферентов на фоне недостатка ингибирующих влияний и проявляется в болях с дерматомным распределением [3]. В области лица наиболее часто поражаются I и/или II ветви тройничного нерва.

Выделяют три фазы боли, обусловленной поражением вирусом нерва и возникающей в разные временные промежутки:

- боль при острой герпетической невралгии, которая сопровождается появлением сыпи и длится около 30 дней;
- боль при подострой герпетической невралгии, которая длится 30–120 дней после возникновения сыпи;
- боль при постгерпетической невралгии, которая сохраняется более 120 дней после исчезновения высыпаний [2].

М.С. Rowbotham и соавт. (1998) [6] выделили три подтипа чувствительных расстройств, характерных для постгерпетической невралгии:

Электростимуляции ветвей тройничного нерва

1 подтип – характерна механическая аллодиния с нормальной температурной чувствительностью или гипералгезией (25% пациентов);

2 подтип – характеризуется наличием аллодинии со снижением температурной чувствительности (50% больных);

3 подтип – представляет собой деафферентационную боль без аллодинии, но с грубыми чувствительными расстройствами (25% пациентов).

Для пациентов с постгерпетической невралгией не существует разработанных протоколов лечения, что связано с трудностями оценки эффективности предлагаемых методов. Основными факторами, осложняющими оценку, являются небольшие размеры выборки, трудности с назначением плацебо в контрольной группе, отсутствие унификации результата лечения [5]. Выбор терапии, как правило, определяется сопутствующими заболеваниями пациента, побочными эффектами препаратов и предпочтениями больного. Обычно схема лечения включает противосудорожные средства, антидепрессанты (как трициклические, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и местные аппликации 5% лидокаинового пластыря в качестве препаратов первой линии терапии. Аппликации пластыря с высококонцентрированным 8% касацином, трамадол и опиоидные анальгетики рекомендованы в качестве лечения второй и третьей линий [2].

Помимо консервативных методов, все более широкое применение находят нейрохирургические методы лечения боли при постгерпетической невралгии. Использование электрической стимуляции периферических нервов в лечении лицевых болей впервые было описано в 1960 г. А в 1965 г. R. Melzack и P.D. Wall [4] описали теорию «воротного контроля боли», которая до настоящего момента считается наиболее вероятной схемой, объясняющей механизм действия нейростимуляции. Несмотря на то что с момента установки первого стимулятора на ветви тройничного нерва прошло более 50 лет, при постгерпетической невралгии лица в литературе описаны лишь единичные случаи применения данного метода и исследования с малым количеством больных [1, 3, 8].

В настоящее время нейростимуляцию при фармакорезистентном болевом синдроме рекомендуют проводить в 2 этапа:

1 этап: тестовый период нейростимуляции – имплантация электрода на периферический нерв с наружным его выведением и подключением к наружному генератору импульсов. Цель этапа –

определение эффективности метода и подбор оптимальных параметров импульсов.

2 этап: имплантация постоянной системы нейростимуляции.

Представляем собственное клиническое наблюдение успешной тестовой стимуляции ветвей тройничного нерва при постгерпетической невралгии.

Пациент К., 67 лет, госпитализирован в отделение нейрохирургии ГКБ им. В.М. Буянова с жалобами на постоянные интенсивные боли в левой половине лица, периодически усиливающиеся, с наличием приступов, которые провоцируются механическим раздражением кожи и сопровождаются слезотечением и светобоязнью.

Из анамнеза известно, что 2 года назад пациент переболел опоясывающим герпесом. Клиническая картина острого периода проявлялась интоксикационным синдромом, характерной сыпью и болями в верхней левой половине лица. На фоне противовирусной терапии кожные проявления регрессировали, однако сохранялся болевой синдром. В последующем лечение проводилось противосудорожными препаратами в сочетании с трициклическими антидепрессантами, прием которых сопровождался выраженными побочными эффектами. Проводилось также лечение с местным применением аппликаций 5% лидокаина, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками была неэффективна. На момент поступления в клинику для купирования боли пациент получал до 4–5 таблеток трамадола в сутки.

При осмотре в неврологическом статусе определялись аллодиния со снижением температурной чувствительности в зоне иннервации I и II ветвей левого тройничного нерва (второй подтип по Rowbotham). Любое механическое раздражение кожи левой половины лица провоцировало болевой приступ, что ограничивало повседневную активность и снижало качество жизни пациента. Фоновый болевой синдром соответствовал 8 баллам по ВАШ, в момент приступа интенсивность боли достигала 10 баллов. Невропатический характер боли был подтвержден клинически и с помощью вопросников PainDETECT (31 балл) и DN4 (8 баллов).

Для проведения первого этапа нейростимуляции пациенту была выполнена пункционная подкожная имплантация тестовых электродов под рентгенологическим контролем в проекции выхода I и II ветвей тройничного нерва. В связи

THE CLINICAL CASE
OF SUCCESSFUL TEST-STIMULATION
OF TRIGEMINAL NERVE BRANCHES
IN A PATIENT WITH POST-HERPETIC
TRIGEMINAL NEURALGIA.

D.L. Pashkin,
D.S. Smirnov,
S.A. Asratyan

V.M. Buyanov City State Clinical
Hospital, Moscow, Russia

The defeat of the trigeminal nerve branches by the varicella-zoster virus is overwhelmingly accompanied by severe pain that persists for a long time after the regression of the skin manifestations. Syndrome of the pain is neuropathic and has a high risk of resistance to conservative therapy. Neurostimulation for facial pain treatment has been used for 50 years, but have been described in the literature single cases or samples of small volume. The most likely mechanism of the method is the «gate control theory». We present clinical observation of the successful neurostimulation of the trigeminal nerve branches in postherpetic neuropathy.

Keywords:
post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, trigeminal nerve, neurostimulation, post-herpetic neuropathy.

Contact:
Pashkin D.L.;
yas-moe@mail.ru



РИСУНОК 1
Пункция иглой ТУОХИ подкожной клетчатки
В ПРОЕКЦИИ 1 ВЕТВИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА:
1 – игла ТУОХИ.

с выраженностью болевого синдрома операция выполнялась под общей анестезией. Точками вколов были выбраны лобная и скуловая области [7] (рис. 1). Траектория игл выбиралась с таким расчетом, чтобы они пересекали ход надглазничного и подглазного нервов и находились параллельно и на расстоянии 1,5 см кверху и книзу от края глазницы (рис. 2). По иглам были имплантированы 8-контактные тестовые электроды фирмы St. Jude Medical (USA). После размещения электродов иглы удалялись, а электроды фиксировались лигатурами к коже (рис. 3).

В послеоперационном периоде проводилась нейростимуляция с помощью наружного генератора импульсов MTS, St. Jude Medical (USA). При подборе режимов ориентировались на полный охват парестезиями области боли, отсутствие неприятных ощущений и последующий регресс болевого синдрома. Наилучший эффект получен при частоте 300 Гц, ширине импульса 80 мксек, силе тока от 1 до 2,6 мА и последовательности контактов 1:0000+—00—:8.

Стимуляция осуществлялась в постоянном режиме в течение 6 суток. На ее фоне с первых часов отмечена положительная динамика. Фоновая боль постепенно регрессировала до 1 балла по ВАШ (т.е. более чем на 90%), приступы не возобновлялись, стало возможным механическое раздражение кожи лица. Пациенту не требовалось дополнительное назначение анальгетиков. В области иннервации нервов отмечались гипестезия с парестезиями, которые не доставляли неудобства пациенту. Весь период стимуляции протекал без осложнений. После удаления электродов эффект от нейростимуляции сохранялся в течение 3 недель с постепенным возвращением интенсивности болевого синдрома к исходному уровню. Намечена вторая фаза операции для имплантации постоянной системы.

Таким образом, данный клинический пример показывает высокую эффективность нейростимуляции ветвей тройничного нерва при постгерпетической невралгии, сопровождающейся тяжелым невропатическим

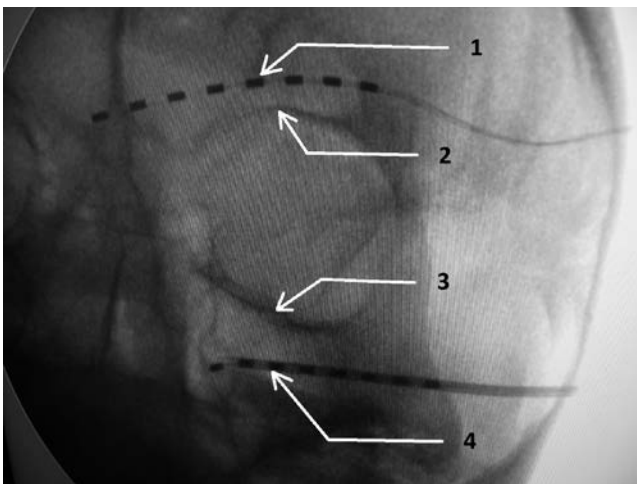


РИСУНОК 2
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ РЕНТГЕНОГРАММА
С РАСПОЛОЖЕНИЕМ ЭЛЕКТРОДОВ:
1 – ЭЛЕКТРОД, ИМПЛАНТИРОВАННЫЙ НА ОБЛАСТЬ
1 ВЕТВИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА, 2 – ВЕРХНИЙ КРАЙ
ГЛАЗНИЦЫ, 3 – НИЖНИЙ КРАЙ ГЛАЗНИЦЫ,
4 – ЭЛЕКТРОД, ИМПЛАНТИРОВАННЫЙ НА ОБЛАСТЬ
2 ВЕТВИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА.



РИСУНОК 3
ОБЩИЙ ВИД ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН
ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЭЛЕКТРОДОВ:
1 – ЭЛЕКТРОД, ИМПЛАНТИРОВАННЫЙ НА ОБЛАСТЬ
2 ВЕТВИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА, 2 – ЭЛЕКТРОД,
ИМПЛАНТИРОВАННЫЙ НА ОБЛАСТЬ 1 ВЕТВИ
ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА.

фармакорезистентным болевым синдромом. Из достоинств метода можно отметить нейромодулирующий (не деструктивный) характер воздействия, возможность индивидуального подбора режимов стимуляции и быстрой смены параметров при необходи-

мости, малоинвазивность, небольшое количество осложнений, снижение или отсутствие потребности в анальгетиках на фоне применения данного метода, возможность применения у лиц пожилого возраста с наличием тяжелой соматической патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amin S., Buvanendran A., Park K.S., et al. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: a retrospective case series. *Cephalalgia*. 2008; 28: 355–359.
2. Dworkin R.H., Schmader K.E. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 877–2.
3. Johnson M.D., Burchiel K.J. Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study. *Neurosurgery* 2004; 55: 135–142.
4. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979.
5. Panlilio L.M., Christo P.J., Raja S.N. Current management of Post herpetic Neuralgia. *Neurologist* 2002; 8: 339–50.
6. Rowbotham M.C., Peterson K.L, Fields H.L. Is post herpetic neuralgia more than one disorder? *Pain Forum* 1998; 7: 231–7.
7. Slavin K.V., Wess C. Trigeminal branch stimulation for intractable neuropathic pain: technical note. *Neuromodulation*. 2005 Jan; 8(1): 7–13.
8. Stidd D.A., Wuollet A.L., Bowden K, et al. Peripheral nerve stimulation for trigeminal neuropathic pain. *Pain Physician*. 2012; Jan-Feb; 15(1): 27–33.

О.С. Давыдов

ФГБНУ «НИИ общей патологии
и патофизиологии»,
Москва, Россия

Контакты:
Давыдов Олег Сергеевич;
oleg35_69@mail.ru

Лечение хронических болевых синдромов требует комплексной этиопатогенетической терапии, что и определяет необходимость поиска эффективных и безопасных анальгетиков. Среди имеющихся на рынке обезболивающих средств обращает на себя внимание кетопрофен лизиновая соль – препарат, подавляющий циклооксигеназу 2 не только в месте повреждения, но и на уровне спинного мозга, т.е. обладающий доказанным центральным действием. Препарат исследован при боли различной локализации и происхождения: ревматическая, неспецифическая боль в спине, постоперационная и т.д. Другой препарат – тразодон, действующий на серотонинергические механизмы и доказавший свою эффективность в лечении тревоги, депрессии и нарушений сна, также был исследован для купирования хронической боли при таких труднокурабельных состояниях, как онкологическая и деафферентационная боль, фибромиалгия, болевая форма диабетической полиневропатии.

БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ: В ПОИСКАХ ЭФФЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ключевые слова:

фармакотерапия острых и хронических болевых синдромов, центральная сенситизация, серотонинергическая антиноцицептивная система, кетопрофен лизиновая соль, тразодон.

Хроническая боль: нерешенные вопросы

Хронические болевые синдромы являются на сегодняшний день «молчаливой» эпидемией. По данным масштабного исследования, проведенного в 15 странах Европы и Израиле, 19% популяции страдали от хронической боли на момент опроса [14]. Хроническая боль является не только клинической проблемой, но и приводит к значительным экономическим и социальным последствиям для государства и общества. Затраты на одну только неспецифическую боль в спине составляют 20% от всех затрат здравоохранения, что равно 1,5% ВВП развитых стран [8, 35]. Кроме того, болевые синдромы приводят к значимому снижению качества жизни населения земного шара. Так, промежуточные результаты продолжающегося в 188 странах мира исследования глобального бремени болезней, опубликованные в 2015 г., свидетельствуют о том, что болевые синдромы лидируют среди 10 ведущих медицинских причин, обуславливающих низкое качество жизни населения, в том числе и в России [2, 21]. Хроническую боль сегодня принято рассматривать как самостоятельное заболевание, что нашло отражение в рабочей версии Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), проходящей тестирование и публичное обсуждение. К сожалению, существующие в настоящий момент методы фармакотерапии хронических болевых синдромов позволяют добиться хотя бы частичного успеха только у ограниченного числа (20–40%) больных [19, 20, 34].

Общепризнанно, что лучшим способом профилактики возникновения хронической боли считается оптимальное и адекватное лечение острой боли. Однако на примере длительного наблюдения за пациентами, обратившимися по поводу острой боли в нижней части спины, было показано, что через два года от момента обращения 19% имели хроническую боль в спине. В другом исследовании 34% пациентов с болью в спине имели хроническую боль через год от момента обращения по поводу острой. При этом в обоих исследованиях пациентам проводилось как фармакологическое, так и нефармакологическое лечение [9, 32].

Таким образом, с помощью существующих на сегодняшний день методов фармакотерапии острой и хронической боли удастся добиться адекватного её купирования далеко не во всех случаях, что и определяет необходимость поиска более эффективных и безопасных обезбо-

Болевые синдромы: в поисках эффективных средств фармакотерапии

ливающих средств. В силу того, что современная фармакология уже длительное время не предлагает инновационных препаратов для анальгезии, этот поиск можно осуществлять среди уже имеющихся на рынке лекарственных средств, менее масштабно исследованных на предмет их эффективности для лечения боли, но обладающих заметными анальгетическими свойствами.

Механизмы возникновения и поддержания боли и способы влияния на них

Сегодня все более широкое распространение получает подход к терапии, называемый «механизм-обоснованная терапия боли». Выявление нейробиологических факторов и процессов, приводящих к возникновению и поддержанию боли, а также способствующих её переходу в хроническую у каждого конкретного пациента имеет важное значение, поскольку каждый из патофизиологических механизмов потенциально является мишенью для фармакотерапии [8, 20, 22].

Имеющийся в наличии арсенал средств лечения боли предполагает воздействие на различные механизмы её возникновения и поддержания. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) облегчают боль посредством подавления периферической сенситизации; опиоидные анальгетики (морфин, оксикодон, трамадол) и антидепрессанты (как трициклические, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) способствуют усилению центральных нисходящих ингибирующих влияний; антиконвульсанты (габапентин, прегабалин) и флупиртин подавляют преимущественно центральную сенситизацию; другие антиконвульсанты, такие как карбамазепин, ламотриджин и топирамат, блокируют проведение возбуждения по периферическому нерву; сходным периферическим действием обладают местные препараты в виде пластырей с лидокаином и 8% капсаицином [38]. Однако, как уже было сказано, перечисленные средства позволяют добиться эффекта только у ограниченного количества больных.

НПВП и центральные механизмы антиноцицепции

Одним из ключевых механизмов, обеспечивающих поддержание хронической боли, является центральная сенситизация, приводящая к развитию гиперчувствительности к боли и аномальным ответам на стимулы невысокой интенсивности; её существование в большей степени обусловлено нарушением экспрессии ЦОГ2 в спинном мозге. С учетом того, что НПВП блокируют ЦОГ-зависимые механизмы, воздействие на центральную сенситизацию имен-

но с помощью НПВП представляется перспективным как с точки зрения купирования острой боли, так и снижения вероятности её перехода в хроническую [3, 6, 44].

О том, что эффект НПВП реализуется посредством ингибирования ЦОГ2 в месте повреждения, т.е. на периферическом уровне, было известно давно. Однако относительно недавно было показано, что НПВП подавляют синтез простагландинов не только на периферическом, но и на центральном уровне: интраспинальное введение животным ЦОГ2 ингибитора приводило к значительному снижению гиперчувствительности к боли, обусловленной воспалением. Описано, что указанный эффект реализуется через центральные, в частности, каннабиноидные механизмы [12, 36].

Проведенные в дальнейшем исследования на здоровых добровольцах показали неэффективность ряда НПВП в отношении подавления центральной сенситизации. На основании этих данных был сделан вывод о том, что центральное действие НПВП является опосредованным и реализуется через периферические механизмы [15, 42]. Однако данная гипотеза через некоторое время была вновь подвергнута сомнению. Очевидно, что для получения центрального эффекта необходимо, чтобы НПВП проникал через гематоэнцефалический барьер в концентрации, достаточной для проявления его ингибирующего эффекта. Оказалось, что степень проницаемости для разных НПВП отличается. Так, целекоксиб в дозе 200 мг, в отличие от рофекоксиба и вальдекоксиба, не достигал необходимой концентрации в цереброспинальной жидкости у здоровых добровольцев, что позволило сделать вывод о том, что вклад центральных и периферических эффектов в общую антиноцицептивную активность для разных препаратов может различаться [17].

Известно, что вклад центральных ЦОГ-зависимых механизмов в общий антиноцицептивный эффект зависит от конкретного НПВП, способа его введения, физико-химических свойств и фармакокинетических характеристик препарата, особенно касающихся его проникновения в место действия (высокая липофильность и меньшая степень связывания с белками крови) [4]. Очевидно, что степень выраженности центрального действия НПВП может определять не только клиническую эффективность препарата в отношении острой боли, но и возможности предотвращения её перехода в хроническую.

Одним из таких препаратов, имеющих доказанное центральное действие, является кетопрофен. Было показано, что благодаря своей высокой жирорастворимости препарат быстро, уже через 15 ми-

нут после введения проникает через гематоэнцефалический барьер в достаточной концентрации [29]. Обращает на себя внимание, что анальгетическое действие кетопрофена на периферическом уровне связано не с одним механизмом, а с несколькими, и обусловлено как блокированием циклооксигеназы, вследствие чего снижается выработка ПГ E₂, так и липооксигеназы, в результате чего подавляется синтез лейкотриенов [41]. Центральное действие препарата обусловлено ингибированием ЦОГ и NO синтазы на уровне спинного мозга. В отличие от других НПВП центральный эффект кетопрофена связывают не только с ингибированием ЦОГ₂, но и с другими механизмами, в частности, с воздействием на серотонинергическую систему [18].

Кетопрофен имеет обширную доказательную базу при самых разных заболеваниях. Наиболее полно препарат был исследован при экстренном обезболивании на моделях острой послеоперационной боли. Представляют интерес результаты метаанализа, оценивавшего эффект однократного приема кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли в общей хирургии, акушерстве, гинекологии, ортопедии и стоматологии. В метаанализ вошли данные 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (кетопрофен n=968, плацебо n=520). В качестве основного критерия эффективности оценивалось снижение боли на 50% и более в течение 4–6 час. Для оценки использовали показатель NNT (number need to treat – число больных, которых необходимо пролечить для достижения одного положительного результата). NNT был равен 2,4–3,3, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности кетопрофена [10].

Эффективность анальгезии с помощью кетопрофена сравнивалась с таковой морфина в ходе двойного слепого РКИ у больных, которым было выполнено эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. Кетопрофен (200 мг) назначали сначала внутривенно, затем в виде длительной инфузии (инфузомат, 12,5 мг/час в течение 13 час), морфин в дозе 4 мг – эпидурально. Через 1 час после введения препаратов на фоне морфина боль уменьшилась на 44%, на фоне кетопрофена – на 54%. В то же время на фоне применения морфина у 3 пациентов возникла гиперкапния, потребовавшая введения антидота, у ряда пациентов – задержка мочи, т.е. кетопрофен показал большую безопасность [24].

Эффективность кетопрофена оценивалась как при острых, так и при хронических болях в нижней части спины. При острой боли в нижней части спины кетопрофен сравнивали с индометацином, оба препарата назначали внутримышечно, ежедневно в течение 1 нед (n=115). По окончании курса лече-

ния оказалось, что статистически более значимое уменьшение интенсивности боли и устойчивое улучшение было получено на фоне приема кетопрофена. Среди других результатов обращает на себя внимание быстрое наступление эффекта: уменьшение боли через 1 час отметили 61% пациентов, получавших кетопрофен, и 46,9% – индометацин [30].

В другом сравнительном исследовании изучали эффективность диклофенака и кетопрофена (оба препарата назначали в дозе 150 мг в сутки) у пациентов с хронической болью в спине (n=155). На фоне приема кетопрофена 71,4% пациентов отметили быстрое (через 1 нед) и значимое улучшение состояния, тогда как на фоне диклофенака – только 62,36% [31].

Достаточно большое количество исследований было проведено у пациентов с суставными заболеваниями. В дальнейшем P. Sarzi-Puttini и соавт. был проведен метаанализ 13 РКИ (n=898), в которых сравнивалась эффективность кетопрофена в дозе 50–200 мг/сут, ибупрофена – в дозе 600–1800 мг/сут и диклофенака – в дозе 75–100 мг/сут у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное преимущество над диклофенаком в 9 РКИ из 13. При этом вероятность достижения положительного эффекта в результате приема кетопрофена была почти в два раза выше (отношение шансов, ОШ, 0,459; 95% ДИ 0,33–0,58, p=0,000) [37].

При выборе конкретного НПВП не последнюю роль играет безопасность проводимого лечения, прежде всего в отношении желудочно-кишечного тракта. Наиболее надежными источниками данных о степени риска осложнений на фоне НПВП-терапии являются исследования, выполненные на больших популяциях больных. В одном из таких масштабных исследований, проведенном в Финляндии в 2000–2004 гг., изучались причины осложнений со стороны ЖКТ, такие как кровотечения, язвы и перфорации. Основную группу составили 9 191 пациент, получавшие НПВП, контрольную – 41 780 лиц того же пола и возраста. Риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании кетопрофена оказался ниже по сравнению с диклофенаком – ОШ составило 3,7 и 4,2 соответственно. Для мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба этот показатель был равен 3,4, 4,0 и 4,4 соответственно [23].

Более широкие возможности для анальгетической терапии кетопрофеном открылись с момента изобретения его лизиновой соли (ЛСК) (препарат Артрозилен). Создание соли позволило улучшить свойства кетопрофена, такие как биодоступность и фармакодинамика. ЛСК, назначенная перорально,

**PAIN SYNDROMES: IN SEARCH
OF EFFECTIVE MEANS
OF PHARMACOTHERAPY**

O.S. Davydov

*Institute of General pathology
and pathophysiology, Moscow, Russia*

Chronic pain syndromes are by now a «silent» epidemic. According to a large-scale study conducted in 15 countries in Europe and Israel, 19% of the population suffered from chronic pain at the time of the survey. However, with the help of existing methods of pharmacotherapy, it is possible to achieve adequate relief of both acute and chronic pain not in all cases, which determines the need to search for more effective and safe analgesics. Among the available analgesics on the market, attracts the attention ketoprofen lysine salt – a drug that suppresses cyclooxygenase 2 not only at the site of damage, but also at the level of the spinal cord, i.e. possessing a proven central action. The drug was studied in painful disorders of various locations and origin: rheumatic, nonspecific pain in the back, postoperative, etc. Another drug, trazodone, acting on serotonergic mechanisms and proved to be effective in the treatment of anxiety, depression and sleep disorders, has also been studied for relief of chronic pain in such difficult-to-wane conditions as oncological and deafferentation pain, fibromyalgia, painful DPN. Thus, in today's arsenal of anesthesia, there are tools that are slightly less widely used, but have significant analgesic properties and provide additional benefits in patient therapy for both acute and chronic pain syndrome.

Keywords:
pharmacotherapy of acute and chronic pain syndromes, central sensitization, serotonergic antinociceptive system, ketoprofen lysine salt, trazodone.

Contact:
Davydov O.S.;
oleg35_69@mail.ru

достигает пика концентрации в плазме крови через 15 мин по сравнению с 60 мин для обычного кетопрофена [16].

Эффективность и безопасность артрозилен оценивалась в ходе Российского наблюдательного исследования КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений). Эффективность артрозилен оценивалась у 4 609 пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами средней и высокой интенсивности, обусловленными в основном остеоартрозом и люмбагиями. Препарат назначали в разных формах: перорально, ректально в виде свечей, в/м в виде раствора и локально в виде геля в зависимости от клинической ситуации. Такая гибкая схема применения препарата обеспечила значительное уменьшение интенсивности боли по ВАШ – с $66,2 \pm 16,6$ до $15,3 \pm 13,6$ мм. При этом 87% больных оценили эффективность терапии как хорошую или превосходную, побочные эффекты возникли в 11,7% случаев, а серьезные нежелательные явления – у 0,75% больных [5].

**Нисходящие антиноцицептивные влияния,
серотонин и антидепрессанты**

Другим перспективным направлением анальгезии является воздействие на центральную дизингибицию, которая также играет важную роль в развитии хронической боли, обеспечивая усиление или ослабление контроля над болью. Импульсы, передающиеся от околоводопроводного ядра шва и ядра ретикулярной формации ствола головного мозга по ретикулоспинальному и рафеспинальному пути, обеспечивают контроль гипервозбужденных нейронов задних рогов. Антиноцицептивные системы представлены серотонинергической, норадренергической и опиоидной, которые в случае необходимости обеспечивают выделение серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов, способных регулировать уровень возбуждающего нейротрансмиттера глутамата [22]. Особая роль в этих системах принадлежит серотонину, нейротрансмиттеру с широким спектром действия. Известно, что снижение содержания серотонина приводит к ослаблению анальгетического эффекта, снижению болевых порогов, большей частоте развития болевых синдромов. Полагают также, что анальгетическое действие серотонина отчасти может опосредоваться эндогенными опиатами, поскольку серотонин способствует высвобождению бета-эндорфина из клеток передней доли гипофиза [11].

Серотониновые антиноцицептивные системы представлены разными типами рецепторов. Считается, что торможение ноцицептивных нейронов в спинном мозге реализуется посредством рецепторов 5-НТ1В или 5-НТ1D, в то время как возбуждение ноцицептивных нейронов происходит при помощи 5-НТ1А рецепторов. Серотониновые рецепторы 2-й группы участвуют одновременно в про- и антиноцицептивных эффектах. Анальгезия, возникающая при активации спинальных постсинаптических 5-НТ3-рецепторов, сопряжена с секрецией ГАМК. Проральгетическое действие пресинаптических 5-НТ3-рецепторов, локализованных на центральных терминалях ноцицептивных афферентов, связывают с выделением медиаторов ноцицепции, таких как субстанция Р и CGRP. Предполагается, что в зависимости от длительности существования боли нисходящие серотониновые пути могут оказывать как активирующее (острая, кратковременная боль), так и ингибирующее (длительно существующая боль) влияние на гипервозбужденные нейроны заднего рога спинного мозга [11]. С другой стороны, известно, что антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного

захвата серотонина (СИОЗС) показали противоречивые результаты, когда исследовались в качестве анальгетиков, оказывая на боль лишь опосредованное действие через уменьшение тревоги, депрессии и улучшение сна [7, 25, 27, 39].

В этой связи заслуживает внимания препарат тразодон (Триттико), который является представителем класса SARI (антагонист-ингибитор обратного захвата серотонина). Тразодон блокирует 5HT_{2A} и 5HT_{2C} рецепторы – при отсутствии связывания их с серотонином, стимулирует 5HT_{1A} рецепторы – при связывании их с серотонином, блокирует обратный захват серотонина, а также в меньшей степени альфа-1-адренорецепторы. Такая полимодальность в отношении рецепторов обеспечивает многокомпонентное действие препарата, проявляющееся в гипноседативном, анксиолитическом и антидепрессивном эффектах, а также в потенциальной возможности проявлять анальгетическое действие. Препарат не обладает антихолинергическим действием, поэтому может назначаться пациентам пожилого возраста, страдающим гипертрофией предстательной железы, закрытоугольной глаукомой, нарушениями когнитивных функций. Сочетание серотонинергического и адренолитического эффекта тразодона послужило основанием для исследования его эффективности при лечении трудно поддающегося терапии хронического болевого синдрома [28].

В рандомизированном сравнительном исследовании по изучению эффективности тразодона и amitриптилина принимало участие 45 пациентов с деафферентационным компонентом боли на фоне периферических повреждений нервов вследствие онкологических и неонкологических причин, а также постгерпетической невралгии. Было показано, что тразодон по своей эффективности не уступает amitриптилину – в обеих группах отмечалось одинаковое уменьшение боли, в среднем на 50%. Кроме того, увеличивалась продолжительность сна в среднем на 2 часа и общая двигательная активность больных [40].

В другом исследовании изучалась эффективность тразодона у 31 больного с болевой формой

диабетической полиневропатии (ДПН). На фоне 2-х недельного курса терапии у 61,3% наступило частичное облегчение боли, а у 22,1% – полное, в связи с чем авторы рекомендовали использовать тразодон для облегчения боли при ДПН [43].

Эффективности тразодона в лечении фибромиалгии изучалась у 66 пациентов, период наблюдения составил 12 нед. Было показано, что препарат существенно улучшал качество и продолжительность сна, снижал выраженность тревожно-депрессивных симптомов, а также значительно улучшал оценку состояния по опроснику Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [33].

Тразодон продемонстрировал свою эффективность в лечении депрессивных и тревожных расстройств, часто коморбидных хроническим болевым синдромом [1, 26]. Благодаря многокомпонентному действию, тразодон, кроме снижения выраженности тревоги и депрессии, обеспечивает нормализацию сна, что также представляется актуальным для пациентов с хронической болью. Показано, что в дозировке 25–100 мг, благодаря короткому периоду полувыведения (3–6 час), препарат обеспечивает поддержание физиологического сна без последующей утренней сонливости, что в конечном счете способно улучшить качество жизни пациентов как с депрессивными расстройствами, так и с хронической болью [13]. То есть, несмотря на отсутствие официального показания для лечения болевых синдромов, применение тразодона представляется полезным в рамках комплексной терапии пациентов с хроническими болевыми синдромами, сопровождающимися депрессией, тревогой и нарушениями сна.

В заключение следует отметить, что имеющийся на сегодняшний день список препаратов для обезболивания содержит средства, такие как кетопрофена лизиновая соль (Артрозилен) и тразодон (Триттико), чуть менее широко используемые, но обладающие заметными анальгетическими свойствами и представляющие дополнительные преимущества в терапии пациентов как с острым, так и хроническим болевым синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глебов М.В., Тумуров Д.А. Роль антидепрессантов в терапии хронических болевых синдромов. В кн: «Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты»// под ред. Е.И.Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2016: 675–689.
2. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней

за период с 1990 по 2013 г. Российский журнал боли, № 3–4, 2015: 5–12.

3. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 10–16.

Болевые синдромы: в поисках эффективных средств фармакотерапии

4. Данилов А.Б. ЦОГ-зависимые механизмы, участвующие в антиноцицептивном действии НПВП на центральном уровне. *Manage Pain*, 2014; 3: 4–8.
5. Каратеев А.Е., Журавлева М.В., Алексеев В.В. и др. Эффективность комбинации лекарственных форм кетопрофена лизиновой соли (Артрозилен) у пациентов с мышечно-скелетной болью в клинической практике. Исследование КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений). *Клиническая фармакология и терапия*. 2013; 22 (4): 23–30.
6. Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Физиология и патофизиология боли. В кн: *Боль (практическое руководство для врачей)*/ Под редакцией Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина, М.: Изд-во РАМН, 2011: 12–30.
7. Макаров С.А., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Антидепрессанты в лечении боли Росс. журнал боли № 3–4 (51), 2016: 74–85.
8. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(9): 54–58.
9. Balagué F., Mannion A.F., Pellise F., Cedraschi, C. Non-specific low back pain. *Lancet* 379, 2012: 482–491.
10. Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD007355.
11. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol.* 2011 Sep; 22(5–6): 390–404.
12. Bartfai T. Immunology. Telling the brain about pain. *Nature* 2001; 410: 425–7.
13. Bossini L., Coluccia A., Casolaro I., et al. Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(23): 3343–51.
14. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006 May; 10(4): 287–333. Epub 2005 Aug 10/
15. Burns D., Hill L., Essandoh M., et al. Effect of valdecoxib pretreatment on pain and secondary hyperalgesia: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *BMC Anesthesiol.* 2006; 6: 3.
16. D'arienzo M., Pennisi M, Zanolò G, Borsa M. Ketoprofen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity. *Drugs Exp Clin Res* 1984; 10: 863–6.
17. Dembo G., Park S.B., Kharasch E.D. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology.* 2005 Feb; 102(2): 409–15.
18. Díaz-Reval M.I., Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M., et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 241–8.
19. Dubois M.Y., Follett K.A. Pain medicine: The case for an independent medical specialty and training programs. *Acad Med.* 2014 Jun; 89(6): 863–8.
20. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb; 14(2): 162–73.
21. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22; 386(9995): 743–800.
22. Handwerker H. Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain. In: *From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications.* M.I. Hasenbring, A.C. Rusu and D.C. Turk (editors). Published by Oxford University Press, 2013. Oxford, UK. p. 287–310.
23. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J.M. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population // *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42(8): 923–932.
24. Hommeril J.L., Bernard J.M., Gouin F., Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1994; 72: 383–7.
25. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 1571–87.
26. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug; 21(8): 1139–46.
27. Khouzam H.R. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad Med.* 2016; 128(3): 323–30.
28. Khouzam H.R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* 2017 Jan; 129(1): 140–148.
29. Kokki H., Karvinen M., Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 313–6.
30. Levernieux J., Beasley N., Seze S. Comparative study between injectable ketoprofen and indometacin in the treatment of lumbosacral pain. *Revue Internationale de rhumatologie* 1986; 16: 171–5.

31. Matsumo S., Kaneda K., Norhara Y. Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago – a doubleblind comparison with diclofenac sodium. *Br J Clin Pract* 1981; 35: 266.
32. Mehling W.E., Gopisetty V., Bartmess E., et al. The prognosis of acute low back pain in primary care in the United States: a 2-year prospective cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Apr 15; 37(8): 678–84.
33. Molina-Barea R., Calandre E., Morillas-Arques P. et al. Trazodone in the treatment of fibromyalgia: a 12 weeks open label study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, S327–S328 (2008).
34. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., et al. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *J Pain*. 2015 Sep; 16(9): 852–61.
35. Phillips C.J. Economic burden of chronic pain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2006 Oct; 6 (5): 591–601.
36. Samad T.A., Moore K.A., Sapirstein A., et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001 Mar 22; 410(6827): 471–5.
37. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013; 31 (5): 731–738.
38. Sarzi-Puttini P., Vellucci R., Zuccaro S.M., et al. The appropriate treatment of chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2012 Feb; 32 Suppl 1: 21–33.
39. Smith A.J. The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*, 1998, 12, 407–413.
40. Ventafridda V., Caraceni A., Saita L. et al. Trazodone for deafferentation pain. Comparison with amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)*. 95(Suppl.), S44–S49 (1988).
41. Walker J.L. Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid metabolism in human lung tissue. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1980; 6: 115–9.
42. Willert R.P., Delaney C., Hobson A.R., et al. Constitutive cyclooxygenase-2 does not contribute to the development of human visceral pain hypersensitivity. *Eur J Pain*. 2006; 10(6): 487–494.
43. Wilson R.C. The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 89(9), 468–471 (1999).
44. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar; 152(3 Suppl): S2-15.

А.В. Палехов^{1,2},
Е.С. Введенская^{3,4}

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский
государственный
медицинский университет»,
Ставрополь, Россия;

²ГБУЗ СК «Ставропольский
краевой клинический
онкологический диспансер»,
Ставрополь, Россия;

³ГБУЗ НО «Городская
клиническая больница № 30»,
Нижний Новгород, Россия;

⁴ГАУ ДПО НО «Центр
повышения квалификации
и профессиональной
переподготовки специалистов
здравоохранения»,
Нижний Новгород, Россия

Контакты:

Палехов Александр Владимирович;
dospalekhova@mail.ru

Обеспечение пациентов,
страдающих от интенсивной
хронической боли, опиоидны-
ми анальгетиками остается
серьезной проблемой. Авторы
рассматривают нормативные
и организационно-финансовые
проблемы обеспечения паци-
ентов наркотическими лекар-
ственными препаратами (НЛП),
в том числе связанные с выпол-
нением контрольных показа-
телей, определенных «Распо-
ряжением Правительства РФ
по повышению доступности
наркотических средств». Кон-
статируется наличие явного
дисбаланса между повышени-
ем требований к обеспечению
пациентов НЛП и организаци-
онно-финансовыми возмож-
ностями для их реализации.
Подчеркивается необходимость
изменения на федеральном
уровне организационно-финан-
совых механизмов обеспечения
пациентов НЛП.

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ: ПРОБЛЕМЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ И ПОИСК ПУТЕЙ ИХ РЕШЕНИЯ

Ключевые слова:

опиоидные анальгетики, обеспечение адекватного обезболивания, интенсивная хроническая боль, нормативно-правовые и организационно-финансовые механизмы обеспечения опиоидными анальгетиками.

Как показали результаты крупного европейского исследования с участием более 46 тыс. респондентов, от хронической боли (ХБ) страдает каждый пятый-шестой житель Европы (19,0%), и эти цифры в целом соответствуют результатам других опросов [15, 17]. В контексте данной статьи важно подчеркнуть, что показатель распространенности сильной хронической боли составляет 5% населения (интенсивная боль, значительно ограничивающая трудоспособность и повседневную деятельность пациента) [16].

Эффективное обезболивание страдающих от ХБ пациентов до настоящего времени остается серьезной проблемой здравоохранения. Эта проблема актуальна и значима не только в медицинском и гуманистическом аспектах, но и в политическом, правовом, экономическом и социальном. В практической медицине данная проблема возникает при оказании медицинской помощи пациентам с интенсивной ХБ, когда проведение неопиоидной анальгетической терапии с включением слабых опиоидов не дает желаемых результатов, и необходимо использование сильных опиоидных анальгетиков (ОА), которые включены в группу наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ), использование которых находится под государственным контролем. Проблемы обеспечения пациентов НС и ПВ многочисленны и разноплановы, существуют на разных структурных уровнях системы здравоохранения, для решения требуют слаженного взаимодействия различных структур и инициативы задействованных специалистов.

С июля 2015 г. вступили в силу изменения, внесенные Федеральным законом от 31.12.2014 № 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (далее Федеральный закон № 3-ФЗ) [13]. Принципы государственной политики РФ в сфере оборота НС и ПВ, отражающие приоритетность мер по борьбе с незаконным их применением, были дополнены **принципом доступности НС и ПВ гражданам, которым они необходимы в медицинских целях** [2, 14]. Это дополнение, ведущее к изменениям в сфере медицинского оборота НС и ПВ, должно способствовать улучшению качества обезболивания нуждающихся в этих лекарственных средствах пациентов.

Действительно, утверждённые в последнее время подзаконные акты, касающиеся хранения, перевозки, отпуска и других действий по обороту НС и ПВ, дают возможность улучшить обеспечение пациентов НЛП [2, 4, 5].

Однако здесь необходимо чёткое определение границ действия Федерального закона № 3-ФЗ. Законом устанавливаются правовые основы государственной политики в сфере оборота НС, определяются виды деятельности, связанные с оборотом НС, но **назначение и выписывание НС** не попадают под юрисдикцию этого закона. Необходимо понимать, что карта амбулаторного/стационарного больного и рецептурный бланк не являются НС. Федеральным законом № 3-ФЗ определяются правила действий, предусматривающих непосредственный контакт с НС, в то время как работа с медицинской документацией **при отсутствии непосредственного контакта с препаратом** не входит в перечень действий по обороту НС и ПВ¹. То есть Федеральным законом № 3-ФЗ назначение и выписывание НС просто не рассматривается. Назначая НС и определяя выбор конкретного препарата, врач в первую очередь должен руководствоваться медицинскими показаниями (интенсивность боли) и обязательно учитывать возможность и скорость развития опиоидной толерантности и гипералгезии, свойственными короткодействующим опиоидам [1]. Кроме того, при прочих равных условиях, всегда следует учитывать ещё одну специфическую особенность этой группы лекарственных средств, которая рассматривается на государственном уровне, – возможность их нецелевого применения.

Указом Президента РФ об утверждении стратегии государственной антинаркотической политики РФ определены основные задачи обеспечения национальной безопасности РФ в сфере предупреждения незаконного оборота наркотиков, среди которых важное место занимает «формирование системы мер, обеспечивающих разработку и производство новых лекарственных средств, содержащих наркотики, извлечение которых легкодоступным путем невозможно и применение которых в немедицинских целях затруднено» (Пункт 20) [12]. В настоящее время к таким лекарственным средствам можно отнести неинвазивные пролонгированные лекарственные формы НЛП,

¹ Оборот НС и ПВ – это разработка, производство, изготовление, переработка, хранение, перевозка, пересылка, отпуск, реализация, распределение, приобретение, использование, ввоз на территорию РФ, вывоз с территории РФ, уничтожение НС, ПВ, разрешенные и контролируемые в соответствии с законодательством РФ. Статья 1 Федерального закона «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 N 3-ФЗ (ред. 03.07.2016)

в первую очередь трансдермальные терапевтические системы с фентанилом и комбинированные препараты, содержащие НС в сочетании с налоксоном.

Не касаясь клинических аспектов применения указанных пролонгированных лекарственных форм НС, преимущества которых достаточно отражены в специальной литературе [3, 5], необходимо отметить, что фармакокинетические параметры этих препаратов позволяют не только повысить качество обезболивания по целому ряду показателей, но и снизить риск развития опиоидной гипералгезии, который всегда присутствует при применении короткодействующих ОА [1]. В то же время, комбинация НС с налоксоном препятствует немедицинскому применению этих препаратов, так как налоксон, используемый перорально, не оказывает действия на опиоидные рецепторы ЦНС, а при нецелевом парентеральном применении вызывает «синдром отмены» [5, 9, 10].

Приказами Минздрава РФ определяется потребность пациентов различного профиля в НС, как для амбулаторного применения, так и для использования в условиях стационара [12, 13].

Кроме того, Распоряжением Правительства РФ от 01.07. 2016 г. № 1403-р «Об утверждении «дорожной карты» «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» (далее «Распоряжение Правительства по повышению доступности НС») утверждены контрольные показатели, отражающие необходимые объёмы использования субъектами РФ неинвазивных форм НЛП [11]. Тем же документом предусмотрено: «...Включение зарегистрированных наркотических и психотропных лекарственных препаратов в перечни лекарственных препаратов, предусмотренных законодательством РФ, в том числе в перечень ЖНВЛП, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий пациентов, а также в перечни лекарственных препаратов субъектов РФ, сформированные в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 г. № 890» [6].

Таким образом, на первый взгляд в настоящее время созданы необходимые условия для рационального обеспечения пациентов наркотическими анальгетиками, но при детальном рассмотрении ситуации выявляются многочисленные проблемы, препятствующие повышению их доступности и, следовательно, проведению адекватного обезболивания.

Эти проблемы можно условно разделить на 2 группы:

- а) нормативные проблемы, связанные с неполным соответствием отдельных пунктов недав-

Опиоидные анальгетики: проблемы сегодняшнего дня и поиск путей их решения

но принятых и принимаемых в настоящее время нормативных актов, положениям принятых ранее нормативных документов по вопросам оборота НС;

- б) организационно-финансовые проблемы, сложность решения которых возрастает при выполнении контрольных показателей, определенных «Распоряжением Правительства РФ по повышению доступности НС».

Пути решения первой группы проблем очевидны – своевременное акцентирование внимания на самом существовании проблемы, детальный анализ соответствующих нормативных актов и внесение в них необходимых коррективов.

Примером может служить выявленное авторами несоответствие² (многократное превышение) ряда расчётных показателей приказа Минздрава РФ от 01.12. 2016 г. № 917н Государственной квоте, в пределах которой ежегодно осуществляются производство, хранение и ввоз (вывоз) НС и ПВ [8].

Другим примером может служить обращение авторов этой статьи в Минздрав РФ по поводу необходимости внесения поправки в один из пунктов проекта постановления Правительства РФ «О внесении изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»³.

Указанным проектом постановления Правительства РФ предлагается дополнить Правила формирования перечней нормой о том, что в перечни и минимальный ассортимент не рекомендуется включение комбинированных лекарственных препаратов. Рассматривая этот пункт проекта применительно к комбинированным препаратам, содержащим НС и налоксон, становится очевидным, что данный пункт противоречит как пункту 5 Плана мероприятий, утверждённого «Распоряжением Правительства по повышению доступности НС», так и Указу Президента РФ «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года» [11, 12].

Таким образом, решение первой группы проблем заключается в тщательном анализе вновь принимаемых нормативных актов на их соответствие

основополагающим нормативным документам, регламентирующим оборот НС и ПВ в нашей стране. Разумеется, в оптимальном варианте такой анализ должен проводиться уже на этапах подготовки новых нормативных актов.

Что касается организационно-финансовых проблем, возникающих при реализации «Распоряжения Правительства РФ по повышению доступности НС», то их решение гораздо сложнее.

При анализе использования НЛП в стационаре авторами отмечено несоответствие финансовых средств, выделяемых для обеспечения пациентов, страдающих интенсивной ХБ, реальной потребности. Так, средний норматив затрат на 1 койко-день в стационарах, оказывающих паллиативную медицинскую помощь, в 2018 г. составляет 1856,5 руб., из которых на все лекарственные средства приходится не более 15%, что не может обеспечить применение НЛП в необходимых объемах.⁴

Здесь необходимо отметить, что декларируемое Правительством РФ повышение доступности НЛП, предусматривающее значительное увеличение их потребления с целью купирования боли, должно предусматривать и соответствующее увеличение финансирования.

Это на первый взгляд абсолютно логичное утверждение в реальной практике полностью теряет свой смысл, так как в настоящее время в нашей стране отсутствует сам объект, требующий повышения финансирования. Действительно, группе НС посвящён отдельный федеральный закон, целый ряд постановлений Правительства РФ и приказов Минздрава РФ и, в то же время, с точки зрения организационно-финансового обеспечения, самостоятельной группы НЛП не существует.

Пациенты, нуждающиеся в назначении НЛП, могут получать их в рамках следующих источников финансирования:

- по федеральной льготе (программа «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами», ОНЛП);
- по региональной льготе (региональная программа лекарственного обеспечения, РЛО), предусматривающей обеспечение лекарственными препаратами пациентов, страдающих социально значимыми заболеваниями.

² «Проблемы адекватного обеспечения опиоидными анальгетиками и поиск путей их решения» <http://www.palliated.ru/files/download/file928.html>

³ <http://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#>

⁴ Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1065565/#ixzz4qW0BzRrG>

OPIOID ANALGESICS: TODAY'S
PROBLEMS AND SEARCHING
FOR SOLUTIONS

A.V. Palekhov^{1,2},
E.S. Vvedenskaia^{3,4}

¹Stavropol state medical university,
Stavropol, Russia;

²Stavropol kray clinical oncology
dispanser, Stavropol, Russia;

³City clinical hospital No 30,
Nizhny Novgorod, Russia;

⁴Center for continuing education
of medical staff,
Nizhny Novgorod, Russia

The provision of opioid analgesics for patients suffering from severe chronic pain is still a serious problem. The authors focus on the legislative and financial problems that impede the adequate opioid analgesics (OA) provision. The problem's complexity increases when we need to implement the benchmarks specified by "The Russian Government's Decree on Increasing the Availability of Opioids". It is stated that there is a clear imbalance between the increasing requirements for OA use and the organizational and financial opportunities for their implementation. The need for introducing some changes in the service organization and financial mechanisms of ensuring patients with OA at the Federal level is emphasized, the one of which should be the allocation of an independent organization/financial program. In the frame of this program the provision of OA will be purposefully funded.

Keywords:

opioid analgesics, adequate pain control, severe chronic pain, legislative, service organization and financial mechanisms of ensuring patients with opioid analgesics.

Contact:

Palehov A.V.;
docpalekhova@mail.ru

В обеих программах НЛП является не более чем **одним из** назначаемых препаратов, не предусматривающих **отдельного** финансирования. Таким образом, **целевое** финансирование обеспечения НЛП в настоящее время просто невозможно.

Другой проблемой является **своевременность** обеспечения пациентов НЛП. Деятельность организаций, обеспечивающих субъекты РФ НЛП (региональные фармации), находится под строгим государственным контролем, вследствие чего эти структуры, как правило, **являются единственным поставщиком НЛП** для медицинских и аптечных организаций. Однако на деле закупки НЛП у этого единственного поставщика проводятся на конкурсной основе, что значительно осложняет процессы обеспечения этими лекарственными средствами, так как «де-юре» региональные фармации единственным поставщиком не признаются, и нередко приобретение необходимых препаратов затягивается на недели и месяцы.

Следующей проблемой является **само существование двух организационно-финансовых потоков** обеспечения пациентов НЛП (ОНЛП и РЛО).

По федеральной льготе препараты получают федеральные льготники (инвалиды), не отказавшиеся от набора социальных услуг. По региональной льготе препараты получают пациенты с онкологическими заболеваниями (в некоторых регионах и с другими социально значимыми заболеваниями), не имеющие группы инвалидности, т.е. не являющиеся федеральными льготниками. Также по региональной льготе препараты получают пациенты с социально значимыми заболеваниями (чаще онкологическими), имеющие группу инвалидности, но отказавшиеся от набора социальных услуг и получающие денежную компенсацию. Основанием для двойного финансирования льгот служит постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 [6]. Удвоение социального пособия (получение денежной компенсации за счёт ОНЛП и одновременно бесплатных препаратов за счёт РЛО) требует тщательной юридической оценки.

Кроме того, количество пациентов, обеспечивающихся за счёт программ РЛО, постоянно растёт, и региональные бюджеты зачастую уже не могут обеспечить финансирование данного потока. Возникает дисбаланс, который обусловлен не только финансовыми причинами (получение пациентом дополнительного денежного содержания, одновременно исключая его из списков федеральных льготников), но и возникающими на местах организационными проблемами.

Следующей проблемой, возникающей при обеспечении пациентов НЛП по двум организационно-финансовым потокам (ОНЛП и РЛО), является **планирование процесса обеспечения**. Провести предварительный расчёт общего числа пациентов, которые на данной территории могут нуждаться в обеспечении НЛП не так уж и трудно, тем более что методика этого расчёта определена приказом МЗ РФ от 27.03.2017 № 131 [7]. Однако заранее рассчитать, даже ориентировочно, число пациентов, которые будут обеспечиваться по определённому организационно-финансовому потоку, – задача крайне сложная.

При проведении оценки числа пациентов, нуждающихся в назначении НЛП в регионе, необходимо учитывать, что чем меньше территория, тем больше снижается точность такой оценки. Так, на малых территориях даже несколько пациентов могут составлять достаточно высокий процент нуждающихся. Если крупные аптечные организации могут иметь в наличии постоянный запас всех необходимых лекарственных

Опиоидные анальгетики: проблемы сегодняшнего дня и поиск путей их решения

форм препаратов, во всех дозировках и закупаемых по каждому из организационно-финансовых потоков, то для малых аптечных организаций эта задача практически невыполнима.

«Распоряжением Правительства по повышению доступности НС» предусмотрен рост числа объектов (аптек и подразделений медицинских организаций), в которых НЛП будут отпускаться физическим лицам [11]. Это автоматически повлечет за собой снижение числа обеспечиваемых пациентов на каждом объекте и, соответственно, снижение объема запаса НС и ПВ в аптеках, необходимого для обеспечения этих пациентов. Следствием станет еще более выраженный дисбаланс между возросшей потребностью в препаратах и наличием конкретного препарата для пациента, который он может получить только из числа НЛП и ПВ, закупленных в рамках определенного организационно-финансового потока (в зависимости от того, в какой список льготников он входит).

Кроме того, существуют ситуации, когда необходимо выписать препараты, которые пациент, не имеющий права на льготное лекарственное обеспечение, покупает за свой счет. В этой ситуации врач не имеет права отказать в выписывании рецепта за полную стоимость, т.к. ни одним федеральным нормативно-правовым актом это не запрещено, а врач обязан назначить анальгетическую терапию, соответствующую интенсивности боли. Это формирует еще один организационно-финансовый поток, что еще больше осложняет планирование обеспечения.

Таким образом, для практической реализации обновленной нормативно-правовой базы, предусматривающей увеличение использования НС и ПВ, необходимо на федеральном уровне внести изменения в организационно-финансовый механизм обеспечения пациентов НЛП.

Принципиально важно, что в настоящее время средства, выделяемые по программам ОНЛС и РЛО, идут в регионах на закупку не только НЛП, но и других лекарственных средств. При изменении потребности в других лекарственных средствах изменяется и доля финансирования на закупку НЛП. Таким образом, повышение потребления НС и ПВ неизбежно отразится на обеспечении пациентов другими жизненно необходимыми препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Осипова Н.А., Новиков Г.А. Опиоидная терапия на современном этапе. Медицинские, организационные, правовые, экономические аспекты. Паллиативная медицина и реабилитация. 2017; 1: 5–4.

Поэтому необходимо выделить отдельный/самостоятельный организационно-финансовый поток (программу), в рамках которого целенаправленно будет финансироваться закупка НЛП.

В этом случае появится возможность более адекватно обеспечить всех нуждающихся пациентов необходимыми препаратами в соответствии с рассчитанной потребностью. Обеспечение пациентов НЛП не должно зависеть ни от социального статуса пациента (наличия инвалидности, типа льгот), ни от основного диагноза. Задача медицинского работника – назначить и выписать оптимальный для пациента препарат. Задача аптечной организации – обеспечить пациента этим препаратом. Решение этой задачи не должно осложняться отсутствием в аптеке лекарственного средства, закупленного в рамках определенного организационно-финансового потока, при наличии того же препарата, закупленного в рамках другого потока. Обеспечение пациента препаратами не должно зависеть от организации получения препарата аптекой. Механизмы финансового обеспечения самостоятельного организационно-финансового потока должны определяться в министерствах и ведомствах в соответствии с планируемыми контрольными показателями, определяемыми «Распоряжением Правительства по повышению доступности НС».

Заключение

Проведенные в последние годы изменения нормативно-правовой базы по вопросам, оборота НС в нашей стране дали возможность их более широкого применения, следовательно, улучшения качества терапии хронического болевого синдрома. Однако изменений организационно-финансовых механизмов обеспечения пациентов НЛП практически не произошло, и в настоящее время существует явный дисбаланс между повышением требований к обеспечению пациентов НЛП (на что указывает ряд правительственных документов) и организационно-финансовыми возможностями для их реализации. Таким образом, произошедшие изменения затрагивают лишь часть сложного механизма обеспечения пациентов НЛП, что не позволяет кардинально изменить общую ситуацию с терапией хронической боли в субъектах РФ.

2. Палехов А.В., Введенская Е.С. Поиск дополнительных путей для повышения качества анальгетической терапии на современном этапе. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2016; 9: 82–94.

3. Палехов А.В., Введенская Е.С. Эффективная терапия хронического болевого синдрома опиоидными анальгетиками как критерий качества оказания паллиативной медицинской помощи. В «Курс лекций по паллиативной медицине / под ред. проф. Г.А. Новикова/М., 2017: 575–598.
4. Палехов А.В., Введенская Е.С. Проблемы опиоидной терапии больных с хроническим болевым синдромом и пути их решения. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2015; 10 (113): 44–51.
5. Палехов А.В., Введенская Е.С. Современные реалии и возможности использования сильных опиоидных анальгетиков в России. Фарматека. 2017; 7: 5–11.
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/
7. Приказ Минздрава России от 27 марта 2017 г. № 131 «Об утверждении методических рекомендаций по определению потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения».
8. Приказ Минздрава РФ от 1 декабря 2016 г. № 917н «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения».
9. Пчелинцев М.В. Комбинированные препараты, содержащие опиаты и антагонисты опиатных рецепторов, в повышении безопасности терапии интенсивной боли. Врач. 2012; 11: 3–42.
10. Пчелинцев М.В. Применение комбинации сильного опиоида оксикодона и антагониста опиатных рецепторов налоксона в составе препарата таргин, как путь повышения безопасности и переносимости эффективного лечения интенсивной боли. Паллиативная медицина и реабилитация 2015; 3: 44–48.
11. Распоряжение Правительства РФ от 01.07.2016 № 1403-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_201239
12. Указ Президента РФ от 09.06.2010 № 690 (ред. от 07.12.2016) «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_101259/
13. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437
14. Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. № 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “О наркотических средствах и психотропных веществах» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173151/
15. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment // *EurJPain*. 2006; 10: 287–333.
16. van Hecke O., Torrance N., Smith B.H., Chronic pain epidemiology and its clinical relevance, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 111, Issue 1: 13–18.
17. Smith B.H., Torrance N. Epidemiology of Chronic Pain. In: McQuay, H.J. Kalso, E, Moore R.A. (eds), *Systematic Reviews in Pain Research: Methodology Refi ned*. Seattle // ASP Press. 2004; 247–273.

О.П. Боброва^{1,2},
Н.А. Шнайдер¹,
М.М. Петрова¹,
С.К. Зырянов³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,

Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;

³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Контакты:

Боброва Ольга Петровна;
BOR_351971@mail.ru

В обзоре показана роль фармакогенетических факторов, объясняющих межиндивидуальные различия фенотипического разнообразия хронического болевого синдрома онкологического генеза. Освещено значение одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов биотрансформации, опиоидных рецепторов, транспортеров, цитокинов для эффективности и безопасности анальгетической терапии с использованием морфина сульфата. Рассмотрены вопросы межлекарственного взаимодействия морфина с субстратами уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы. Проанализированы основные группы индукторов и ингибиторов фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы. Представлена ключевая роль фармакогенетических факторов в персонализированном подходе к проведению анальгетической терапии морфином.

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МОРФИНА В ОНКОЛОГИИ

Ключевые слова:

хронический болевой синдром, онкология, морфин, однонуклеотидный полиморфизм, опиоидные рецепторы, фармакогенетика.

Актуальность

Распространенность хронического болевого синдрома у пациентов на момент постановки диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) составляет 50% и достигает почти 80% при прогрессировании ЗНО [15], что обуславливает возросшее потребление опиоидов для лечения хронической боли за последнее десятилетие во всем мире [16]. Известно около 670 генов, представляющих 2–3% человеческого генома и предопределяющих фенотипическую реализацию болевого синдрома. Клиническое применение опиоидов характеризуется индивидуальной изменчивостью и возможной реализацией нежелательных побочных реакций (НПР) из-за узкого терапевтического индекса. Так, 30% пациентов при применении морфина испытывают либо неадекватную аналгезию и/или непереносимые побочные эффекты [38]. Это может быть частично объяснено носительством одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в генах, кодирующих метаболические превращения опиоидов, их транспортеров, сигнальных систем и опиоидных рецепторов, наряду с другими факторами, такими как межлекарственные взаимодействия, пациент-обусловленные факторы и факторы внешней среды [35]. К сожалению, существующее изобилие клинических рекомендаций, применение фармакологических и инновационных методов терапии у пациентов онкологического профиля не всегда позволяет адекватно контролировать хронический болевой синдром, что диктует на современном этапе развития клинической онкофармакологии проведение фармакогенетических исследований.

Цель – анализ отечественной и зарубежной литературы на предмет поиска информации о значении фармакогенетических факторов в обеспечении эффективной и безопасной анальгетической терапии морфином при хроническом болевом синдроме в онкологии.

Материалы и методы

Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary по ключевым словам: хронический болевой синдром, онкология, морфин, однонуклеотидный

полиморфизм, опиоидные рецепторы, chronic pain syndrome, oncology, morphine, single nucleotide polymorphism, opioid receptors.

Результаты и обсуждение

Морфина сульфат – сильный опиоидный анальгетик, применяемый в клинической онкологии для терапии хронического болевого синдрома [12]. Широкое применение морфина сульфата в рамках паллиативного лечения объясняется наркологической и респираторной безопасностью, отсутствием потолка анальгетической дозы, возможностью управляемой анальгезии и неинвазивным путем введения [1]. Данные факторы предопределили препарату место «золотого стандарта» в ступенчатой анальгетической терапии хронического болевого синдрома при условии сохранения функциональной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)[12]. Известно, что морфина сульфат в основном метаболизируется в печени под действием уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) до: 3–морфин–глюкуронида (М3G) и морфин–6–глюкуронида (М6G), а также норморфина (рис. 1). Преобладающими метаболитами морфина сульфата являются М3G и М6G в соотношении 9:1 [12]. Метаболит М3G отвечает за нейротоксические эффекты, аллодинию и миоклонус. Метаболит М6G обладает в 50 раз более выраженными анальгезирующими свойствами по сравнению с морфином [20].

UGT включает в себя группу ферментов II фазы метаболизма, которые широко распространены по всему человеческому организму и участвуют в глюкуронировании реакций конъюгации [14]. Из всех известных семейства UGT в метаболизме морфина играет большое значение подсемейство UGT2B, обеспечивая UGT2B7 – опосредованный метаболизм [14]. Ген *UGT2B7*, кодирующий фермент UGT2B7, локализован на хромосоме 4q13 и является полиморфным, что обеспечивает десятикратную изменчивость активности фермента UGT2B7 [14].

Известно, что генетический полиморфизм метаболитических ферментов, включая UDP-глюкуронозилтрансферазу и цитохром P450 (CYP), оказывает влияние на фармакокинетику опиоидов у людей, изменяя фармакологический ответ и/или предопределяя реализацию НПР. Изменчивость гена, кодирующего UDP-глюкуронозилтрансферазу, коррелирует с концентрацией морфина в сыворотке крови [19]. Основными ОНП в гене *UGT2B7*, приводящими к низкой глюкуронизации морфина, являются: 161C/T; H288Y (rs7439366); 802 C>T; 840G>A; 900 G>A. Напротив, основным ОНП в гене *UGT2B7*, приводящим к высокой глюкуронизации морфина, является 211 G>T [33]. Полиморфизм 802 C>T (His268Tyr) предопределяет также более высокую частоту тошноты при терапии морфином у пациентов без *UGT2B7* * 2 аллели. Низкая глюкуронизация может приводить к повышению дозы морфина сульфата в сравнении с высокой глюкуронизацией, а индукция соответствующего фермента – к увеличению токсичности за счет повышения уровня метаболита М3G.

Факт метаболитических превращений с участием цитохрома P450 и UDP-глюкуронозилтрансферазы также предопределяет риск лекарственных взаимодействий с субстратами, являющимися ингибиторами ферментов, что необходимо учитывать при проведении сопутствующей терапии у пациентов с хронической болью на фоне онкологической патологии в рамках паллиативного лечения [14]. Тамоксифен, диклофенак, налоксон, карбамазепин, трициклические антидепрессанты и бензодиазепины – все перечисленные препараты являются ингибиторами фермента UGT2B7, и их совместное применение может привести к повышенной опиоидной чувствительности и реализации НПР у пациентов онкологического профиля [14]. Ранитидин снижает сывороточный уровень метаболитов М3G и М6G и увеличивает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» AUC морфина за счет ингибирования фермента UGT2B7. Рифампицин уменьшает эф-

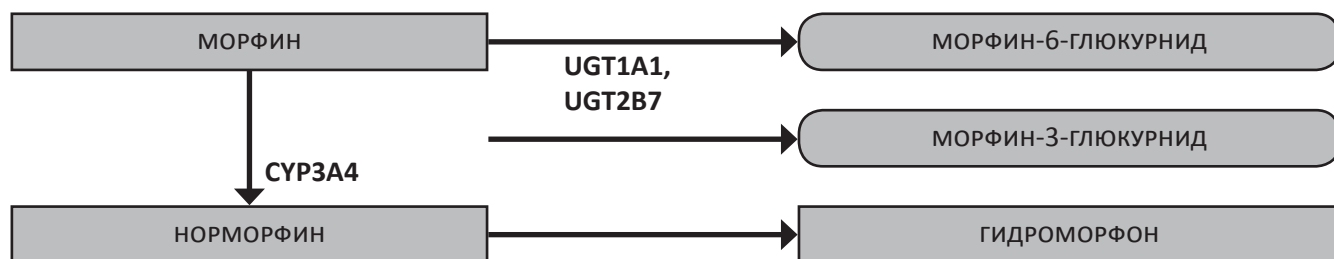


РИСУНОК 1
МЕТАБОЛИЗМ МОРФИНА.

фективность морфина, снижает AUC и уровень метаболитов M3G и M6G. С другой стороны, глюкуронирование минимизирует возможность фармакокинетических взаимодействий в сравнении с CYP – опосредованной фазой метаболических превращений, сохраняя возможность фармакодинамических взаимодействий опиоидов с адьювантными лекарственными средствами (ЛС) при проведении паллиативной терапии [14], что необходимо принимать во внимание при вынужденной политерапии в онкологии.

Известно, что ЛС, действующие на адренергические рецепторы, могут изменять реакцию на морфин в сочетании с генетически детерминированными изменениями в опиоидных рецепторах OPRK1 и OPRM1 [6]. В частности, одновременный прием бета-блокаторов с опиоидами связан с более выраженной интенсивностью болевого синдрома, а одновременный прием противорвотных ЛС, наоборот, ассоциирован с наименьшей интенсивностью болевого синдрома за счет анальгетических свойств противорвотных ЛС [2].

Обнаруженные в 1970-х гг. опиоидные рецепторы кодируются различными генами: мю-рецепторы – геном *OPRM1*; дельта-рецепторы – геном *OPRD*; каппа-рецепторы – геном *OPRK1*; а ноцицепторы – геном *ORL1* [22]. В целом опиоидные рецепторы являются метаболитными протеинами связанными с G-белками мембранами, широко распространенными в центральной и периферической нервной системе; на клетках иммунной системы, ЖКТ и на поверхности эндотелиальных клеток [13]. Роль опиоидной системы при болевом синдроме, как известно, опосредуют как природные, так и искусственные агонисты опиоидных рецепторов.

Мю-рецепторы являются наиболее важным классом рецепторов, имеющим клиническое значение, так как являются основным местом связывания с опиоидными анальгетиками, в том числе и с морфина сульфатом [13]. Плотность опиоидных рецепторов составляет 30–50%, что определяет межиндивидуальные различия ответа на обезболивание [41]. Внутри- и межиндивидуальные вариации ответа на опиоиды объясняются существованием функционально активных подтипов мю-опиоидных рецепторов [22]. Известно, что мю-1 рецепторы ответственны за обезболивание и эйфорию. Мю-2 рецепторы опосредуют угнетение дыхания, спинальную анальгезию и зависимость. А опиоидные мю-3 рецепторы присутствуют преимущественно в эндотелиальных клетках, связанных с образованием оксида азота для индукции вазодилатации [31]. Каппа-опиоид-

ные рецепторы опосредуют стрессовую дисфорию. Дельта-рецепторы опосредуют противотревожное и антидепрессивное поведение [11, 25]. Функциональное значение NOR, несмотря на его структурную гомологию на 48–49% другим типам опиоидных рецепторов, является недостаточно изученным [22].

Ген *OPRM1*, кодирующий мю-1 опиоидные рецепторы, локализован на хромосоме 6q24-q25, составляет 236 кб и состоит из 11 экзонов [45]. Генетическая изменчивость *OPRM1* определяет фенотипическое разнообразие при остром послеоперационном болевом синдроме, хронической боли онкологического и неонкологического генеза за счет наличия около 20 вариантов сплайсинга и/или гетеромеризации мю-1 опиоидных рецепторов [42].

Ген *OPRD1*, кодирующий дельта-опиоидные рецепторы, локализован на хромосоме 1 в локусе р36.1-р34.2. Ген *OPRK1*, кодирующий каппа-опиоидные рецепторы, локализован на хромосоме 1 в локусе 8q11.2. Ген *OPRL1*, кодирующий NOR рецепторы, расположен на хромосоме 20q13.33. В гене *OPRM1* описано более 3000 ОНП, но лишь немногие из них имеют функциональное значение и этнические особенности [24]. Наиболее изученным ОНП 118 A>G в 1экзоне гена *OPRM1*, что, в свою очередь, приводит к замене аспарагина на аспарагиновую кислоту в положении 40 белка мю-1 рецептора и потере одного из пяти аспарагин связанных N-гликозилированных участков внеклеточной рецепторной области [24, 32]. Частоты аллелей *OPRM1* 118A>G в значительной степени зависят от этнической принадлежности пациента. Общая частота носительства аллеля G варьируется от 0,8 до 48% в разных этнических группах. Например, частота носительства аллеля G у кавказцев составляет 11–17%, у лиц европейского происхождения – 15–30%, среди азиатов – 40–50%, у афроамериканцев и латиноамериканцев – 1–3% [32]. Данный ОНП предопределяет межиндивидуальные различия чувствительности к опиоидам у пациентов онкологического профиля, повышает выживаемость пациенток с раком молочной железы [24], ассоциирован с более высокой аффинностью связывания и активностью эндогенного лиганда бета-эндорфина и более низкой активностью экзогенных опиоидных лигандов. Носители аллеля G демонстрируют также значительное снижение риска развития карциномы пищевода [30].

Пациентам, гомозиготным носителям аллеля G (118G/G), требуются более высокие дозы опиоидов (альфентанил, морфин, левометадон)

с одинаковой частотой опиоид-обусловленных НПР в сравнении с гетерозиготными носителями (118A/G) [30]. В исследованиях также показано, что носительство аллеля G чаще выявляется в группе опиоид-«наивных» пациентов по сравнению с пациентами, получающими наркотические анальгетики по поводу хронической онкологической боли [30]. Пациентам, являющимся гомозиготными носителями аллеля A (118A/A), требуется средняя доза морфина (112 мг в течение 24 час), в то время как гетерозиготным (118A/G) и гомозиготным (118G/G) носителям аллеля G требуется более высокая средняя доза (132 мг и 216 мг соответственно) [22]. Сходные результаты показаны и в другой работе на примере пациентов с различной онкологической патологией: гомозиготные носители аллеля G нуждались в больших пероральных дозах морфина (143 мг/сут) по сравнению с гетерозиготными носителями аллеля G и гомозиготными носителями аллеля A (89 и 50 мг/сут соответственно) [21]. У гомозиготных носителей аллеля G (118G/G) концентрация морфина и его метаболитов в крови (морфин-6-глюкуронида и морфин-3-глюкуронида) была существенно выше по сравнению с носителями двух других генотипов из-за возможного фармакодинамического антагонизма с эндогенными опиатами [32]. Таким образом, пациенты с хроническим болевым синдромом на фоне ЗНО имеют разные клинические ответы, ассоциированные с ОНП 118 A>G, при применении морфина. Данный факт может объясняться различным уровнем метаболита M6G, что определяет генетически детерминированную неэффективность морфина у пациентов с хроническим болевым синдромом в 10–30% случаев [12].

Известно, что мю-опиоидные рецепторы опосредует основные клинические эффекты морфина, а также риск развития НПР [10]. Наиболее распространенными НПР являются периферические (запор, задержка мочи, крапивница, бронхоспазм) и центральные (тошнота, седация, дыхательная депрессия, гипотония, миоз, подавление кашлевого рефлекса) эффекты, которые снижают качество жизни пациентов с онкологической патологией. Морфин, как и другие ЛС (фентанил, оксикодон и кодеин), применяемые в рамках паллиативного лечения у пациентов онкологического профиля, продемонстрировал развитие запора в 25%, сонливости – в 23%, тошноты – в 21%, сухости во рту – в 17% и рвоты – в 13% соответственно [37]. Частота центральных НПР при применении энтерального морфина сульфата составляет 20%–60% у пациентов, страдающих хронической болью онкологического генеза.

ОНП-маркер *rs2075572* гена *OPRM1* предопределяет реализацию НПР опиоидных анальгетиков, а у гомозиготных носителей аллеля A по ОНП-маркеру *rs1799971* гена *OPRM1* (118A/A) чаще регистрируются гастротоксичность и запоры (63%) в связи с ассоциацией носительства аллеля A с более низкой экспрессией мРНК мю-рецепторов и G-белка, а также более высокой аффинностью мю-1 опиоидного рецептора к бета-эндорфину и более низкой аффинностью к экзогенным опиоидам. Однако метаанализ генетических ассоциативных исследований опиоидов показал слабую связь с тошнотой у гомозиготных носителей аллеля G [10], а у пациентов, получавших морфин в послеоперационном периоде, носительство аллеля G ассоциировалось с меньшим седативным эффектом, который может возникать у 41% пациентов онкологического профиля, регулярно получающих морфин [27]. Известно, что длительное применение морфина, как и других опиоидов, приводит к развитию толерантности [27]. Однако не у каждого пациента развивается толерантность к морфину. С другой стороны, НПР со стороны ЖКТ (запоры) являются частым симптомом (до 50–100% случаев) у больных ЗНО, получающих морфин [33].

Таким образом, проведенный анализ доступной литературы свидетельствует о том, что ОНП *118A>G (rs1799971)* гена *OPRM1* ассоциирован с вариабельной эффективностью и безопасностью морфина [21]. Также по результатам исследований показано, что частота опиоид-ассоциированной тошноты и рвоты у пожилых пациентов меньше [44], что может объясняться возрастными фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями клинического эффекта опиоидов.

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) – фермент, катализирующий присоединение метильной группы к катехоламинам, таким как норадреналин, дофамин и адреналин в центральной нервной системе и других тканях, обеспечивающих формирование настроения, познания, ответа на стресс и возникновение боли [43]. Активность фермента КОМТ может различаться из-за генетического полиморфизма кодирующего гена *COMT*. Ген *COMT* охватывает около 27 кб, расположен на хромосоме 22q11.1-q11.2 и кодирует две формы КОМТ: МВ-КОМТ экспрессируется в различных типах клеток, включая опухолевые, максимально выражаясь в печени и почках, имея более высокое сродство к катехоламинам; S-КОМТ экспрессируется в периферических тканях, таких как печень, кровь и почки [8]. Наиболее изученным ОНП в 3 экзоне гена *COMT* является *rs4680*, приводящей

к замене аминокислотной последовательности Val158Met в положении 108 в S-COMT и в положении 158 в MB-COMT, что приводит к снижению активности фермента в 3–4 раза и к уменьшению деградации катехоламинов, увеличивает потребность дозы морфина при онкологической боли [8]. Известно, что этот полиморфизм может быть ассоциирован с развитием некоторых локализаций ЗНО (мочевой пузырь, пищевод), а в азиатских этнических группах предопределяет риск ЗНО [39]. Известно, что примерно 10% изменчивости болевой чувствительности связано с носительством ОНП гена *COMT*. Гомозиготные носители с положением аминокислотной последовательности Met158 в белке КОМТ имеют сниженный порог болевой чувствительности при хронической боли [39]. Потребность в более низких дозах морфина у лиц с Met158 вариантом могут быть объяснены снижением активности фермента КОМТ, которая связана с увеличенной дофаминергической стимуляцией, что приводит к усилению экспрессии мю-опиоидных рецепторов в головном мозге и делает морфин более эффективным. Генетическая изменчивость *COMT* также ассоциирована с опиоид-индуцированными НПР у пациентов, получавших лечение по поводу онкологической боли. Так, показано наличие межиндивидуальных различий в морфин-индуцированных НПР со стороны центральной нервной системы, таких как сонливость, спутанность сознания и галлюцинации. С другой стороны, носительство ОНП rs165722C, rs4633T и rs4680G ассоциировано с меньшим риском НПР со стороны ЖКТ (тошноты и рвоты) [7, 44]. Однако полиморфизм rs4680 гена *COMT* не влияет на дозирование морфина у онкологических больных [23].

Существуют доказательства ассоциации ОНП гена *ABCB1* с транспортом морфина, глюкуронидных метаболитов опиоидов и эндогенных опиоидов [46]. Р-гликопротеин или MDR1/ABCB1 белок – наиболее изученный лекарственный транспортер через биологические барьеры для опиоидных эндогенных и синтетических анальгетиков, включая морфин [36]. Р-гликопротеин представляет собой крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из 1280 остатков аминокислот [4]. Он обнаружен во многих органах и тканях человека: в печени – локализован на поверхности гепатоцитов, на апикальной поверхности малых билиарных протоков; в тонком и толстом кишечнике – на апикальной поверхности эпителиальных клеток; в почках – на мембране проксимальных канальцев; в поджелудочной железе – на апикальной поверхности малых протоков [4, 36]. Также Р-гли-

копротеин экспрессируется в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного), в клетках иммунной системы (зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах), в эпителиальных клетках коры надпочечников. Р-гликопротеин кодируется генами семейства *MDR*, которые включают у человека два гена – *MDR1* и *MDR2*. Ген *MDR1* наряду с кодированием транспортной функции также вовлечен в механизмы развития лекарственной устойчивости [9]. Генетический полиморфизм генов *MDR1* и *MDR2* может изменять степень поглощения или выведения из клетки морфина и его метаболитов. Наиболее изученным и распространенным из 38 известных ОНП гена *ABCB1* являются: 1236 C > T, 2677 G > T / A / C и 3435 C > T, частота носительства которых достигает 50–60% у европеоидов, 40–50% – у азиатов и 10–30% – у африканцев [4]. Носительство ОНП 1236 C > T и 2677 G > T / A гена *ABCB1* ассоциировано с более высокой частотой центральных морфин-индуцированных НПР, включая сонливость, спутанность сознания и галлюцинации [9]. Носительство аллелей 2677 A и 3453 T предопределяет меньшую частоту тошноты и рвоты, сонливости и спутанности сознания у пациентов онкологического профиля, получающих морфин [46]. У гомозиготных носителей аллеля T по ОНП 1236 C > T гена *ABCB1* выше риск центральных НПР по сравнению с гетерозиготными носителями аллеля T и гомозиготными носителями аллеля C. Гетерозиготное носительство аллеля 3435 T по ОНП-маркеру rs1045642 гена *ABCB1* ассоциировано с пониженной суточной дозой морфина при смешанной хронической боли онкологического генеза вследствие увеличения концентрации морфина в центральной нервной системе [46]. У пациентов с комбинированным носительством дикого генотипа 3435 C C и 2677 G G имело место значительно большее число НПР из-за повышения плазменной концентрации морфина [46].

Гены, кодирующие серотониновые рецепторы (*HTR3E*, *HTR4*, *HTR2A*), триптофангидроксилазу-1 (*TPH1*), $\alpha 2$ – адренергические рецепторы (*ADRA2A*), холинергические рецепторы (*CHRM3*), рецептор субстанции P (*TACR1*), рецепторы холецистокинина (*CCKAR*) также являются генами-кандидатами, ассоциированными с риском развития морфин-индуцированных НПР у больных с ЗНО, в частности, запоров [7]. Ген *5-HT2A* (*HTR2A*), кодирующий серотониновые рецепторы 2A типа, локализован на хромосоме 13q14-21. Клиническое значение имеет 2 ОНП: 1438 A > G (rs6311) и 102 T > C (rs6313) [29]. Частота носи-

VALUE OF PHARMACOGENETIC MARKERS FOR CLINICAL USE OF MORPHINE IN ONCOLOGY

O.P. Bobrova^{1,2},
N.A. Shnayder¹,
M.M. Petrova¹,
S.K. Zyryanov³

¹Krasnoyarsk State Medical University
n. a. Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Krasnoyarsk, Russia;

²"Krasnoyarsk Regional
Clinical Oncology Dispensary
n. a. A.I. Kryzhanovskiy",
Krasnoyarsk, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia

The review shows the role of pharmacogenetic factors that explain interindividual differences in the phenotypic diversity of chronic pain syndrome of oncological genesis. The importance of single nucleotide polymorphisms of biotransformation genes, opioid receptors, transporters, cytokines for the efficacy and safety of analgesic therapy using morphine is highlighted. The questions of interdrug interaction of morphine with uridine diphosphateglucuronosyl transferase substrates are considered. The main groups of inducers and inhibitors of the enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase were analyzed. The key role of pharmacogenetic factors in the personified approach to the analgesic therapy with morphine sulfate is presented.

Keywords:

chronic pain syndrome, oncology, morphine, single nucleotide polymorphism, opioid receptors, pharmacogenetics.

Contact:

Bobrova O.P.;
BOP_351971@mail.ru.

тельства аллеля 1438 G высока и достигает 50% у европейцев и азиатов. Антагонисты рецепторов 5-HT_{2A} значительно уменьшают боль, а агонисты – усиливают. Гомозиготные носители аллеля 102T демонстрировали большую чувствительность к боли, чем пациенты с другими генотипами. Так, женщины с генотипом 102T/T имели более выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде в сравнении с другими генотипами (T/C и C/C) [7]. Три ОНП в гене *HTR3B* ассоциированы с морфин-индуцированной тошнотой и рвотой у онкологических больных. В частности, носители ОНП rs1176744G, rs3782025T и rs1672717T страдают от тошноты/рвоты меньше [7].

Цитокины также опосредуют сложные межклеточные взаимодействия иммунокомпетентных клеток, имея свои генетические маркеры [3]. Носительство ОНП 174G>C (rs1800795) гена *IL-6* связано с изменениями сывороточного уровня кодируемого им цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6). У гомозиготных носителей генотипа GG уровень продуцирования ИЛ-6 выше в сравнении с гомозиготными носителями генотипа CC. Большинство афроамериканцев (83,6%) и латиноамериканцев (70,5%) являются носителями гомозиготного генотипа GG, а европейцы в 45,5% случаев являются носителями гетерозиготного генотипа GC. Пациенты с ЗНО, несущие аллель G (генотипы CG и GG), имеют меньшую продолжительность жизни, чем пациенты с генотипом CC. Ассоциация ОНП 174G>C гена *IL-6* с интенсивностью болевого синдрома показана у пациентов с немелкоклеточным раком легких (больным с генотипом CC необходимы более высокие дозы морфина в сравнении с больными с генотипами GC или GG) [17]. Также показана ассоциация ОНП генов *IL-1* и *IL-8*, кодирующих интерлейкин 1 и интерлейкин 8 соответственно, выражающаяся в изменчивости болевого ответа и послеоперационного потребления морфина [40]. Существуют доказательства морфин-индуцированной иммуносупрессии в виде снижения выработки провоспалительных цитокинов моноцитами и ингибирования транскрипции интерлейкинов в активированных Т-лимфоцитах [40], что способствует опухолевому прогрессированию [5, 18]. Клинически значимые дозы морфина способствуют пролиферации и миграции базальных клеток и сопровождающему ангиогенезу, приводят к прямому росту опухоли и метастазированию. Однако также способствуют и гибели опухолевых клеток, что делает противоречивыми имеющиеся результаты фармакогенетических и иммуногистохимических исследований [35, 45].

STAT6 является важным фактором транскрипции, участвует в регуляции экспрессии гена *OPRM1* [6, 23]. Полиморфизмы гена *STAT6* также ассоциирован с общими НПР на морфин при лечении онкологической боли [45].

Полиморфизмы гена *MC1R*, кодирующего рецептор меланокортина-1, также могут быть предикторами персонализированной гендерной опиоидной терапии. Так, у женщин зафиксирован более выраженный анальгетический ответ в сравнении с мужчинами, связанный с более высоким уровнем морфин-6-глюкуронида под действием агонистов каппа-опиоидных рецепторов (пентазоцина) [25].

Ген *CACNA2D2* кодирует одну из альфа 2/ дельта-субъединиц потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые взаимодействуют с G-белком мю-опиоидного рецептора, с возможным воздействием на ответ при применении морфина [34], однако эта ассоциация до настоящего времени недостаточно изучена.

Комплексный анализ ассоциаций полиморфизмов нескольких генов имеет наибольшее значение для персонализированного подхода к применению морфина при хроническом болевом синдроме в онкологии. Так, показан кумулятивный риск носительства ОНП 118A/G гена *OPRM1* и ОНП 3435C>T гена *MDR1 / ABCB1* и ОНП в гене *COMT*, приводящие к замене 158Val/Met, на восприятие болевого синдрома и эффективность морфина при терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных [44]. У носителей ОНП rs4680 гена *COMT* в сочетании с носительством аллеля G по ОНП-маркеру rs1799971 гена *OPRM1* морфин-индуцированная тошнота регистрировалась значительно реже [44]. Таким образом, полиморфизмы в генах *COMT* и *OPRM1* могут оказывать ассоциативное влияние на анальгезию морфином и индуцированные им НПП у онкологических больных [26]. Кроме того, показана связь между носительством ОНП в генах, кодирующих кальциевые каналы, и ОНП 118A>G гена *OPRM1*, кодирующего мю-1 опиоидные рецепторы [34].

В целом, проведенный нами обзор фармакогенетических исследований подчеркивает актуальность существующей проблемы их клинической интерпретации [28]. С другой стороны, основная задача фармакогенетических исследований заключается в разработке новых подходов к персонализированной фармакотерапии хронического болевого синдрома при онкологической патологии с учетом генетически детерминированного

болевого фенотипа у каждого конкретного пациента. Несмотря на то что большинство доступных исследований, проведенных в последние годы, имеют противоречивые результаты, способность предсказывать фармакодинамические и специфические морфин-индуцированные НПП на основе фармакогенетических исследований позволит обеспечить адекватное обезболивание наряду с безопасностью лечения.

Выводы

Проведенный анализ зарубежной и отечественной литературы показал существование вариаций эффективности и безопасности опиоидной терапии болевого синдрома морфином сульфатом между отдельными пациентами с онкологической патологией. Основные факторы, предопределяющие индивидуальную изменчивость фармакологического ответа на морфина сульфат, могут быть классифицированы как факторы со стороны самого пациента (биологические), наличие сопутствующих заболеваний, лекарственные взаимодействия, фармакогенетические факторы. Ассоциативный анализ фармакогенетических факторов является значимым для персонализированного подхода к анальгетической терапии и требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боброва О.П., Зуков Р.А., Модестов А.А. и др. Хронический болевой синдром в онкологии: диагностика и лечение: учеб. пособие. Красноярск: Версо, 2017. 128 с.
2. Новиков Г.А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 248 с.
3. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокринов. Практическая медицина. 2010; 6(45): 41–43.
4. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин-P: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. Успехи физиологических наук. 2014; 45 (4): 90–98.
5. Afsharimani B., Cabot P., Parat M.O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30: 225–38.
6. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor – Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115(6): 1363–1381. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238bba6.
7. Aoki J., Hayashida M., Tagami M., et al. Association between 5 – hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett.* 2010; 479:40–43.
8. Belfer I., Segall S. COMT genetic variants and pain. *Drugs Today (Barc).* 2011; 47: 457–67.
9. Brambila-Tapia A.J.L. Effect of MDR1 (ABCB1) polymorphisms. *Rev Invest Clin.* 2013; 65 (5): 445–454.
10. Cherny N., Ripamonti C., Pereira J. et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence – based report. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(9): 2542–54. doi: 10.1200/jco.2001.19.9.2542.
11. Chu Sin Chung P., Kieffer B.L. Delta opioid receptors in brain function and diseases *Pharmacol. Ther.* 2013; 140: 112–20.

12. De Gregori S., De Gregori M., Ranzani G.N., et al. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metab. Brain. Dis.* 2012; 27(1): 1–5. doi: 10.1007/s11011-011-9274-6.
13. Dietis N., Rowbotham D.J., Lambert D.G. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *Br J Anaesth.* 2011; 107(1): 8–18.
14. Donato M.T., Montero S., Castell J.V., et al. Validated assay for studying activity profiles of human liver UGTs after drug exposure: inhibition and induction studies. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 396(6): 2251–63. doi: 10.1007/s00216-009-3441-1.
15. Fischer D.J., Villines D., Kim Y.O. et al. Anxiety, depression, and pain: differences by primary cancer. *Support Care Cancer.* 2010; 18(7): 801–810.
16. Fredheim O.M., Skurtveit S., Breivik H., Borchgrevink P.C. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 – pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain* 2010; 14: 289–294.
17. Gach K., Szemraj J., Wyrebska A., Janecka A. The influence of opioids on matrix metalloproteinase - 2 and - 9 secretion and mRNA levels in MCF - 7 breast cancer cell line. *Mol Biol Rep.* 2011; 38: 1231–6. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0222-z>.
18. Gach K., Wyrebska A., Fichna J., Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011; 384: 22–30.
19. Grover S., Kukreti R. Functional Genetic Polymorphisms from Phase – II Drug Metabolizing. *Enzymes – CNS Neuroscience Ther.* 2012; 18: 705–706. doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00343.x.
20. Hu D.G., Meech R., Lu L., et al. Polymorphisms and haplotypes of the UDP – glucuronosyltransferase 2B7 gene promoter. *Drug Metab Dispos.* 2014. 42(5): 854–62.
21. Huang P., Chen C., Mague S.D. et al. A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ opioid receptor alters its N – glycosylation and protein stability. *Biochem J.* 2012; 441(1): 379–386. doi: 10.1042/BJ20111050.
22. Kasai S., Ikeda K.: Pharmacogenomics of the human – opioid receptor. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1305–20.
23. Klepstad P., Fladvad T., Skorpen et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain.* 2011; 152(5): 1139–1145.
24. Knapman A., Connor M. Cellular signalling of non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of the human μ -opioid receptor (OPRM1). *Br J Pharmacol.* 2015; (172): 349–363.
25. Knoll A.T., Muschamp J.W., Sullivan S.E. et al. Kappa opioid receptor signaling in the basolateral amygdala regulates conditioned fear and anxiety in rats. *Biol Psychiatry.* 2011; 70: 425–33.
26. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., et al. Combined catechol – O methyl transferase and mu -opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg* 2011; 112: 448–53.
27. Laugsand E.A., Fladvad T., Skorpen F. et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer.* 2011; 47(11): 1682–1691.
28. Lee M., Silverman S., Hansen H. et al. A comprehensive review of opioid induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011; 14: 145–61.
29. Lopez Soto E.J., Raingo J. A118G Mu Opioid Receptor polymorphism increases inhibitory effects on CaV2.2 channels. *Neurosci Lett.* 2012; 523: 190–194.
30. Lu Z., Xu J., Xu M. et al. Morphine regulates expression of m-opioid receptor MOR - 1an intron - retention carboxyl terminal splice variant of the m-opioid receptor (OPRM1) gene via miR - 103/miR - 107s. *Pan Mol Pharmacol.* 2014; (85): 368–380. doi:10.1124/mol.113.089292.
31. Lutz P.E., Kieffer B.L. The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23: 473–9.
32. Mura E., Govoni S., Racchi M., et al. Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J Pain Res.* 2013; 6: 331–53. doi:10.2147/jpr.s42040.
33. Muralidharan A., Smith M. T. Pain, analgesia and genetics. *JPP.* 2011; 63: 1387–1400. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01340.x.
34. Rhodin A., Gronbladh A., Ginya H., et al. Combined analysis of circulating betaendorphin with gene polymorphisms in OPRM1, CACNAD2 and ABCB1 reveals correlation with pain, opioidsensitivity and opioid-related side effects. *Mol Brain.* 2013; 6: 8.
35. Sadhasivam S., Chidambaran V. Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management. *Pharmacogenomics.* 2012; 13: 1719–40.
36. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem.* 2011; (50): 161–78.
37. Skorpen F., Maltoni M., Kaasa S., et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer.* 2011; 47: 1682–91.

38. Slatkin N.E. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2133–50.
39. Tammimäkian A., Mannisto T. Catechol-O-methyltransferase genepolymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22 (9): 673–691.
40. Tavares A.N., Perry N.J., Benzonana L.L., Takata M. Cancer recurrence after surgery: Direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer.* 2012; 130: 1237–50.
41. Xu J., Xu M., Rossi G.C. et al. Identification and characterization of seven new exon 11-associated splice variants of the rat mu opioid receptor gene, OPRM1. *Mol Pain.* 2011; 7(1): 9.
42. Xu J., Xu M., Hurd Y.L. et al. Isolation and characterization of new exon 11-associated N-terminal splice variants of the human mu opioid receptor gene. *J Neurochem.* 2009; 108: 962–972.
43. Yager J.D. Catechol-O-methyltransferase: characteristics, polymorphisms and role in breast cancer. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2012; 9(1–2): 41–46. doi:10.1016/j.ddmec.2012.10.002.
44. Yao P., Ding Y.-Y., Wang Z.-B. et al. Effect of gene polymorphism of COMT and OPRM1 on the preoperative pain sensitivity in patients with cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 10036–10039.
45. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International Journal of Genomics.* 2015: 1–8.
46. Zwisler S.T., Enggaard T.P., Noehr-Jensen L. et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24(4): 517–524.

О. Баклицкая-Каменева

«Химия и жизнь – XXI век»

«ОБЛЕГЧИТЬ БОЛЬ КАЖДОМУ ПАЦИЕНТУ» – ДЕВИЗ X КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ БОЛИ EFIC

В начале сентября 2017 г. Копенгаген можно было назвать «болевым центром» Европы: с 6 по 9 сентября в столице Дании прошел X Европейский Конгресс по боли (Pain in Europe X), который собрал почти 3 000 участников: врачей-клиницистов, исследователей и педагогов, психологов и физиотерапевтов, научных сотрудников и студентов-медиков, медсестер и сотрудников системы здравоохранения, представителей различных фармацевтических и других медицинских компаний, журналистов и пациентов. Делегация из России состояла из 57 участников.

Европейская федерация боли EFIC (The European Pain Federation EFIC), часть Международной ассоциации по изучению боли (The International Association for the Study of Pain), – мультидисциплинарная профессиональная организация, деятельность которой посвящена научному изучению боли и практическим аспектам лечения таких больных. Основанная в 1993 г. проф. Ульфом Линдбломом, в настоящее время имеет отделения в 37 странах и насчитывает около 20 000 специалистов, вовлеченных в изучение боли и лечение пациентов, страдающих болевыми синдромами. Ее цель – создание форума для совместной работы по проблеме изучения боли и углубление взаимодействия на европейском уровне между отделениями IASP, а также другими организациями, вовлеченными в изучение данной проблемы, такими как европейские федерации ученых и врачей (анестезиологов, неврологов и др.), институты Европейского сообщества, европейские образовательные и законодательные институты. Конгрессы EFIC проходят каждые два года.

При разработке научной программы мы попытались учесть все темы, которые могут быть связаны с облегчением боли согласно девизу конгресса «Облегчить боль каждому пациенту», чтобы участники могли выступить со своими докладами, познакомиться с самыми передовыми знаниями и результатами исследований ведущих мировых экспертов в области лечения болевых синдромов, подчеркнул проф. Томас Тёлле (Thomas R. Tölle), председатель научного программного комитета. В этом году конгресс продлился на один день дольше, и насыщенная программа охватывала пленарные лекции, курсы повышения квалификации, круглые столы, тематические семинары, стендовые доклады и электронные постерные сессии, сателлитный симпозиум (Neural Circuits of Pain), выставки и встречи с журналистами. Чтобы разобраться в многочисленных мероприятиях, каждый из участников мог загрузить на мобильное устройство интерактивную программу мероприятий.

Каждый день конгресса был посвящен специальной теме: трансляционной медицине – от теории к практике, послеоперационной и онкологической боли, боли в нижней части спины и скелетно-мышечной боли, головной боли и новым разработкам в области фармакотерапии и медицины боли. На семинарах обсуждались вопросы диагностики и предотвращения

невропатической боли, связь генетики и геномики с болью, глиопатия и боль, были затронуты традиционные темы – эффекты плацебо и ноцебо, рефрактерные головные боли, фибромиалгия, болевой синдром у детей и людей пожилого возраста, роль гипноза, иглоукалывания, физиотерапии и физической активности в предотвращении и лечении боли, а также современные тенденции – роль цифровых технологий и виртуальной реальности для взаимодействия врачей и пациентов и лечения болевых синдромов. Специальные дискуссии были посвящены эффективности использования опиоидов и каннабиоидов, проблемам острой боли, классификации хронической боли как диагноза для органов здравоохранения, социальной роли боли.

Кристофер Уэллс (Christofer Wells), президент EFIC, на встрече с европейскими журналистами подвел итоги деятельности Европейской федерации боли: «В 2014 и 2016 гг. мы провели важные совещания по социальному влиянию боли и по суставной боли, разработали и укрепили связи с Европейской академией неврологии, Европейским обществом анестезиологов и Европейским обществом физической и реабилитационной медицины. Мы доработали образовательную программу по медицине боли, сотрудничая со специалистами по всей Европе, что позволило весной 2017 г. сдать экзамены и получить первые дипломы (the European Diploma in Pain Medicine – EDPM) 17 молодым врачам. Мы проделали большую работу, редактируя книгу «European pain management» EFIC, которая скоро выйдет в свет. В книге предлагаются обзоры по лечению боли в каждой из 37 стран, которые входят в Европейскую федерацию боли: это организация системы здравоохранения и лечение боли, специфические национальные проблемы и нужды пациентов, примеры инноваций и достижений. «Для заключительной главы мы пригласили экспертов обсудить вопросы, которые имеют отношение ко всем европейским странам: работа с молодыми специалистами, лечение опиоидами, деятельность в развивающихся странах и выработка новой стратегии для лечения боли в меняющейся Европе», – подчеркнул главный редактор книги, проф. Кристофер Экклстон (Christopher Eccleston).

Вновь избранный президент EFIC Барт Морлион (Bart Morlion) поделился будущими планами с журналистами: «Особое внимание я буду уделять образовательной деятельности EFIC, привлечению к ее работе активных врачей и смежных специалистов, занимающихся лечением боли. Лечить боль должен врач, который умеет работать в команде и может направить пациента к более узкому специалисту. Для этого он должен пройти курсы повышения квалификации и получить диплом по медицине боли. Долгое время хроническая боль считалась биопсихосоциальным явлением, но сегодня необходимо взглянуть на про-

блему шире: хроническую боль нельзя рассматривать в отрыве от образа жизни и окружающей среды пациентов. В связи с этим значительную роль играет первичная профилактика в предотвращении заболеваний и боли, активный и здоровый образ жизни, особенно в нашем обществе, где продолжительность жизни увеличивается. Я считаю, что пришло время привлекать больше пациентов к сотрудничеству, не только врач должен решать, что хорошо для пациента, а что нет, и я надеюсь, что через три года в наши структуры будут входить организации пациентов».

Своими комментариями к конгрессу и оценкой ситуации в России поделился официальный представитель РФ в EFIC Максим Чурюканов, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, который прибыл с докладами на постерную сессию конгресса и написал главу для книги «European pain management» от Российского общества по изучению боли (РОИБ): «Революционных изменений в лечении боли за последние годы не произошло, но меняются тенденции, и мы это увидели на конгрессе в Копенгагене. Нельзя назвать персонифицированную медицину совсем новым подходом, но заметно смещение акцентов от биопсихосоциальной модели к выделению предикторов эффективности тех или иных методов лечения боли. Перед тем как назначить лечение, необходимо более глубоко обследовать пациента, используя и опросники, и цифровые технологии, и, конечно, не следует забывать о профилактике. На конгрессе было отдельное заседание по цифровым технологиям в медицине боли, и у нас они начинают развиваться, например, ресурс www.paindept.ru.

Мы принимали участие в обсуждении нового международного экзамена по медицине боли; более 20 молодых специалистов из РФ за последние годы прошли обучение в европейских школах боли. Глобально ситуация в нашей стране с появлением новых специалистов пока еще не поменялась, это произойдет, когда они активно займутся практикой, когда будут очевидны их успехи в лечении боли. Мы регулярно проводим конференции и замечаем, что растет уровень работ у коллег из регионов и понимание важности создания отдельного направления – медицина боли. Лечение хронической боли – задача мультидисциплинарная, и Российское общество по лечению боли объединяет разных специалистов, которые интересуются этой проблемой, пытаюсь на уровне организации системы здравоохранения создать многоступенчатую систему помощи пациентам с болевым синдромом. Разобравшись с задачами внутри медицинского сообщества, мы должны донести до российской общественности важность и необходимость таких решений».

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНАЛЬГЕТИКА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЗАЦИИ ОСТРОЙ БОЛИ»

8 февраля 2017 г., Москва

Участники экспертного совещания:

Яхно Николай Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии научно-исследовательского центра, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Кукушкин Михаил Львович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»

Данилов Андрей Борисович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального обучения ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Зырянов Сергей Кенсаринвич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Новиков Георгий Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой паллиативной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Давыдов Олег Сергеевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» ДЗ г. Москвы

Доронина Ольга Борисовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Киселев Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Шаров Михаил Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Широков Василий Афонасьевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Хабиров Фарит Ахатович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной терапии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

Евсеев Максим Александрович, д.м.н., профессор, научный руководитель по хирургии ФГБУ Клиническая больница № 1 (Волынская) УДП

Скелетно-мышечная боль (СМБ), связанная с патологией суставов и позвоночника – причина тяжелых страданий, значительного снижения качества жизни, временной или стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь миллионов жителей Земли. Согласно данным оценки глобального бремени болезней 2013, проходившего в 188 странах мира, заболевания опорно-двигательного аппарата входят в число 10 ведущих медицинских причин, обуславливающих низкое качество жизни и инвалидизацию населения, в том числе и в России [1]. По данным популяционного исследования, проведенного Российским обществом по изучению боли в 60 городах РФ, около 46% пациентов, обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, составляют лица с жалобами на боль различной локализации [2].

Быстрое и максимально полное купирование острой и/или рецидивирующей боли позволяет существенно снизить вероятность перехода ее в хроническую форму. Поэтому рациональной те-

рапии острой боли придается столь большое значение: она должна быть активной и основываться на принципе патогенетического воздействия.

Имеется ряд факторов, приводящих к возникновению хронической боли: психологические, социодемографические и медицинские [6]. К наиболее значимым, потенциально изменяемым психологическим факторам относятся эмоциональный стресс в дебюте заболевания, тревога, депрессия, оценка пациентом боли как проявления «опасного» заболевания, ведущего к инвалидизации, пассивное «избегающее» поведение в сложных и конфликтных ситуациях. Среди социодемографических факторов большое значение имеют низкий уровень дохода, профессиональная невостребованность, поддержка пассивного поведения членами семьи. Среди медицинских факторов наиболее важную роль играют неадекватное обследование пациента и расхождение в оценке состояния больного разными специалистами, неправильное разъяснение врачами причины боли и нереалистичный прогноз заболевания, неоптимальное лечение и тяжесть структурных повреждений [5–7]. На основании проведенного проспективного исследования популяции мужчин трудоспособного возраста и анализа данных литературы были выделены основные медицинские факторы хронизации боли в области спины: наличие более трех болевых эпизодов в анамнезе; травмы позвоночника в анамнезе; позднее обращение к врачу и позднее начало обезболивания; радикулопатия; интенсивная боль, приводящая к нарушению двигательного стереотипа; ограничение подвижности позвоночника; длительная иммобилизация (постельный режим) в острый период; сохранение боли свыше 4 недель после начала лечения острого болевого эпизода [8].

Средством «первой линии» для лечения СМБ являются НПВП. Их следует назначать во всех случаях при СМБ умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний. Однако эти препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты (ПЭ), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Вероятность развития ПЭ определяется наличием факторов риска. Высокий риск развития ЖКТ-осложнений связан с наличием язвенного анамнеза (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией), ЖКТ-кровотечениями или перфорацией в анамнезе, с приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты (в частности, аспирин <250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов. Высокий риск ССС-осложнений ассоциирован с перенесенным инфарктом миокарда или

острым нарушением мозгового кровообращения/ транзиторной ишемической атакой, ИБС, СД 2 типа с поражением органов-«мишеней», хронической сердечной недостаточности > 2 функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA) [3]. По результатам исследования КОРОНА-2 среди больных, нуждающихся в приеме НПВП, высокий риск ЖКТ-осложнений отмечается у 29,0%, кардиоваскулярных осложнений – 23,0%, комбинированный риск – 10,8% [4]. Это может ограничивать возможности применения НПВП и вызывать необходимость применения других лекарственных препаратов.

В формировании хронической боли важную роль играет центральная сенситизация – повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и других структурах центральной нервной системы, связанное с длительным деполаризующим влиянием глутамата и нейрокининов [9].

Флупиртин – обезболивающий препарат с оригинальным механизмом действия. Он представляет собой центральный неопиоидный анальгетик, основной фармакологический эффект которого связан с селективной активацией нейрональных калиевых каналов (Selective Neuronal Potassium Channel Opener – SNEPCO). В настоящее время доказан двойной механизм анальгезирующего действия флупиртина. С одной стороны, флупиртин обеспечивает снижение активности центральных ноцицептивных нейронов за счет прямой K^+ -зависимой гиперполяризации мембраны и опосредованного торможения NMDA-рецептора. С другой стороны, связываясь с ГАМК_A-рецепторами в дорзальных рогах спинного мозга, содержащих дельта-субъединицу, флупиртин усиливает тормозные реакции и снижает возбудимость центральных ноцицептивных нейронов [10]. Анальгетическое действие флупиртина одновременно сопровождается снижением рефлекторной активности мотонейронов, в результате уменьшается мышечный спазм, сопутствующий боли.

Препарат изучен при самых разных болевых синдромах, в патогенезе которых центральная сенситизация занимает ведущее место: головная боль напряжения, постоперационная боль, онкологическая боль. Однако наибольшее количество исследований флупиртина связано с лечением скелетно-мышечной боли. Рандомизированные клинические исследования подтвердили сопоставимую анальгетическую эффективность флу-

пиртина, трамадола и НПВП. Эффективность флупиртина пролонгированного действия при использовании короткого курса терапии (14 дней) была подтверждена серией международных клинических исследований и соответствующим метаанализом [11].

Терапия флупиртином хорошо переносится; наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, не требующие, как правило, отмены препарата и проходящие самостоятельно – общая слабость, головокружение, тошнота [12]. У ряда пациентов отмечается преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз, которые нормализуются самостоятельно при снижении дозы или отмене препарата. Серьезные гепатотоксические реакции на фоне приема флупиртина возникают редко. По результатам ряда обсервационных исследований, частота развития гепатотоксических реакций не превосходит таковую при использовании диклофенака [13]. Для снижения вероятности развития данных осложнений до минимума флупиртин не следует использовать у пациентов с тяжелой патологией гепатобилиарной системы, а также в комбинации с потенциально гепатотоксичными препаратами. Флупиртин рекомендуется использовать в течение двух недель в суточной дозе 200–600 мг. Флупиртин пролонгированного действия (Катадолон® форте) является более безопасной лекарственной формой в связи с особенностями метаболизма и образованием меньшего количества гепатотоксических метаболитов [14, 15]. Кроме того, флупиртин пролонгированного действия более удобен в практическом использовании.

Флупиртин, в отличие от НПВП, не влияет на синтез простагландинов, простациклина и тромбосана, поэтому не вызывает серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Наличие заболеваний пищеварительной и ССС не является противопоказанием для назначения этого препарата.

Таким образом, флупиртин является эффективным обезболивающим средством с миорелаксирующим действием, обладающим благоприятным профилем безопасности, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора при лечении СМБ у пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений. Снижение выраженности центральной сенситизации ноцицептивных нейронов флупиртином может не только эффективно купировать острую боль, но и предупреждать переход острой боли в хроническую.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386(9995): 743–800.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012; 3(36–37): 10–4.
3. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус. Коллектив авторов. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(3): 247–265.
4. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(6): 600–606.
5. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 368 с ил.
6. Pergolizzi J., Ahlbeck K., Aldington D., et al. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? *Curr Med Res Opin*. 2012 Feb; 28(2): 249–56.
7. Granan L.P. The Ising Model Applied on Chronification of Pain. *Pain Med*. 2016 Jan; 17(1): 5–9.
8. Воробьева О.В., Вауличева А.Л. Хронизация боли в спине у мужчин трудоспособного возраста. *Врач*. 2010; 9: 47–50.
9. Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина, М.: Изд-во РАМН, 2011: 12–30.
10. Klinger F., Bajric M., Salzer I. et al. Subunit-containing GABA_A receptors are preferred targets for the centrally acting analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4946–58.
11. Ueberall M.A. et al. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/ chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Nov; 49(11): 637–47.
12. Harish S., et al. Flupirtine: Clinical pharmacology. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2012; 28: 172–177.
13. Anderson N., Borlak J. Correlation versus causation? Pharmacovigilance of the analgesic flupirtine exemplifies the need for refined spontaneous ADR reporting. *PLoS One*. 2011; 6(10): e25221. doi: 10.1371/journal.pone.0025221. Epub 2011 Oct 11.
14. Siegmund W. et al. Metabolic activation and analgesic effect of flupirtine in healthy subjects influence of the polymorphic NAT2, UGT1A1 and GSTP1. *Br J Clin Pharmacol*. 2015, Mar; 79(3): 501–13. doi: 10.1111/bcp.12522.
15. Kreutzkamp B. [Flupirtine helps – but pay attention to the liver!]. *Med Monatsschr Pharm*. 2015 Apr; 38(4): 149–50.

РЕЗОЛЮЦИЯ КРУГЛОГО СТОЛА «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ БОЛИ»

6 июля 2017 г., Москва

Участники круглого стола:

Яхно Николай Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии технопарка биомедицины, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Президент Российского общества по изучению боли

Абузарова Гузель Рафаиловна, д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, главный научный сотрудник

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматологическими заболеваниями ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН

Комаров Александр Николаевич, к.м.н., заведующий отделением неврологии ФГБУ «Клиническая больница» управления делами Президента Российской Федерации

Комелягина Елена Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы»

Кукушкин Михаил Львович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Ответственный секретарь Российского общества по изучению боли

Федермессер Анна Константиновна, директор ГБУЗ г. Москвы «Центр паллиативной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

Боль – самое частое проявление заболеваний человека, определяющее тяжесть страданий, значительное снижение качества жизни, временную и стойкую потерю трудоспособности. Постоянный рост числа пациентов, испытывающих хроническую боль, является

не только медицинской, но и серьезной социальной проблемой [1–3].

Наиболее частыми причинами хронического болевого синдрома (ХБС) считаются скелетно-мышечные заболевания, такие как остеоартрит и неспецифическая боль в спине, патология периферической нервной системы и онкологические заболевания [4–6].

Развитие ХБС – сложный многофакторный процесс, в котором задействованы такие патофизиологические механизмы, как локальное и системное воспаление, неангиогенез, мышечное напряжение, периферическая и центральная сенситизация, недостаточная эффективность антиноцицептивных систем. Выраженность ХБС часто не коррелирует со степенью структурных изменений в тканях. Поэтому сегодня принято рассматривать ХБС не как симптом какого-либо конкретного заболевания, а как самостоятельное патологическое состояние, требующее особого внимания и комплексного патогенетического лечения.

Разработка методов эффективного контроля ХБС относится, без сомнения, к числу приоритетных вопросов медицины. По данным серии эпидемиологических исследований, более 50% пациентов с ХБС не удовлетворены результатами анальгетической терапии [7].

В большинстве развитых стран мира для лечения ХБС все чаще используются многопрофильные программы, которые реализуются в специализированных медицинских центрах. Целью подобных многокомпонентных программ является не только уменьшение боли, но и реабилитация пациентов – максимальное восстановление функциональной активности, уменьшение количества принимаемых препаратов и возвращение больного к работе. Как правило, в таких программах используются методы фармакотерапии, психотерапии, физиотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры.

Наиболее важным компонентом лечения ХБС следует считать рациональную фармакотерапию. Она должна основываться на принципах персонализации: индивидуальном подборе и комбинации различных препаратов, титровании их дозировок, с учетом патогенеза боли, клинической картины, состояния пациента и наличия коморбидной патологии. В реальной практике назначение анальгетиков нередко проводится методом проб и ошибок, что ведет к неполноценному лечению ХБС.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средством выбора лечения острой и хронической ноцицептивной боли, возникшей в связи с повреждением и воспалением. НПВП

эффективны, удобны в использовании и доступны. Однако НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому при использовании НПВП необходимо ориентироваться на безопасность пациента. Определяя возможность применения НПВП и выбор конкретного препарата, следует обязательно учитывать наличие тех или иных факторов риска и коморбидных заболеваний [8]. При этом НПВП не оказывают значимого положительного действия при невропатической боли. Препаратами выбора при лечении невропатических болевых синдромов являются антиконвульсанты и антидепрессанты [9].

При неэффективности или непереносимости НПВП у больных с умеренной и сильной болью показано применение препаратов с иным механизмом действия. Прежде всего это опиоидные анальгетики: трамадол, кодеин, морфин, оксикодон, фентанил и др. [10–12]. Это мощные обезболивающие средства, эффективность которых не вызывает сомнений. Известно, что опиоиды могут вызывать выраженные нежелательные явления, ограничивающие возможности их применения в клинической практике. Так, по данным клинических исследований, 25–50% больных остеоартритом (ОА) и болью в нижней части спины (БНЧС) прекращают прием опиоидов из непереносимости: развития тошноты, головокружения, запоров, нарушения сна и др.

В 2014 г. в России зарегистрирован новый анальгетик центрального действия – тапентадол [13]. Тапентадол в таблетках пролонгированного действия показан для терапии ХБС средней и высокой степени тяжести, требующего назначения опиоидных анальгетиков. Препарат сочетает два механизма действия: он является агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Как агонист μ -опиоидных рецепторов тапентадол ослабляет болевую афферентацию, как ингибитор обратного захвата норадреналина влияет на антиноцицептивную модуляцию. Наличие механизма ингибирования обратного захвата норадреналина особенно актуально при лечении невропатической боли, когда НПВП и обычные опиоиды малоэффективны. Комплексный механизм действия тапентадола определяют его эффективность при широком круге заболеваний и патологических состояний. Оба механизма действия были подтверждены исследованиями *in vitro* и *in vivo* [14–17]. Средство тапентадола с μ -рецептором примерно в 50 раз меньше, чем у морфина, однако его анальгетическая активность ниже лишь в 2–3 раза [14, 16]. Это связано с синергическим действием двух механизмов действия, усиливающим анальгетический потенциал и снижающим

частоту опиоид-ассоциированных нежелательных явлений по сравнению с классическими агонистами опиоидных рецепторов [14].

В отличие от трамадола тапентадол практически не влияет на обратный захват серотонина и, соответственно, не обладает серотонинэргическими эффектами. Анальгетическая активность тапентадола не зависит от метаболической активации. Препарат метаболизируется посредством глюкуронизации, не имеет активных метаболитов и не вступает во взаимодействие с системой цитохрома P450, что позволяет его использовать в комбинированной терапии без дополнительных ограничений, связанных с негативными лекарственными взаимодействиями [18, 19].

Эффективность тапентадола подтверждена серией масштабных клинических исследований. Так, показано, что тапентадол пролонгированного действия (ПД) эффективно купирует ХБС у пациентов с ОА [22] и БНЧС [23]. Тапентадол ПД в этих исследованиях не уступал по анальгетическому потенциалу оксикодону, но значительно реже вызывал НР со стороны желудочно-кишечного тракта [22, 23].

Показано, что тапентадол ПД эффективно снижает ХБС и улучшает качество жизни у больных с диабетической невропатией [24, 25].

Сравнительное исследование с морфином было выполнено с участием пациентов с болью онкологического генеза. Результаты данного исследования показали, что тапентадол ПД является эффективным препаратом для лечения умеренной и тяжелой хронической боли при злокачественных новообразованиях, по эффективности он не уступает морфину, но обладает лучшей переносимостью [26].

Целью ряда других исследований была оценка анальгетической активности тапентадола ПД при боли с невропатическим компонентом. Так, была подтверждена сравнимая эффективность тапентадола ПД с комбинацией тапентадола/прегабалина у пациентов с болью в спине с невропатическим компонентом. В обеих группах отмечено выраженное снижение невропатической боли, значительное улучшение качества жизни и хорошая переносимость исследуемого препарата как при моно-, так и при комбинированной терапии. На этом основании сделан вывод, что монотерапия тапентадолом ПД представляет собой хорошую альтернативу для купирования сильно выраженной боли в спине, осложненной невропатическим компонентом, позволяя использовать для лечения различных видов боли один анальгетик [27]. В другом исследовании при невропатической боли получены данные, демонстрирующие более выраженную эффектив-

ность по снижению интенсивности боли – на 37% – в группе тапентадола ПД по сравнению с группой оксикодон/наллоксон ПД [28].

Выполнены исследования ротации пациентов, испытывающих сильную боль при ОА или боль в спине, которые отвечали на терапию опиоидами III ступени лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), но сообщали о плохой переносимости данных препаратов. После периода титрации большинство пациентов в обоих исследованиях достигали сравнимого или лучшего обезболивания при применении тапентадола ПД по сравнению с предыдущим анальгетиком III ступени по ВОЗ [29, 30]. Авторы отмечают, что анальгезирующий эффект тапентадола ПД позволяет упростить лечение хронической боли. Благоприятный фармакокинетический профиль тапентадола ПД может способствовать улучшению комплаентности пациента и создает возможность для удобной титрации и ротации от сильных опиоидов, использованных ранее. Показана также большая эффективность тапентадола ПД при боли в спине по сравнению с трамадолом в составе комплексной анальгетической фармакотерапии [31]. Как указано выше, тапентадол характеризуется низким уровнем риска фармакокинетического взаимодействия, что позволяет назначить его пациентам, принимающим одновременно несколько медицинских препаратов [18, 19].

В сводном анализе испытаний фазы II и фазы III показано, что наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом тапентадола, являются запор, тошнота, рвота, головная боль и головокружение, чаще всего легкой или средней интенсивности. Важно, что частота возникновения и тяжесть типичных нежелательных явлений, связанных с лечением опиоидами, при лечении тапентадолом была значительно ниже, чем при приеме оксикодона [32].

В исследовании безопасности продолжительностью один год общая частота возникновения побочных реакций на тапентадол ПД имела благоприятные показатели без клинически значимого влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы [33]. Клинические испытания тапентадола ПД не обнаружили развития толерантности. Тапентадол ПД обеспечивал облегчение боли в течение продолжительного периода без необходимости увеличения дозы [33].

Таким образом, учитывая показанную в международных исследованиях клиническую эффективность тапентадола и его лучшую переносимость в сравнении с другими опиоидными анальгетиками, а также низкий риск развития толерантности и хоро-

шую приверженность пациентов к терапии, участники круглого стола пришли к заключению, что тапентадол представляет большой интерес как новое для российской практики средство, которое можно рекомендовать для лечения ХБС онкологического и неонкологического генеза умеренной и сильной интенсивности.

Для определения конкретных рекомендаций по использованию тапентадола ПД в комплексной терапии ХБС различного генеза целесообразно провести собственные российские наблюдательные

исследования. В дальнейшем, по итогам проведенной исследовательской работы будет рассмотрена возможность включения препарата в национальные российские стандарты и клинические рекомендации по терапии хронической боли.

С целью повышения уровня знаний практикующих врачей по основам законодательной базы, регулирующей назначение и выписку опиоидных анальгетиков, целесообразно проведение обучающих программ, выпуск информационных брошюр и методических рекомендаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; 9: 54–58.
2. McDermott A.M., Toelle T.R., Rowbotham D.J., et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006, 10: 127–135.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain* 2006, 10: 287–287.
4. Langley P., Muller-Schwefe G., Nicolaou A., et al. The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union. *J Med Econ* 2010, 13: 662–672.
5. Gore M., Dukes E., Rowbotham D.J., et al. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur J Pain* 2007, 11: 652–664.
6. 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; editors, H. Merskey, N. Bogduk. 2nd ed. Seattle. IASP Press, 1994. 222 p.
7. Glajchen M. Chronic Pain: Treatment Barriers and Strategies for Clinical Practice. *J Am Board Fam Pract.* 2001 May-Jun; 14(3): 211–8.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). //Современная ревматология. 2015; 1: 4–23.; 2
9. Алексеев В.В., Амелин А.В., Давыдов О.С. и др. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли /под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.
10. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в палли-
- ативной медицинской помощи» 2016г., <http://www.prohospice.ru/klinicheskiye-recomendaciyi>
11. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. – *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68. <http://www.eapcnet.eu>
12. WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996.
13. Государственный реестр лекарственных препаратов
14. Schröder W., Tzschentke T., Terlinden R., et al. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *JPET* 2011, 337: 312–320
15. Tzschentke T., Vry J.D., Terlinden R., et al: Tapentadol Hydrochloride. *Drug Future* 2006, 31: 1053–1061.
16. Tzschentke T., Christoph T., Kogel B., et al. (–)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel mu-Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 323: 265–276.
17. Tzschentke T., Jahnel U., Kögel B., et al: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009, 45: 483–496.
18. Kneip C., Terlinden R., Beier H., Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metabolism Letters* 2008, 2: 67–75.
19. Kleideiter E., Oh C., Smit J., et al. Drug–drug Interaction Studies Evaluating the Effects of Commonly Co-administered Medications on Tapentadol Pharmacokinetics. In *European Pain Society (EPS)*; June 13–20; Siena, Italy. 2009.
20. Summary of product characteristics: Tapentadol 50 мг, 100 мг, 150 мг, 250 мг prolonged release tablets. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28373> Last Updated on eMC 08-Aug-2016.

21. Summary of product characteristics: TRAMACET 37.5mg/325mg Film coated tablets <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22196> Last Updated on eMC 29-Dec-2016.
22. Afilalo M., Etropolski M., Kuperwasser B., et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study. *Clin Drug Invest* 2010, 30: 489–505.
23. Buynak R., Shapiro D., Okamoto A., et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain: Results of a Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study. *Exp Opin Pharmacol* 2010, 11: 1787–1804.
24. Schwartz S., Etropolski M., Shapiro D., et al. A Pooled Analysis Evaluating the Efficacy and Tolerability of Tapentadol Extended Release for Chronic, Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Drug Investig*. 2015 Feb; 35(2): 95–108. doi: 10.1007/s40261-014-0249-3.
25. Schwartz S., Etropolski M., Shapiro D., et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011, 27: 151–162.
26. Kress H.G., Koch E.D., Kosturski H., et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014, 17: 329–343.
27. Baron R., Martin-Mola E., Muller M., et al. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract*. 2015 Jun; 15(5): 455–70. doi: 10.1111/papr.12200. Epub 2014 Apr.
28. Baron R., Schwittay A., Binder A., et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) versus oxycodone/Naloxone PR for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. In *Painweek September 2–6; Las Vegas, Nevada*. 2014.
29. Galvez R., Schafer M., Hans G., et al. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther* 2013, 30: 229–259.
30. Steigerwald I., Schenk M., Lahne U., et al. Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release Compared With Prior Opioid Therapy for the Management of Severe, Chronic Osteoarthritis Pain. *Clin Drug Investig*. 2013 Sep; 33(9): 607–19. doi: 10.1007/s40261-013-0102-0.
31. Richter U., Waldmann-Rex S., Lehmann U. Conversion to tapentadol PR improves analgesia and quality of life in patients with severe and chronic pain despite using tramadol > 300 mg/d. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Jun; 127(11-12): 477–87.
32. Riemsma R., Forbes C., Harker J., et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011: 1–24.
33. Wild J., Grond S., Kuperwasser B, et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. *Pain Practice* 2010, 10: 416–427.

Продолжается подписка
на 2018 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

www.painrussia.ru

РОССИЙСКИЙ
ЖУРНАЛ

БОЛИ

12 месяцев (четыре журнала в год) 2300 руб.
6 месяцев (два журнала в год) 1200 руб.
3 месяца (один журнал) 590 руб.

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2018 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс», тел.: (499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

Форма № ПД-4

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) в г. Москве** БИК **044525411**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810145250000411**

«Российский журнал боли»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) в г. Москве** БИК **044525411**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810145250000411**

«Российский журнал боли»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир