

## РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издается при поддержке Российского общества по изучению боли

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**ЯХНО Николай Николаевич** (главный редактор) — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Алексеев Валерий Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Данилов Андрей Борисович** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Древалев Олег Николаевич** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

**Крупина Наталия Александровна** (ответственный секретарь) — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Кукушкин Михаил Львович** (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Майчук Елена Юрьевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Мейзеров Евгений Емельянович** — д.м.н., директор Института рефлексотерапии ФГУ «Федеральный научно-клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения» Минздрава России

**Осипова Надежда Анатольевна** — д.м.н., профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Подчуфарова Екатерина Владимировна** (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Рабинович Соломон Абрамович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Решетняк Виталий Кузьмич** — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, руководитель отдела общей патологии, заведующий лабораторией общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Амелин Александр Витальевич** — д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО «СПГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

**Беляев Анатолий Федорович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Благодарный Леонид Алексеевич** — д.м.н., профессор кафедры проктологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

**Грачев Сергей Витальевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Иванчиков Георгий Александрович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии ГБОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Ивашкин Владимир Трофимович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Косов Игорь Семенович** — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической физиологии и биомеханики ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН

**Новиков Георгий Андреевич** — д.м.н., профессор, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», зав. кафедрой паллиативной помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Овечкин Алексей Михайлович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Смулевич Анатолий Болеславович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

**Соков Евгений Леонидович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минздрава России

**Строков Игорь Алексеевич** — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Тхостов Александр Шамилевич** — д.п.н., профессор, зав. кафедрой нейро- и патопсихологии ГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Хабиров Фарит Ахатович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертебро-неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Цыпин Леонид Ефимович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

- Д.С. Цветков, Е.Д. Чернышева, А.Р. Шин*  
Паравертебральная блокада в торакальной анестезиологии ..... 3

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.В. Альбертин*  
Нейрофизиологические механизмы восприятия боли  
при различных режимах предъявления аверсивных раздражителей ..... 9
- А.В. Сыровегин, М.Л. Кукушкин, А.В. Гнездилов,  
О.И. Загорюлько, Л.А. Медведева*  
Ноцицептивные периоды торможения и возбуждения в электромиограмме  
произвольно активируемых мышц руки у человека ..... 14
- Р.А. Алтунбаев, С.Г. Степнев, М.М. Сибгатуллин*  
Роль суставных, миофасциальных и невралжных поражений  
у больных с брахиалгией ..... 17

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- М.В. Чурюканов*  
Боль в спине: ключевые моменты правильной оценки  
и обоснованной коррекции ..... 22

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Е.В. Подчуфарова*  
Эмоциональные и поведенческие расстройства  
у пациентки с хронической болью в спине ..... 26

### ОБЗОР

- С.И. Игонькина, М.Л. Кукушкин*  
Гаммааминомасляная кислота и боль ..... 32

### ОБОЗРЕНИЕ

- Е.В. Дорохов, М.В. Чурюканов*  
Боль: междисциплинарная проблема  
(обозрение материалов Российской научно-практической конференции) ..... 44

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ

- Г.Р. Абузарова, Г.С. Алексеева,  
З.Ш. Нигматуллина, С.В. Кузнецов*  
Доступность наркотических анальгетиков для терапии  
болевого синдрома в онкологии ..... 48
- Л.И. Волкова*  
Позиция Федеральной службы Российской Федерации  
по контролю за оборотом наркотиков относительно проблемы  
обеспечения больных сильнодействующими анальгетиками ..... 54
- Л.И. Волкова*  
Организация противоболевой помощи в России — насущная необходимость  
(по материалам XIX Российской научно-практической конференции  
с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема»  
15–17 мая 2013 г., Екатеринбург) ..... 57

### НЕКРОЛОГ

- Памяти Юрия Дмитриевича Игнатова ..... 60

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва, а/я 68,  
ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Телефон: (495) 926-78-14  
e-mail: info@ima-press.net

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

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

Российский журнал боли,  
2013, № 3 (40), 1–60.

Отпечатано в ООО «Логан».

Тираж 900 экз.

## ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНАЯ БЛОКАДА В ТОРАКАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Д.С. Цветков, Е.Д. Чернышева, А.Р. Шин

Центр анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр»  
ФМБА России, Москва

*Попытки поиска золотого стандарта в выборе надежной анестезиологической защиты при торакальных вмешательствах с минимальным влиянием на компенсаторно-защитные реакции привели к возрождению интереса к паравертебральной блокаде (ПВБ) и определению ее места в торакальной анестезиологии. Наряду с растущей популярностью этого метода обезболивания среди торакальных анестезиологов актуальным остается вопрос, является ли ПВБ тем оптимальным методом обезболивания в торакальной анестезиологии, которым можно заменить эпидуральную анестезию (ЭА), не проиграв в положительных свойствах, но повысив безопасность анестезии для пациента. Другой немаловажный вопрос — какую роль играет ПВБ в анестезии операций на молочной железе и видеоторакоскопических вмешательствах, в которых регионарные методики, в частности ЭА, широко не используются.*

**Ключевые слова:** паравертебральная блокада (анестезия), эпидуральная анестезия, торакальная хирургия, местные анестетики, ропивакаин, бупивакаин.

**Контакты:** Александр Радионович Шин [nishas@yandex.ru](mailto:nishas@yandex.ru)

### Paravertebral blockade in thoracic anaesthesiology

D.S. Svetkov, E.D. Chernyshova, A.R. Shin

Center of anaesthesiology, resuscitation science and intensive care  
«Federal research and clinical center», Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

*Attempts to find the gold standard of a reliable anesthetic protection in during thoracic interventions with minimal impact on the compensatory and protective reactions led to a renewal of interest to the paravertebral blockade (PVB) and the definition of its place in thoracic anesthesia. Along with the growing popularity of this method of pain relief thoracic anesthesiologists it remains an important question whether the PVB is the best method of anesthesia in thoracic anaesthesiology, which can be replaced with an epidural (EA) without losing of the positive properties, but increasing the safety of patient anesthesia. Another important question — what is the role of PVB in anesthesia for breast surgery and videothoracoscopy procedures, when regional techniques, in particular EA, are not widely used.*

**Key words:** paravertebral blockade (anesthesia), epidural anesthesia, thoracic anesthesia, local anaesthetics, ropivacain, bupivacain.

**Contacts:** Aleksandr Radionovich Shin [nishas@yandex.ru](mailto:nishas@yandex.ru)

**Введение.** Торакальная паравертебральная блокада (ПВБ) в последнее время привлекает внимание специалистов как относительно молодая методика регионарной анестезии, представляющая собой своеобразный компромисс между центральной (нейроаксиальной) и периферической нервной блокадой. Возможность развития тяжелых осложнений после нейроаксиальных блокад заставляет в ряде случаев отказываться от них, несмотря на высокую эффективность в периоперационном обезболивании и другие положительные свойства. К таким случаям, например, относится прием пациентами антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики или лечения тромбозов. Ряд исследований убедительно демонстрирует достаточную эффективность ПВБ в обезболивании торакальных хирургических вмешательств.

Методика основана на представлении об анатомическом компартменте — паравертебральном пространстве, — имеющем форму клина, обращенного узкой частью к промежутку между заднебоковой поверхностью тела позвонка и париетальной плеврой, латерально переходящем без ограничения в межреберное пространство, медиально через межпозвоночные отверстия сообщаемся с эпидуральным пространством, а сзади ограничивающемся верхней реберно-поперечной связкой [13, 14]. В литературе встречаются разные термины — «субплевральная

блокада», «межреберная блокада», «экстраплевральная блокада», «ретроплевральная блокада», — означающие по сути один и тот же вид блокады. Однако наиболее часто используется термин «грудная» или «торакальная паравертебральная блокада».

Инъекция местного анестетика в паравертебральное пространство вызывает односторонний блок соматического спинального нерва, выходящего здесь из межпозвоночного отверстия, и симпатических нервов в составе соединительной ветви и части симпатической цепочки, проходящей в передней части пространства. Распространение анестетика после однократной инъекции по игле, установленной в паравертебральное пространство, происходит в направлениях краниально и каудально, латерально в межреберное пространство и частично медиально в эпидуральное пространство. Таким образом развивается ипсилатеральная симпатическая и соматическая (моторная и сенсорная) блокада в среднем 4–5 dermatомов.

### История развития паравертебральной анестезии.

Представление о паравертебральной методике как о новой или молодой не совсем верно, так как первые упоминания о ней относятся к началу XX в. Hugo Sellheim в 1905 г. впервые описал применение этой методики для достижения аналгезии и мышечного расслабления передней брюшной стенки при абдоминальных операциях, чтобы

избежать возможных сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений спинномозговой анестезии [14]. Впоследствии методика упоминается в работе Lawen (1922) как способ дифференциальной диагностики различных висцеральных болей: почечной колики, желчной колики, боли при панкреатите, стенокардии и др. Первые опыты ПВБ на грудном уровне связаны с лечением болевых синдромов, приступов бронхиальной астмы и даже нарушений сердечного ритма.

Однако после выхода работ Lawen и Sellheim методика надолго исчезла из поля зрения анестезиологов, оставаясь в основном терапевтическим инструментом до 1979 г., когда Eason и Wyatt опубликовали в журнале «Anaesthesia» статью «Грудная паравертебральная блокада — переоценка». В статье приводится классическая методика выполнения блокады с «потерей сопротивления» раствора в шприце при прохождении верхней реберно-поперечной связки, рассматриваются анатомия паравертебрального пространства и особенности действия блокады, выражающиеся в глубокой односторонней аналгезии области, соответствующей уровню введения местного анестетика. Эта статья по сей день остается одной из наиболее цитируемых в большинстве публикаций по данной теме.

«Переоценка» действительно произошла, что нашло отражение в растущем с каждым годом количестве научных работ по применению методики в анестезиологии. Торакальная ПВБ стала одним из вариантов обезболивания в грудной хирургии, хирургии верхних отделов брюшной полости и нашла применение в лечении различных хронических болевых синдромов. На сегодняшний день в базе данных Medline можно найти более 500 статей, в названии которых содержится термин «паравертебральная блокада». Однако даже многочисленные публикации, исследования и обзоры не позволяют ответить на многие вопросы специалиста, желающего включить этот на первый взгляд простой метод регионарной анестезии в арсенал своих профессиональных навыков. Первым явно возникает вопрос технический — как выполняется ПВБ.

**Варианты выполнения паравертебральной пункции и методики паравертебральной анестезии/аналгезии.** Описаны различные варианты техники ПВБ. Классический способ по Eason и Wyatt основан на обнаружении поперечного отростка позвонка и перенаправлении иглы в обход его краνιαльной поверхности с дальнейшим ее проведением на 1–1,5 см вперед, при этом используется метод потери сопротивления в шприце с раствором или воздухом, аналогичный таковому при идентификации эпидурального пространства. Авторы методики утверждают, что преодоление верхней реберно-поперечной связки с последующим попаданием иглы в паравертебральное пространство вызывает ощущение «провала» и потерю сопротивления при введении раствора. Однако, в отличие от эпидуральной пункции, при которой прохождение плотной желтой связки действительно сопровождается ощутимым «щелчком» или «провалом», в случае паравертебральной пункции ощущение не настолько отчетливое, часто неопределенное [13]. Поэтому преодоление верхней реберно-поперечной связки может остаться незамеченным с дальнейшим продвижением иглы вглубь и пункцией плевры. Часто могут возникать ложные ощущения потери сопротивления, обусловленные наличием соединительной ткани, имеющей большую плотность, чем жировая ткань в эпидуральном пространстве. У пациентов с ожирением или выраженной мышечной

массой идентификация поперечного отростка как основного ориентира бывает невозможна [14]. Таким образом, классическая методика обнаружения паравертебрального пространства имеет ряд серьезных недостатков, повышающих вероятность неудачных блокад. В работах авторов, пользующихся подобным способом ПВБ, доля неудачных блокад составляет 10–13%. Для повышения объективности метода были предложены способы измерения давления с помощью присоединения трансдюсера давления к шприцу (внезапная инверсия давления происходит при прохождении через мышцы спины в паравертебральное пространство), а также методы введения по игле рентгеноконтрастного вещества с выполнением одномоментной рентгенокоскопии, однако они не нашли широкого распространения в клинической практике.

Более перспективной оказалась модификация описанной методики с применением нейростимулятора по аналогии с блокадой периферических нервных сплетений. При этом ориентиром нахождения иглы в паравертебральном пространстве на грудном уровне служит двигательный ответ в виде сокращения межреберных мышц на стимуляцию током 0,5–0,6 мА. M.Z. Naja и соавт. [12] считают, что следует добиваться именно такого порога получения двигательного ответа, так как это подтверждает нахождение кончика иглы в передней части паравертебрального пространства кпереди от предполагаемой fascia endothoracica. При введении анестетика именно в переднюю часть паравертебрального пространства будет наблюдаться его продольное распространение, приводящее к ожидаемому многосегментарному профилю анестезии. Двигательный ответ при силе тока 2,5 мА в свою очередь свидетельствует о нахождении иглы кзади от внутригрудной фасции, которая препятствует наиболее оптимальному распространению анестетика по продольному типу и приводит к менее предсказуемому блоку, чему соответствует рентгенологическая картина «облака» при контрастировании. Проведенное M.Z. Naja и соавт. [12] исследование различных вариантов распространения контраста в паравертебральном пространстве в зависимости от точки введения выявило 4 основных рентгенологических типа — продольный, межреберный, облаковидный и комбинированный [11, 12]. Авторы работы высказали предположение, что при получении двигательного ответа на стимуляцию током 0,5 мА кончик иглы находится кпереди от внутригрудной фасции, следовательно, введение контраста в этой точке приведет к его оптимальному продольному распространению в отличие от введения в точке, где получен ответ на стимуляцию током 2,5 мА. Результаты исследования на 28 пациентах подтвердили данное предположение, свидетельствуя о продольном и смешанном продольном+межреберном распространении контраста у всех 14 пациентов, которым его вводили в точке «0,5 мА». Аналогичные результаты были получены в этой работе при введении вместе с контрастом раствора местного анестетика. Исследование, однако, не предусматривало клиническую оценку распространенности паравертебрального блока в зависимости от выявленных рентгенологических типов. Авторы лишь выдвинули предположение, что продольное распространение является предпочтительным, так как охватывает наибольшее число сегментов. В ранее проведенном исследовании P.A. Lönnqvist и соавт. [8] с использованием у детей классической методики ПВБ с одновременным контрастированием выявлена

связь продольного типа распространения с наибольшим количеством заблокированных сегментов. В работах M.Z. Naja фигурирует уже более оптимистичная частота неудачных ПВБ, равная 6,5%.

В последние годы в регионарной анестезии все большее применение находит ультразвуковой метод визуализации, существенно повышающий успешность различных видов проводниковых блокад, в том числе их пролонгированных вариантов. Поиски оптимального метода идентификации паравертебрального пространства привели к успешному использованию для этой цели ультразвука (УЗ). Можно считать, что первое упоминание об УЗ-ассистированной методике появилось в работе К. Нага и соавт. [4], в которой предложено использовать сонографическую визуализацию поперечных отростков и париетальной плевры при пункционной ПВБ для обезболивания при мастэктомии. ПВБ осуществлялась классическим способом после потери сопротивления, а УЗ использовался для обнаружения поперечного отростка. Этим способом блок был выполнен у 25 пациенток на уровне T<sub>11</sub> и у 22 из них — дополнительно на уровне T<sub>1</sub> для обезболивания подмышечной лимфодиссекции. С помощью УЗ авторы измеряли расстояния от кожи до поперечного отростка, от отростка до плевры и от кожи до плевры. Затем были проведены исследования сонографической анатомии паравертебрального пространства на трупах [9, 10]. В работе С. Луэ и соавт. [9] приводятся результаты исследования УЗ-метода пункции и катетеризации паравертебрального пространства в сравнении с УЗ-ассистированным классическим методом потери сопротивления на трупах. Непосредственно УЗ-подход, предложенный авторами, предполагает использование вместо верхней реберно-поперечной связки, УЗ-визуализация которой затруднительна, другого ориентира — заднелатеральной поверхности нижнего суставного отростка позвонка, обойдя которую игла направляется слегка латерально и продвигается под УЗ-контролем на несколько миллиметров вперед. В процессе процедуры пошагово выполнялось КТ-сканирование: при позиционировании иглы в паравертебральном пространстве, установке катетера и введении контрастного вещества по катетеру. Результаты продемонстрировали в 100% случаев корректное положение иглы при применении предложенной авторами УЗ-методики, тогда как при использовании классической методики, когда УЗ лишь помогал обнаружить поперечный отросток, наблюдалось 7,7% неудачных пункций (игла располагалась либо слишком поверхностно, либо превертебрально). Следующий шаг — катетеризация — в обоих случаях был выполнен с довольно высоким процентом неудач, когда кончик катетера располагался вне целевого компартмента: 23,1% для классической техники + УЗ и 33,3% для предложенной авторами УЗ-методики (при 100% правильного положения кончиков игл). Соответственно распространение контраста наблюдалось в большинстве случаев (в обеих группах) преимущественно кпереди от межпозвоночного отверстия, что, по мнению авторов, уменьшает вероятность блокады межреберных нервов. Как и в исследовании M.Z. Naja и соавт. [12], авторы не исключают влияние fascia endothoracica на паттерн распространения контраста. Ее наличием можно, вероятно, объяснить то, что значительная часть контраста почти во всех случаях определялась именно в передней части компартмента. Ис-

пользуя КТ-сканирование и реконструкцию, авторы часто наблюдали эпидуральное распространение контраста, которое невозможно определить при рентгенологическом исследовании или флюороскопии, связывая это с особенностями предложенной ими техники, при которой игла вводится достаточно медиально. Авторы отмечают, что этот фактом можно объяснить многосегментарный характер сенсорного блока, наблюдаемого при ПВБ. Таким образом, признавая эффективность предложенного УЗ-метода для установки иглы в паравертебральное пространство, авторы констатируют ненадежность катетеризации, приводящей к различным вариантам распространения введенного препарата.

Следует отметить, что авторами приведенного исследования для решения проблемы малопозиции катетера относительно иглы уже предложена особая модификация катетера, так называемый спиралевидный (coiled) катетер. Специальный катетер, по виду напоминающий поросычий хвостик, как авторы его характеризуют, выполнен из более мягкого рентгеноконтрастного материала. Для введения его через просвет иглы Туохи требуется проводочный проводник. При удалении проводника дистальный конец катетера, проведенный через иглу Туохи в паравертебральное пространство, формирует виток спирали, так что кончик катетера остается вблизи кончика иглы. В первом исследовании с применением нового катетера на трупах было показано более точное расположение таких катетеров в паравертебральном пространстве в сравнении со стандартными жесткими катетерами. Распространение контраста было экстраплевральным, захватывающим в среднем 4 сегмента в краниокаудальном направлении [10]. Важно, что в исследовании под УЗ-контролем устанавливали только иглу Туохи, тогда как катетер через нее проводили вслепую. Возможно, предложенная модель паравертебрального катетера после дальнейших исследований войдет в клиническую практику.

Среди возможных способов паравертебральной блокады следует отметить размещение катетера под непосредственным визуальным контролем при торакотомии и видеоассистированную методику. Оба способа ориентированы на послеоперационное обезболивание и не предполагают эффект упреждающей анальгезии, свойственный заблаговременному введению местного анестетика перед хирургическим разрезом. Однако многие специалисты считают именно такой способ катетеризации наиболее надежным.

Таким образом, существует несколько возможных техник ПВБ. Необходимо также особо отметить одноинъекционную ПВБ на одном или нескольких уровнях и более перспективную пролонгированную методику с установкой катетера, которая дает возможность многократного введения местного анестетика, болюсного или непрерывного, по аналогии с эпидуральной анестезией (ЭА). Только методика с катетеризацией позволяет рассматривать ПВБ как равноценную альтернативу ЭА. Однако из сказанного выше следует, что катетеризация паравертебрального пространства, в отличие от пункции и однократного введения препарата, может быть ненадежной. В большинстве работ, отражающих существующие тенденции применения методики ПВБ разными специалистами, нет единства мнений относительно режима введения местного анестетика (прерывистого болюсного или в виде постоянной инфузии), дозировки анестетика и необ-

ходимости добавления адьювантов (адреналин, опиоиды, клонидин, дексаметазон). А. Kotze и соавт. [6] провели систематический обзор 25 исследований для определения эффективности и безопасности различных техник ПVB для обезболивания при торакалотомии. Целью обзора было определение влияния на качество анальгезии дозы местного анестетика, конкретного препарата из местных анестетиков, его адьювантов и режима введения анестетика. Прямых исследований по этому вопросу не выполнялось, поэтому авторами взяты работы, результаты которых позволяли провести непрямую оценку. В большинстве работ был использован бупивакаин. В 12 исследованиях больные получали относительно высокие дозы этого препарата — 890–990 мг/сут, что превышает рекомендованную производителем максимальную суточную дозу. В 7 исследованиях были назначены меньшие дозы — 325–472,5 мг/сут. Примечательно, что дозы от 472,5 до 889 мг не назначались ни в одном исследовании. Было показано, что назначение высоких доз бупивакаина (890–990 мг/сут) определенно соотносилось с наиболее низкими баллами по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое, оцененными через 8, 24 и 48 ч после операции. Аналогичная зависимость для уровня боли при кашле отсутствовала. Не было также отмечено влияние дозы бупивакаина на функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха — ОФV — при спирометрии) через 8, 24 и 48 ч после операции. В трех исследованиях применяли ропивакаин, однако только в одном боль оценивали в баллах по ВАШ через 8, 24 и 48 ч после операции и ни в одном не проводили спирометрию. В двух исследованиях использовали лидокаин примерно в одинаковой дозе — 1890 и 1780 мг/сут. Непрерывная инфузия местного анестетика соответствовала более низким оценкам боли по сравнению с болюсами. Использование в качестве адьювантов клонидина или фентанила, а также упреждающее (дооперационное) проведение ПVB не оказывали статистически значимого влияния на качество анальгезии. Частота системной токсичности местных анестетиков достоверно не различалась между исследованиями, в которых использовались низкие и высокие дозы бупивакаина. Ни в одном из исследований не было зафиксировано случаев развития судорог у пациентов. Один из двух случаев аритмии (фибрилляция предсердий) в исследовании с назначением высокой дозы препарата авторы связали с внутренней патологией сердца. Лечение было успешным без прекращения инфузии местного анестетика. Другой случай не был прокомментирован.

**Эпидуральная или паравертебральная анестезия?** В одном из систематических анализов частота системной токсичности бупивакаина после ПVB составляла 0,8%. Все случаи характеризовались только как преходящая спутанность сознания. Процент тяжелых случаев токсичности местных анестетиков при назначении высоких доз скорее всего будет невысоким независимо от используемого препарата, особенно если высокие дозы назначались в течение не более чем 24 ч. Число таких редких случаев можно установить скорее путем общего аудита, а не научного исследования. Ропивакаин не накапливается линейно, подобно бупивакаину, и некоторыми авторами считается более безопасным анестетиком для ПVB. В исследованиях, в которых использовали ропивакаин, не учитывались случаи системной токсичности, поэтому в данном анализе не приводится сравнение его безопасности с бупивакаином и другими местными анестетиками [6].

Стоит еще раз отметить, что до настоящего момента не проводилось исследований, в которых напрямую сравнивали бы качество обезболивания и безопасность применения разных местных анестетиков, их дозировки и способа введения. Приведенные выше работы представляют интерес и могут служить отправной точкой таких исследований, но не позволяют давать однозначные рекомендации по этому вопросу. Выбор той или иной техники ПVB, конкретного препарата и способа его введения определяется предпочтениями специалистов и возможностями учреждения. Подобная методическая неопределенность связана с относительным недостатком качественных исследований.

К торакальной ПVB в качестве альтернативы ЭА наиболее часто прибегают при открытых и видеоассистированных операциях на легких. Торакальная эпидуральная анестезия (ТЭА) традиционно используется как компонент анестезии в торакальной хирургии благодаря высокому качеству анальгезии и положительному влиянию на восстановление функции внешнего дыхания. Известно, что ТЭА уменьшает вероятность легочных осложнений и легочных инфекций в послеоперационном периоде [1, 7], а также снижает риск сердечно-сосудистых осложнений [7]. Однако методика, зарекомендовавшая себя как золотой стандарт обезболивания при торакоабдоминальных операциях, не лишена недостатков. В литературе среди побочных эффектов и осложнений ЭА наиболее часто упоминаются гипотензия, задержка мочи, непреднамеренная перфорация твердой мозговой оболочки (ТМО), непреднамеренный спинальный блок, травма (повреждение) корешков спинного мозга и невропатия, компрессия спинного мозга эпидуральной гематомой и паралегия, а также неудачный (неэффективный) блок. Реже упоминаются инфекционные осложнения — эпидуральный абсцесс, а также системная токсичность местных анестетиков. Эти осложнения неспецифичны для ЭА в зависимости от уровня — грудного или поясничного. Количественные данные по перечисленным осложнениям широко варьируют. В исследовании М. Reiner и соавт. (1997), включившем 4185 больных, оценивали неврологические исходы после применения сочетания общей анестезии с ЭА. Частота осложнений была следующей: перфорация ТМО — 0,7%, неудачный блок — 1,1%, послеоперационные корешковые боли — 0,2%, периферическая невропатия — 0,6%. Ни у одного пациента после перфорации ТМО не появились постпункционные головные боли, ни в одном случае осложнения не вызвали стойких неврологических нарушений. В исследовании не было зарегистрировано случаев развития эпидуральных гематом [3]. Риск развития эпидуральной гематомы, по данным М. Tugba, составляет 1:150 000 для пациентов, не получающих антикоагулянты. 87% эпидуральных гематом связаны с нарушениями гемостаза и трудными процедурами катетеризации [17]. Таким образом, можно заключить, что полезные свойства ТЭА в ряде случаев все же превышают потенциальные риски. Что касается менее тяжелых и относительных благоприятных в прогностическом плане побочных эффектов ТЭА, например гипотензии и задержки мочи, обычно не возникает проблем при наблюдении этих пациентов в палатах интенсивной терапии. Однако перечисленные проблемы могут стать причиной задержки больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, что повышает стоимость лечения.

За время, прошедшее после выхода статьи Eason и Wyatt до настоящего момента, были проведены многочисленные исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность торакальной ПВБ, а также исследования, посвященные сравнению этих характеристик для ПВБ и ТЭА. В систематическом обзоре «Паравертебральная блокада в анестезиологии» P. Thavaneswaran и соавт. [16] приводят данные о высокой эффективности ПВБ: число неудачных блокад не превышает 13%, а качество обезболивания выше по сравнению с общей анестезией, как и удовлетворенность пациентов. Синдром послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), по данным 8 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включенных в обзор, встречался реже при сочетании общей анестезии с ПВБ, чем при общей анестезии [16].

В метаанализе 10 РКИ применения ТЭА и ПВБ при торакотомии R.G. Davies и соавт. [2] определили значимое снижение числа легочных осложнений при ПВБ по сравнению с ЭА. ПВБ была связана со снижением задержки мочи, выраженности синдрома ПОТР и гипотензии. Авторы не обнаружили различий в числе случаев угнетения дыхания между этими двумя группами. Отсутствовали статистически значимые различия в уровне боли между группами ПВБ и ТЭА через 4–8, 24 или 48 ч после операции, а также в потреблении морфина через 24 или 24–48 ч. Число неудач при выполнении блока было статистически значимо меньшим в группе ПВБ. Функции внешнего дыхания лучше восстанавливались через 24 и 48 ч в группе ПВБ, но статистически значимо только через 24 ч. Отсутствовала значимая разница в длительности пребывания в стационаре. Таким образом, ПВБ в проведенном анализе ассоциировалась с высокой анальгетической эффективностью, сравнимой с ТЭА, при более благоприятном профиле побочных эффектов и осложнений. Авторы отмечают, что в исследованиях, включенных в анализ, использовались разные способы катетеризации паравертебрального пространства, а также разные препараты местных анестетиков, их комбинации и режимы дозирования [2].

Систематический обзор рандомизированных исследований, посвященный сравнению анальгетической эффективности различных регионарных методик при торакотомии, показал, что непрерывная ПВБ была столь же эффективна, как и ТЭА, но ассоциировалась с меньшей частотой случаев гипотензии. ПВБ снижала процент легочных осложнений по сравнению с системной анальгезией, тогда как ТЭА не оказывала подобного действия. Авторы считают приемлемыми методами обезболивания ТЭА местными анестетиками в сочетании с опиоидом или продленную ПВБ местными анестетиками. Данный систематический анализ, предусматривающий оценку различных регионарных методов обезболивания при торакотомии, свидетельствует о том, что ПВБ столь же эффективна, как и ТЭА, но связана с меньшим количеством побочных эффектов [5].

В проспективном рандомизированном исследовании J. Richardson и соавт. [14] также приводятся преимущества ПВБ по сравнению с ТЭА в отношении анальгезии, оцениваемой в баллах по ВАШ, легочной функции, оцениваемой методом пикфлоуметрии, и оксигенации в процентах ( $SO_2$ ). Сходные результаты получены и в ряде других исследований [15].

**Заключение.** Суммируя результаты перечисленных работ, можно сделать вывод, что торакальная ПВБ облада-

ет высокой анальгетической эффективностью и оказывает положительное влияние на функции внешнего дыхания при торакотомии, снижая вероятность развития легочных осложнений. Также можно резюмировать, что ПВБ по крайней мере так же эффективна для обезболивания при торакотомии, как и ТЭА, и может служить альтернативной методикой обезболивания.

Эффективность и положительные свойства торакальной ПВБ хорошо продемонстрированы в перечисленных исследованиях. Подробный анализ осложнений, специфичных для ПВБ, встречается лишь в небольшом числе работ. Из всех существующих следует упомянуть работу M.Z. Naja и соавт. [12], которые исследовали осложнения ПВБ у 642 больных (620 взрослых и 22 ребенка). Блокада выполнялась на грудном и поясничном уровнях в зависимости от предполагаемого вмешательства. Техника блокады предусматривала использование нейростимулятора. Неудачный блок был отмечен в 6,1% случаев, все случаи – у взрослых пациентов. Авторами были зарегистрированы следующие осложнения: случайная пункция сосуда – 6,8%, гипотония – 4%, гематома в области пункции – 2,4%, боль в месте пункции – 1,3%, эпидуральное распространение – 1%, случайная плевральная пункция – 0,8%, пневмоторакс – 0,5%. По данным P.A. Lönnqvist и соавт. [8], частота осложнений была следующей: гипотония – 4,6%, случайная пункция сосуда – 3,8%, случайная плевральная пункция – 1,1%, пневмоторакс – 0,5%, гипотония – 6,7%.

В имеющейся литературе не удалось найти сообщений о тяжелых неврологических осложнениях ПВБ, таких как стойкая невропатия, параплегия, о случаях непреднамеренной пункции ТМО и развитии тотального спинального блока, а также данных об инфекционных осложнениях. Возможность перечисленных осложнений ПВБ имеет определенные анатомо-физиологические предпосылки и не может быть абсолютно исключена.

Из всех специфических осложнений ПВБ наибольшую опасность представляют возможная пункция плевры и пневмоторакс, что особенно нежелательно при операциях на молочной железе. Это осложнение можно исключить, принимая такие меры предосторожности, как точное следование методике (обязательное обнаружение поперечного отростка) или УЗ-визуализация.

В последние годы ПВБ обрела как приверженцев, отстаивающих ее за простоту выполнения, высокую эффективность и относительную безопасность, так и оппонентов, не убежденных в ее преимуществах перед традиционной ЭА и другими способами обезболивания. Если нельзя однозначно говорить о возможности применять ПВБ вместо ТЭА при торакотомии в ситуациях, в которых существует высокий риск осложнений ТЭА (антикоагулянтная терапия и др.), то для видеоторакоскопических вмешательств ПВБ может быть рекомендована как дополнение к общей анестезии, повышающее качество обезболивания [11, 14]. После видеоторакоскопических вмешательств пациентов быстро переводят в хирургические палаты, где контроль за их состоянием, включая интенсивность болевого синдрома, иногда осуществляется несвоевременно. В связи с этим обезболивание, обеспечиваемое пролонгированным регионарным методом, представляется целесообразным. В приведенных выше работах упоминалось о низкой частоте гипотензии и задержки мочи при использовании ПВБ, что дает основа-

ния считать эту методику безопасной для применения вне отделения интенсивной терапии. Кроме того, при видеоторакоскопических операциях существует вероятность конверсии с выполнением торакотомии, что существенно увеличит выраженность болевого синдрома и возможность связанных с ним осложнений. В такой ситуации

польза заведомо проведенной ПВБ с катетеризацией выглядит значительной.

Количество и качество исследований, призванных ответить на все обозначенные вопросы, возрастает, что, вероятно, в скором времени поможет определить место торакальной ПВБ в современной анестезиологической практике.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ballantyne J.C., Carr D.B., de Ferranti S. et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598–612.
- Davies R.G., Myles P.S., Graham J.M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Brit J Anaesth* 2006;96(4):418–26.
- Giebler R.M., Shrerer R.U., Peters J. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anaesthesiology* 1998;86:55–63.
- Hara K., Sakura S., Nomura T., Saito Y. Ultrasound guided thoracic paravertebral block in breast surgery. *Anaesthesia* 2009;64(2):223–5.
- Joshi G.P., Bonnet F., Shah R. et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008;107(3):1026–40.
- Kotzei A., Scally A., Howell S. Efficacy and safety of different techniques of paravertebral block for analgesia after thoracotomy: a systematic review and meta-regression. *Anesthesiology* 2006;104:1047–53.
- Liu S.S., Wu C.L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007;104:689–702.
- Lönnqvist P.A., MacKenzie J., Soni A.K., Conacher I.D. Paravertebral blockade. Failure rate and complications. *Anaesthesia* 1995;50(9):813–5.
- Luyet C., Herrmann G., Ross S. et al. Ultrasound-guided thoracic paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: where do catheters go? *Brit J Anaesth* 2011;106(2):246–54.
- Luyet C., Meyer C., Herrmann G. et al. Placement of coiled catheters into the paravertebral space. *Anaesthesia* 2012;67:250–5.
- Naja M.Z., Lönnqvist P.A. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia* 2001;56(12):1184–8.
- Naja M.Z., Ziade M.F., El Rajab M. et al. Varying anatomical injection points within the thoracic paravertebral space: effect on spread of solution and nerve blockade. *Anaesthesia* 2004;59(5):459–63.
- Riain S.C.O., Donnell B.O., Cuffe T. et al. Thoracic paravertebral block using real-time ultrasound guidance. *Anesth Analg* 2010;110:248–51.
- Richardson J., Lönnqvist P.A. Thoracic paravertebral block. *Brit J Anaesth* 1998;81:230–8.
- Scarci M., Joshi A., Attia R. In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? *Interact Cardiovasc Thor Surg* 2010;10:92–6.
- Thavaneswaran P., Rudkin G.E., Cooter R.D. et al. Paravertebral block for anesthesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2010;110(6):1740–4.
- Wheatley R.G., Schug S.A., Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Brit J Anaesth* 2001;87(1):47–61.



# НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ АВЕРСИВНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

С.В. Альбертин

ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург

*Статья посвящена исследованию влияния ожидаемого и вероятностного предъявления аверсивных раздражителей на восприятие интактными и каудатэктомированными животными болевых воздействий, оцениваемых по параметрам сенсорных корковых вызванных ответов (ВО). Показано, что каудатэктомия влияла как на первичные, так и на вторичные корковые ВО. Это свидетельствует о том, что участие хвостатого ядра в организации изученных форм поведения заключается не только в прогностической оценке вероятности болевого подкрепления, но и в формировании соответствующих адаптивных реакций, включая мотивационно-эмоциональный компонент оборонительного ответа на болевые раздражители.*

**Ключевые слова:** неостриатум, ассоциативное обучение, аверсивные стимулы, боль, вызванные ответы.

**Контакты:** Сергей Викторович Альбертин [salber1@rambler.ru](mailto:salber1@rambler.ru)

**Neurophysiological mechanisms of nociceptive perception under the different regimes of aversive stimulation**

*S.V. Albertin*

*Pavlov Institute of physiology of the Russian Academy of Sciences, St-Peterburg*

*An article devotes to studying the neurophysiological mechanisms of nociceptive perception under learning associated with aversive stimulation. It has been shown that the lesion of neostriatum affect both the primary and secondary components of evoked responses. The results give a good evidence that the role of neostriatum is important for estimation of the probability of nociceptive stimuli as well as for producing the adaptive reactions, including emotional components of defensive response to nociceptive stimuli.*

**Key words:** neostriatum, associative learning, aversive stimuli, pain, evoked responses.

**Contacts:** Sergei Victorovich Albertin [salber1@rambler.ru](mailto:salber1@rambler.ru)

Исследования последних лет показали, что ведущая роль в восприятии болевых воздействий принадлежит нейронам неостриатума, которые воспринимают ноцицептивные раздражения в соматотопической манере, а также его основному нейромедиатору дофамину, уровень которого достоверно изменяется при болевом дистрессе [28, 29], причем большинство нейронов дифференцированно реагирует на применяемые болевые стимулы [23, 31, 32].

Вместе с тем в результате ряда исследований [4, 13, 20] высказано предположение о том, что неостриатум наряду с ассоциативными отделами неокортекса принимает участие в организации сложных форм приспособительного поведения в вероятностно-организованной среде. В экспериментах, проведенных на каудатэктомированных крысах и обезьянах [13], обнаружен дефицит при осуществлении подопытными животными тактики «максимизации» пищедобывательного поведения, оцениваемой по способности к выбору наиболее часто подкрепляемой кормушки. Стойкие нарушения условнорефлекторной деятельности отмечены у каудатэктомированных кошек и собак при реагировании на предъявление подкрепляемых и неподкрепляемых условных раздражителей в случайном порядке [7, 18]. В опытах на обезьянах [14] показаны закономерные изменения внеклеточной активности хвостатого ядра при осуществлении отсроченного альтернативного выбора сторон подкрепления, меняющихся по случайному закону.

Однако следует отметить, что исследование процессов вероятностного прогнозирования в условиях дискриминации подкрепляемых и неподкрепляемых раздражителей дает возможность лишь косвенно оценить роль ядер неостриатума в формировании тактики вероятностного соответствия прогнозируемого и реального подкрепления, так как в этих условиях подопытные животные могут пра-

вильно реагировать, не только опираясь на частоту подкрепляемых сигналов, но и путем срочной идентификации предъявляемого условного раздражителя. Как показано нами ранее [18, 35], подобная тактика реагирования может стать ведущей в условиях инструментального поведения у кошек, тестируемых на равновероятное, случайное предъявление дискриминируемых подкрепляемых раздражителей.

В связи с этим задачи настоящей работы — электрофизиологическое исследование роли хвостатого ядра в процессах ожидаемого и вероятностного обучения при формировании оборонительных реакций на мономодальные условные сигналы с неизбежным болевым подкреплением, а также оценка влияния ожидаемого и неожиданного аверсивного подкрепления на восприятие интактными и каудатэктомированными животными болевых воздействий, оцениваемых по параметрам сенсорных корковых вызванных ответов (ВО).

## Материал и методы

Исследование проводилось на взрослых кошках (самцы) массой тела 2,5–3,2 кг\*. Перед экспериментом у каждого подопытного животного определяли порог болевого подкрепления путем электрической стимуляции подошвенной поверхности лап при нахождении животного на площадке, оборудованной электроконтактами, на которые периодически подавались увеличиваемые по силе электрические стимулы длительностью 200 мс. Показателем пороговой болевой реакции было появление двигательных реакций, направленных на отстранение конечностей от поверхности стимулируемой площадки, которые

\* С соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и правил биоэтики, принятых Институтом физиологии им. И.П. Павлова РАН.

наблюдались у животных при подаче электротока в диапазоне 1–2 мА.

Опыты проводились на хронически оперированных кошках с вживленными корковыми электродами. Учитывая тот факт, что применение в опыте наркотических средств и релаксантов изменяет функциональное состояние животных и восприятие сенсорных и ноцицептивных раздражителей, исследование выполняли на неанестезированных кошках.

Во время опыта животные мягко фиксировались в станке с помощью атравматического головодержателя [1], который позволял адаптировать животных к условиям иммобилизации и проводить безартефактную электрофизиологическую регистрацию корковых ВО без применения анестезии и седативных фармакологических препаратов. Кроме того, головодержатель давал возможность использовать в опытах пупиллометр для бесконтактной регистрации реакции расширения глазных зрачков с помощью отраженного инфракрасного света [2], а также с помощью термодатчика, установленного напротив носовых входов кошки, регистрировать изменения (задержку) дыхания, которые наряду с двигательной реакцией конечности служили контрольными показателями восприятия животным болевого подкрепления.

У подопытных животных в соответствии с ранее разработанной моделью короткоотставленных условных рефлексов [8, 22] вырабатывались оборонительные реакции на модальные условные сигналы с неизбежным болевым подкреплением. Формирование пассивных оборонительных реакций осуществлялось путем сочетания вспышки света с короткоотставленным (500 мс) электрокожным раздражением задней лапы (1–2 мА, 200 мс). Двигательным показателем выработанного оборонительного рефлекса было появление легкой флексии раздражаемой лапы в ответ на изолированное предъявление условного раздражителя. Электрографическим показателем выработанной условнорефлекторной связи служило синхронное появление в месте пропущенного болевого подкрепления ( $\pm 50$  мс) двух корковых реакций: следового условного ответа в зрительной области коры и позитивно-негативного потенциала в соматосенсорной области неокортекса. Амплитуда этих колебаний должна была превышать фоновую активность не менее чем на 25–30 мкВ.

В зависимости от вероятности и порядка сочетания условного и безусловного раздражителей тестировались следующие режимы подкрепления: частичное подкрепление (33; 50; 66%), подаваемое в стереотипном порядке; частичное подкрепление (33; 66%), предъявляемое в случайном порядке.

Эксперименты состояли из следующих процедур: угашение ориентировочного ответа на вспышки света; обучение (сочетание условных и безусловных раздражителей в заданном режиме подкрепления); тестирование (изолированное предъявление вспышек света через 3–5 мин после окончания сочетаний). Корковые ВО отводили монополярно, индифферентный электрод крепили в кости лобного синуса черепа животных. подача тестируемых раздражителей и регистрация ответов проводились с помощью автоматизированного программно-машинного устройства [3]. ВО в ходе опыта подвергали усреднению (суперпозиция 10 ответов). Последовательную запись одиночных корковых ВО осуществляли с помощью магнитофона и фоторегистратора. При оценке достоверности различий амплитуд усредненных ВО использовали параметрические и непараметрические критерии (Стьюдента и

Вилкоксона–Манна–Уитни). Операцию каудатэктомии выполняли под наркозом (нембутал 50 мг/кг внутривенно) электролитическим путем ( $I=3$  мА,  $T=20$  с) по координатам атласа Джаспера и Аймон–Марсана [25].

По окончании экспериментов у животных под глубоким пентобарбиталовым наркозом проводили перфузию мозга, последовательно используя физиологический раствор и 10% формалин (0,1 М фосфатный буфер, pH 7,4). Локализация повреждения хвостатого ядра верифицировалась гистологически на срезах, окрашенных крезильовым фиолетовым, и соответствовала дорсальным отделах хвостатого ядра (рис. 1).

### Результаты и обсуждение

Результаты 1-й серии опытов показали, что подопытные животные после каудатэктомии в целом сохраняют способность к стереотипному воспроизведению условнорефлекторных показателей ответа в соответствии с частотой (33; 50; 66%) тестируемого болевого подкрепления (см. рис. 1, а, в).

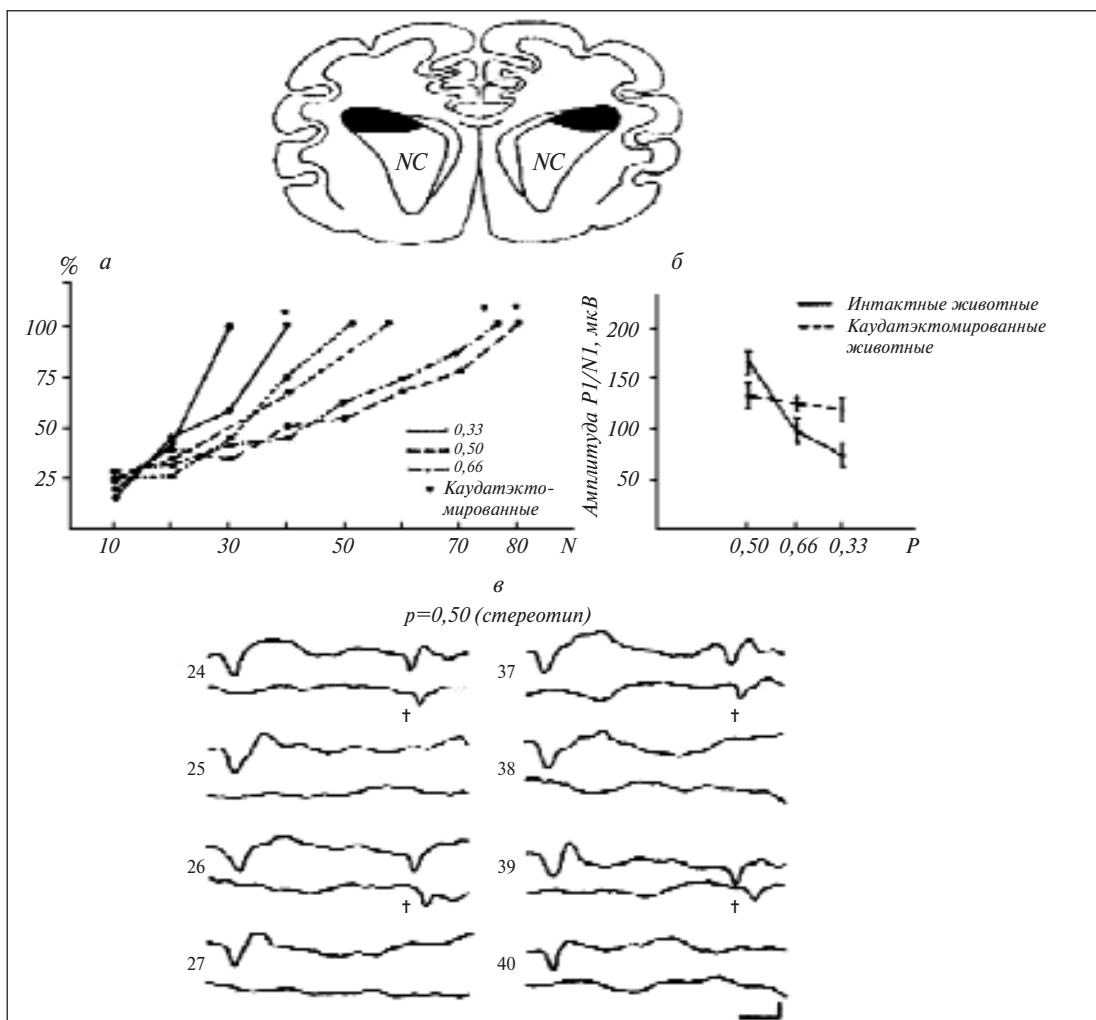
Вместе с тем время, требуемое для выработки у каудатэктомированных животных безошибочного реагирования (95–100% правильных ответов) на ритмически подкрепляемые вспышки света, увеличилось в среднем в 1,5–2 раза по сравнению с интактными животными. При этом формирование стереотипа с 50% болевым подкреплением требует большего числа сочетаний, чем выработка стереотипа с 33 и 66% подкреплением (см. рис. 1, а).

У интактных животных амплитуда первичного комплекса (P1/N1) ВО в стереотипе зависела от частоты (33; 50; 66%) подкрепляемых раздражителей (см. рис. 1, б). При изменении числа ритмически подкрепляемых раздражителей в стереотипе у каудатэктомированных кошек по сравнению с контролем, напротив, отмечалось достоверное ( $p<0,05$ ) снижение амплитудных различий первичных позитивной и негативной волн (P1/N1) ВО зрительной коры на сигнальные вспышки света (см. рис. 1, б).

Во 2-й серии опытов животных, предварительно обученных безошибочному реагированию на правильное чередование подкрепляемых раздражителей (с вероятностью 33 или 66%), переводили на режим частичного подкрепления, подаваемого в нестереотипном, случайном порядке. Частоту подкрепления при тестировании соответственно повышали или снижали относительно исходной, используемой для выработки стереотипного реагирования.

Упроченная условная связь у интактных животных после перехода на новый режим подкрепления характеризовалась достоверным соответствием прогнозируемой и реальной вероятности подкрепления (25–39% корковых условнорефлекторных ответов при  $p=0,33$  и 56–77% ответов при  $p=0,66$ ).

Время, необходимое для достижения интактными животными критерия вероятностного соответствия, составляло в среднем 200–250 сочетаний условного сигнала с болевым подкреплением (рис. 2, а). После стабилизации условнорефлекторной деятельности у интактных кошек в ВО зрительной коры на сигнальную вспышку света отмечалось наличие дополнительной поздней позитивной волны с латентным периодом 220–280 мс, амплитуда которой находилась в обратной зависимости от значения вероятности подкрепления (рис. 2, б). Операция каудатэктомии приводила к резкому нарушению процесса формирования адекватного реагирования при переводе животных на но-



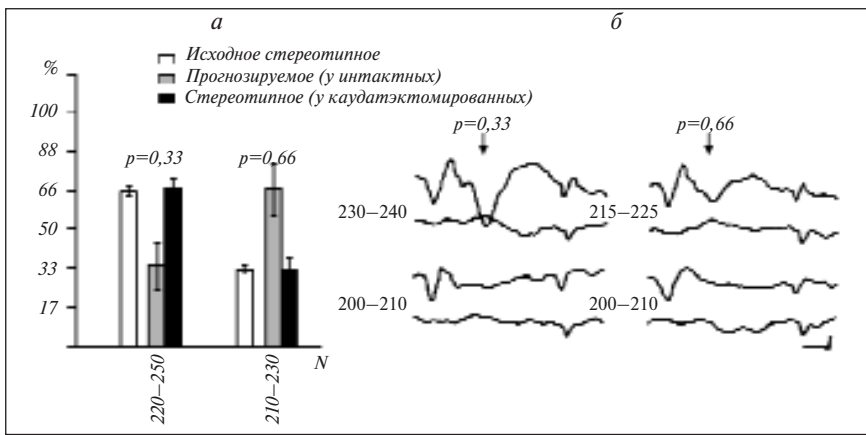
**Рис. 1.** Режим частичного стереотипного подкрепления условных раздражителей.

*а* – различия в обучении интактных и каудатэктомированных животных при изменении количества подкрепляемых раздражителей. По оси абсцисс – число требуемых сочетаний, по оси ординат – процент правильных условнорефлекторных ответов; *б* – зависимость изменения амплитуды первичного комплекса  $P1/N1$  ВО от частоты тестируемого болевого подкрепления; *в* – электрокортикограммы (ЭКОГ) ВО у интактных (слева) и каудатэктомированных (справа) животных на равновероятное стереотипное подкрепление. Стрелками обозначены условнорефлекторные корковые компоненты ответа, цифры на ЭКОГ – порядковый номер условного раздражителя. Калибровка на этом и последующих рисунках: 100 мс/50 мкВ. В верхней части рисунка – реконструкция области поврежденного хвостатого ядра (NC)

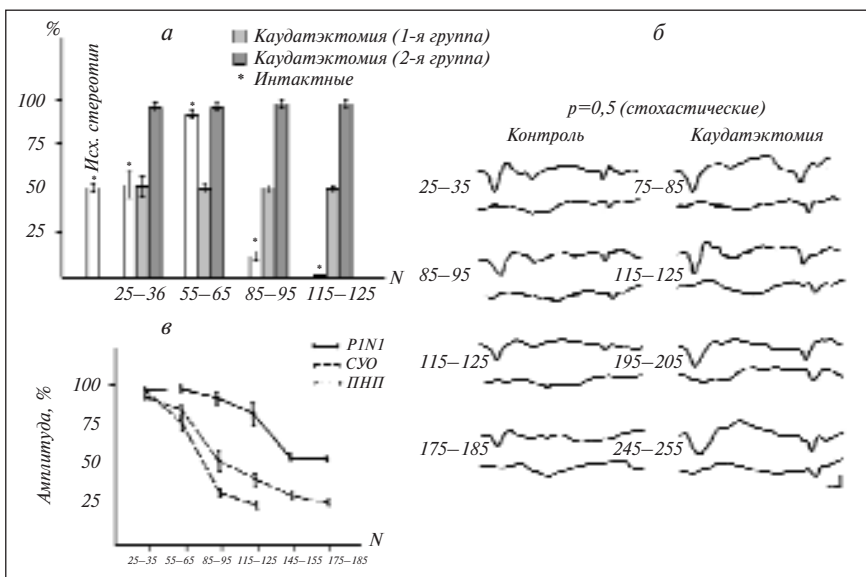
вый режим подкрепления. Несмотря на 3-кратное увеличение числа сочетаемых раздражителей, критерий вероятностного соответствия тестируемой частоты подкрепления не достигал требуемых значений.

Отсутствие у каудатэктомированных животных способности к прогнозированию вероятности болевого подкрепления сопровождалось переходом к стереотипным формам реагирования в соответствии с усвоенной ранее вероятностью подкрепления (см. рис. 2, а). У всех подопытных животных в ВО на сигнальные вспышки света отмечалась редукция дополнительной поздней позитивной волны. После завершения вышеуказанных экспериментов на подопытных животных, обученных реагированию на случайную равновероятную последовательность подкрепляемых вспышек света, была проведена дополнительная серия опытов по угасанию выработанных условных реакций путем продолжительного изолированного предъявления вспышек света.

Процесс угасания условных реакций у интактных животных сопровождался последовательным снижением амплитуды корковых компонентов регистрируемого условнорефлекторного ответа на сигнальные вспышки света (рис. 3, б, в). При этом следовой ответ зрительной коры снижался ниже детектируемого уровня (25 мкВ) в среднем через 115–125, а позитивно-негативный потенциал соматосенсорной коры – через 170–180 изолированных предъявлений вспышек света. Вышеуказанный процесс сопровождался также градуальным уменьшением амплитуды первичного комплекса (P1/N1) ответа зрительной коры на сигнальные вспышки света, величина которого достигала 50% первоначального значения к моменту полного угасания условнорефлекторных компонентов коркового ответа (см. рис. 3, в). Следует отметить, что у интактных животных с угасанием условнорефлекторных корковых ответов, как правило, исчезали флексорные реакции раздражаемой



**Рис. 2.** Режим частичного стохастического подкрепления условных раздражителей. *а* – характер реагирования интактных и каудатэктомированных животных на стохастическую последовательность подкрепляемых раздражителей. По оси абсцисс – количество сочетаний, по оси ординат – процент условнорефлекторных корковых ответов (от общего числа тестируемых раздражителей); *б* – ЭКоГ ВО у интактных (верхняя запись) и каудатэктомированных (нижняя запись) животных. Стрелкой обозначена позитивная волна – 220–280 мс, цифры на ЭКоГ – число сочетаний



**Рис. 3.** Динамика угасания электрографических показателей выработанных условнорефлекторных оборонительных реакций. *а* – особенности реагирования подопытных животных при угасении условнорефлекторных реакций. По оси абсцисс – количество сочетаний, по оси ординат – процент условнорефлекторных корковых ответов (от общего числа тестируемых раздражителей); *б* – динамика ВО у контрольных и каудатэктомированных животных при переходе на режим угасения условнорефлекторных реакций. Цифры на ЭКоГ – число сочетаний; *в* – динамика амплитудных значений первичного комплекса ВО Р1/NI, следового условного ответа (СУО) зрительной коры и позитивно-негативного потенциала (ПНП) сенсомоторной коры. По оси абсцисс – количество сочетаний, по оси ординат – значения амплитуды ответов (в процентах от исходного уровня амплитуды корковых ответов на равновесное стереотипное подкрепление)

конечности. В отличие от интактных животных, в процессе угасания после каудатэктомии выявлены две группы подопытных кошек, различающихся по характеру реагирования на случайную равновероятную последовательность подкрепляемых вспышек света.

У животных 1-й группы (2 кошки) условнорефлекторные корковые ответы воспроизводились в соответствии с ранее усвоенной стереотипной последовательностью подкрепления раздражителей, у животных 2-й группы (4 кошки) условные корковые ответы регистрировались на все тестируемые вспышки света (рис. 3, а). У каудатэктомированных животных обеих групп не наблюдалось электрографических признаков угасания условных корковых ответов, несмотря на 2-кратное увеличение (по сравнению с контролем) числа сочетаемых раздражителей (см. рис. 3, б). У каудатэктомированных животных при этом сохранялись флексорные реакции на изолированное применение условнорефлекторных раздражителей.

Результаты электрофизиологического исследования показали, что каудатэктомия нарушает способность подопытных кошек к формированию количественного соответствия ожидаемых и реальных болевых подкреплений, распределенных в случайном порядке в тестируемом ряду сигнальных раздражителей. Отсутствие у подопытных животных способности к прогнозированию вероятности подкрепления сопровождалось в этих условиях переходом к стереотипным формам реагирования в соответствии с ранее усвоенной частотой подкрепления. Наблюдаемое после каудатэктомии снижение амплитудных различий первичных зрительных ВО при изменении числа ударов током в стереотипе свидетельствует о том, что у подопытных кошек способность к оценке количества болевых подкреплений может нарушаться также при усвоении ритмической последовательности подкрепляемых раздражителей. Не исключено, что нарушение этого процесса может лежать в основе достоверного снижения скорости обучения, выявленного у каудатэктомированных животных при применении стереотипных режимов подкрепления.

Полученные нами результаты дают основание предполагать важную роль хвостатого ядра в формировании описанных ранее поведенческих реакций, связанных с предпочтением подопытными животными, в условиях неизбежных ударов током, ситуации (блока, отсека) с меньшей вероятностью негативного подкрепления или выбора (при одинаковой вероятности подкрепления) условий с детерминируемым видом подкрепления (наличие предупреждающего сигнала, стереотипное чередование болевого раздражителя) [21, 24, 33].

Очевидно, в формировании вышеуказанных реакций оценка вероятности болевого подкрепления, осуществляемая при участии неостриатума, является критически важной для выбора адекватных форм поведения, адаптивное значение которых связано с минимизацией чувства страха [21, 26, 30] и как следствие с повышением порога на предстоящее болевое подкрепление [6, 27, 34, 36]. Как показали исследования Л.П. Филаретовой и соавт. [19], важную роль в таких процессах может играть чувствительность глюкокортикоидных рецепторов.

Важно отметить, что расстройства, выявленные в нашем исследовании у каудатэктомированных кошек, имеют определенное сходство с нарушениями процесса вероятностного прогнозирования у собак с повреждениями дорсолатеральной префронтальной коры при формировании секреторных рефлексов [12, 16, 17]. В частности, как у каудатэктомированных кошек в наших опытах, так и у лобэктомированных (с повреждением дорсолатеральной префронтальной коры) собак [12, 16] отсутствие способности к прогнозированию вероятности подкрепления сопровождалось переходом животных к стереотипным формам реагирования в соответствии с ранее усвоенной частотой подкрепления.

Это дает основание полагать, что дорсальные отделы хвостатого ядра и находящаяся с ним в тесной связи дорсолатеральная префронтальная кора образуют единую морфофункциональную систему, участвующую в оценке вероятности предстоящего подкрепления и формировании адекватного в данных условиях поведения. На возможность тесных функциональных взаимоотношений между стриатумом и фронтальными отделами коры при формировании и реализации двигательных реакций в условиях стохастического предъявления тестируемых сигналов указывается также в ряде электрофизиологических исследований с регистрацией корковых вызванных потенциалов у здоровых людей и пациентов с дисфункцией стриатума [9–11].

В серии опытов, связанных с угасанием выработанных условнорефлекторных корковых ответов, у каудатэктомированных животных выявлены изменения, которые также могут свидетельствовать о нарушении процесса оценки количественной связи между тестируемыми вспышками света и болевым подкреплением конечности. В норме про-

цесс угасания у интактных животных сопровождался градуальным снижением (вплоть до полной редукции) амплитуды выработанных условнорефлекторных корковых ответов на ранее подкрепляемые раздражители, значительным снижением амплитуды первичных корковых ответов на условные раздражители и исчезновением флексорной реакции раздражаемой конечности, что указывает на диссоциацию условнорефлекторного оборонительного ответа, а также на отсутствие страха у подопытных животных при экспозиции тестируемых раздражителей.

Показателем нарушения процесса угасания у каудатэктомированных животных было сохранение выработанных условнорефлекторных корковых ответов и двигательной реакции, а также отсутствие снижения амплитуды первичных корковых ответов на тестируемые вспышки света, несмотря на 2-кратное увеличение количества тестируемых изолированных условных раздражителей, предъявленных каудатэктомированным кошкам, по сравнению с контрольными животными.

Выявленные в наших опытах изменения амплитуды первичных сенсорных ответов на сигнальные вспышки света коррелировали с вероятностью тестируемого болевого подкрепления. Это дает основание предположить, что у подопытных животных после обучения наблюдается изменение мотивационно-эмоционального состояния, связанного, по мнению ряда исследователей [20, 21, 26], с развитием чувства страха в ситуации неопределенности. Существование зависимости амплитуды первичных колебаний сенсорно вызванных корковых ответов от мотивационно-эмоционального состояния животного неоднократно отмечалось в исследованиях, предусматривавших стимуляцию отрицательных и положительных эмоциогенных зон гипоталамуса [5, 15].

Каудатэктомия в наших опытах влияла как на первичные, так и на вторичные корковые ВО. Это свидетельствует о том, что участие хвостатого ядра в организации изученных форм поведения заключается не только в прогностической оценке вероятности болевого подкрепления, но и в формировании соответствующих адаптивных реакций, включая мотивационно-эмоциональный компонент оборонительного ответа на болевые раздражители.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертин С.В. Устройство для иммобилизации головы кошки в хроническом эксперименте. Физиол журн СССР 1988;75(3):415–9.
2. Альбертин С.В. Устройство для регистрации зрачковых рефлексов с помощью отраженного инфракрасного света. Журн высш нервн деят 1989;39(3):172–5.
3. Альбертин С.В. Автоматизированное устройство для регистрации и анализа вызванной биоэлектрической активности мозга испытуемого. Бюл изобрет 2005;35:62.
4. Батуев А.С. Мозг и организация движений. Л.: Наука, 1978;140 с.
5. Буров Ю.М., Салимов Р.И. Влияние нейротропных веществ на изменение амплитуды вызванных потенциалов после стимуляции гипоталамуса. Журн высш нервн деят 1977;27(3):486–94.
6. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. Л.: Наука, 1976.
7. Войлокова Н.Л., Альбертин С.В., Трубачев В.В. Влияние режима подкрепления на обучение животных с выключением стриатной системы. Тез докл 27-го совещ по пробл высш нервн деят. Л.: Наука, 1984;243–4.
8. Ильюченко Р.Ю., Гишинский М.А., Лоскутова Л.В. и др. Миндалевидный комплекс (связи, поведение, память). Новосибирск, 1981;231 с.
9. Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А. Нейрофизиология целенаправленной деятельности. СПб., 1993;173 с.
10. Крылов И.Н., Суворов Н.Ф. Корковые эндогенные вызванные потенциалы при паркинсонизме. Журн высш нервн деят 1993;43(5):860–8.
11. Крылов И.Н. Характеристики эндогенных вызванных потенциалов при психомоторных реакциях в норме и при дисфункции базальных ганглиев у человека. Физиол чел 1995;81(4):51–62.
12. Мехедова А.Я. Оценка вероятности подкрепления у собак после экстирпации префронтальной коры. Журн высш нервн деят 1974;24(3):506–12.
13. Малюкова И.В. Основы структурно-функциональной организации сложных форм поведения в ряду позвоночных. Журн эволюц биохим физиол 1983;19(5):461–7.
14. Орлов А.А. Целостная деятельность мозга при выполнении сложных поведенческих программ. Тез докл 27-го совещ по пробл высш нервн деят. Л.: Наука, 1984;124–6.
15. Петухов В.В., Попов Л.А., Годухин О.В. Адаптивные изменения вызванной биоэлектрической активности в мозге крысы при обучении в ходе управляемого эксперимента. Журн высш нервн деят

- 1975;25(1):78–86.
16. Симонов П.В. Потребностно-информационная организация деятельности мозга. Журн высш нервн деят 1979;29(3):467–76.
17. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. М., 1981;215 с.
18. Суворов Н.Ф., Шаповалова К.Б., Альбертин С.В. Участие неостриатума в регуляции инструментального поведения. Журн высш нервн деят 1983;33(2):256–67.
19. Филаретова Л.П., Ярушкина Н.И., Багаева Т.Р. Влияние блокады глюкокортикоидных рецепторов на анальгетический эффект кортикотропин-рилизинг фактора. Бюл экп биол мед 2010;11:507–10.
20. Хананашвили М.М. Сравнительные аспекты исследования саморегуляции высшей нервной деятельности при экспериментальных неврозах у собак, кошек и крыс. Журн эволюц биохим физiol 1984;20(2):129–34.
21. Abbot B.V. Rats prefer signaled over unsigned shock free periods. J Exp Psychol: Anim Behav Proc 1985;2:215–23.
22. Adam G. Perception, consciousness, memory. New York–London: Plenum Press, 1980.
23. Chudler S.H., Dong W.K. The role of basal ganglia in nociception. Pain 1995;60:3–38.
24. Fanselow M.S. Signaled shock-free periods and preference for signaled shock. J Exp Psychol: Anim Behav Proc 1980;6:65–80.
25. Jasper H.H., Ajmone-Marsan C.A. Stereotaxic atlas of the diencephalons of the cat. Ottawa, 1954;242.
26. Koyama T., McHaffie J.G., Laurienti P.J. et al. The subjective experience of pain: where expectations become reality. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:12950–5.
27. MacLennan A.J., Drugan R.C., Hyson R.L. et al. Dissociation of long-term analgesis and the shuttle box escape deficits caused by inescapable shock. J Comp Physiol 1982;96:904–12.
28. Magnusson J.E., Fisher K. The involvement of dopamine in nociception: the role of D1 and D2 receptors in the dorsolateral striatum. Brain Res 2000;855:260–6.
29. Magnusson J.E., Martin R.V. Additional evidence for the involvement of the basal ganglia in formalin-induced nociception: the role of n. accumbens. Brain Res 2002;942:128–32.
30. Mineka S., Cook M., Miller S.C. Fear conditioned with escapable and inescapable shock: effect of a feedback stimulus. J Exp Psychol: Anim Behav Proc 1984;10:307–24.
31. Richards C.D., Taylor D.C.M. Electrophysiological evidence for a somatotopic sensory projection of the striatum of the rat. Neurosci Lett 1982;30:235–40.
32. Shneider J.S., Lidsky T.I. Processing of somatosensory information in striatum of behaving cats. J Neurophysiol 1981;45:841–51.
33. Sullivan M.J., Rodgers W.M., Kirsch I. Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. Pain 2001;91:147–54.
34. Sutton L.C., Lea S.E., Will M.J. et al. Inescapable shock-induced potentiation of morphine analgesia. Behav Neurosci 1997;111:1105–13.
35. Suvorov N.F., Albertin S.V., Voilokova N.L. The Neostriatum: Neurophysiology and Behavior. Sov Sci Rev J Physiol Gen Biol (Harwood Academic Publishers GmbH) 1988;2:597–677.
36. Will M.J., Watkins L.R., Maier S.F. Uncontrollable stress potentiates morphine's rewarding properties. Pharm Biochem Behav 1998;60:655–64.

## НОЦИЦЕПТИВНЫЕ ПЕРИОДЫ ТОРМОЖЕНИЯ И ВОЗБУЖДЕНИЯ В ЭЛЕКТРОМИОГРАММЕ ПРОИЗВОЛЬНО АКТИВИРУЕМЫХ МЫШЦ РУКИ У ЧЕЛОВЕКА

А.В. Сыровегин<sup>1,2</sup>, М.Л. Кукушкин<sup>1,3</sup>, А.В. Гнездилов<sup>2</sup>, О.И. Загоруйко<sup>2</sup>, Л.А. Медведева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр хирургии» РАМН, Москва, <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

*В работе представлены результаты изучения особенностей развития возбуждающих и тормозных реакций в тонически активных мышцах руки при болевой электростимуляции. Сделан вывод о том, что период возбуждения, возникающий после периода молчания при ноцицептивном раздражении, является активным процессом, опосредуемым нисходящими супраспинальными влияниями.*

**Ключевые слова:** электромиограмма, болевая электростимуляция.

**Контакты:** Анатолий Владимирович Сыровегин [syrovegin@rambler.ru](mailto:syrovegin@rambler.ru)

**Nociceptive periods of excitation and inhibition in electromyogram in case of voluntary activation of hand muscles**

*A.V. Syrovegin<sup>1,2</sup>, M.L. Kukushkin<sup>1,3</sup>, A.V. Gnezdilov<sup>2</sup>, O.I. Zagorul'ko<sup>2</sup>, L.A. Medvedeva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratory of Pathophysiology, Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,

<sup>2</sup>Russian scientific center of surgery» Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,

<sup>3</sup>I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow

*The article reports a results of analysis of the characteristics of excitatory and inhibitory responses in the tonic muscles in the hands during painful electrical stimulation. It is concluded that the stimulation period, occurring after a period of silence in case of nociceptive stimulation, is an active process, mediated by descending supraspinal influences.*

**Key words:** electromyogram, stimulation of nociception.

**Contacts:** Anatolii Vladimirovich Syrovegin [syrovegin@rambler.ru](mailto:syrovegin@rambler.ru)

В многочисленных исследованиях установлено, что электрическая болевая стимуляция нервов пальцев рук и ног вызывает выраженный период молчания в произвольной электромиограмме (ЭМГ) мышц-сгибателей и мышц-разгибателей конечностей [1–3, 5, 8, 10–13]. Период молчания, регистрируемый в произвольной ЭМГ при такой стимуляции, является спинальным тормозным рефлексом,

опосредуемым Ад-волоками, однако лежащий в его основе нейрональный путь считается неизвестным [10]. Вместе с тем изучение функциональной организации афферентных нейрональных цепочек, ответственных за продуцирование периода молчания, представляется важным для диагностики заболеваний периферической и центральной нервной системы [4, 6]. Предполагается, что торможение

мотонейронов, формирующее период молчания ЭМГ при ноцицептивной стимуляции, может опосредоваться клетками Реншоу, активируемыми высокопороговыми кожными афферентами [13]. В то же время рядом авторов отмечен и период повышенной ЭМГ-активности, возникающий после периода молчания, который большинство исследователей расценивают как «EMG rebound», т. е. пассивный, случайный процесс повышенной ЭМГ-разрядности после выраженного периода молчания [10, 13]. Согласно другим авторам [5, 7], наступающий период возбуждения не случаен и является активным процессом, опосредуемым транскортикальными проводящими путями.

Задача нашего исследования состояла в регистрации и анализе возбуждающих компонентов (В) текущей ЭМГ мышц руки при болевой электрической стимуляции указательного пальца, возникающих после периода электрического молчания (Т), и сопоставлении этих компонентов с рефлекторными ответами мышц руки при электрической стимуляции срединного нерва.

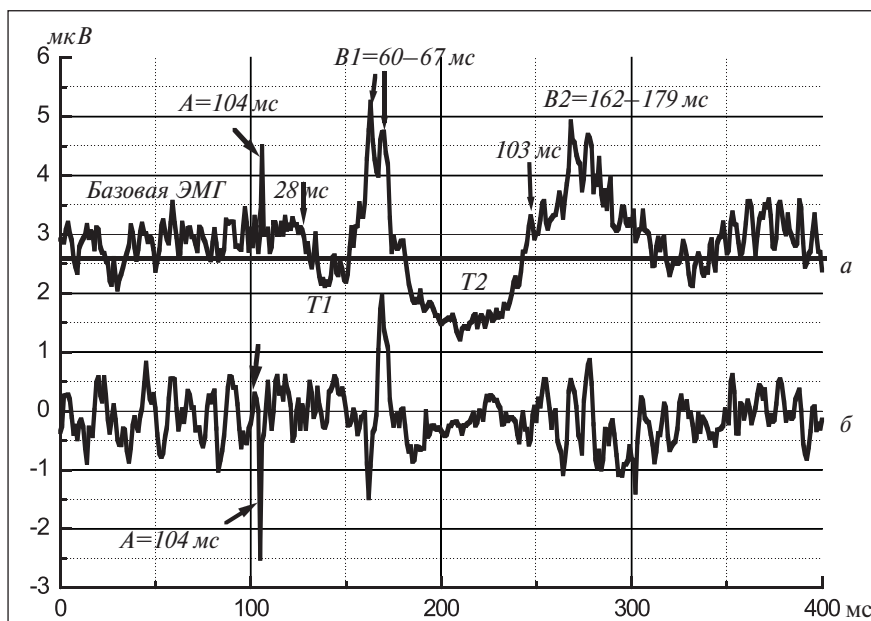
#### Материал и методы

Работа выполнена на 8 здоровых добровольцах (2 женщины и 6 мужчин) в возрасте 40–55 лет в соответствии с этическими требованиями, предусмотренными Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) для поведенческих и нейрофизиологических исследований. Изучали эффекты электрической стимуляции кожи пальцев и нервов руки при произвольной электрической активности мышц руки. Во время исследований испытуемый сидел в удобном кресле с подлокотниками и по команде врача выполнял произвольное напряжение в соответствующей мышце руки. Величину произвольного напряжения испытуемый самостоятельно контролировал по амплитуде электромиографических осцилляций, составляющей 25–30% от максимальной величины. Двигательная задача для мышц-разгибателей на предплечье состояла в выпрямлении пальцев и кисти руки с заданной силой, а для *m. thenar* давалось задание приводить большой палец к мизинцу.

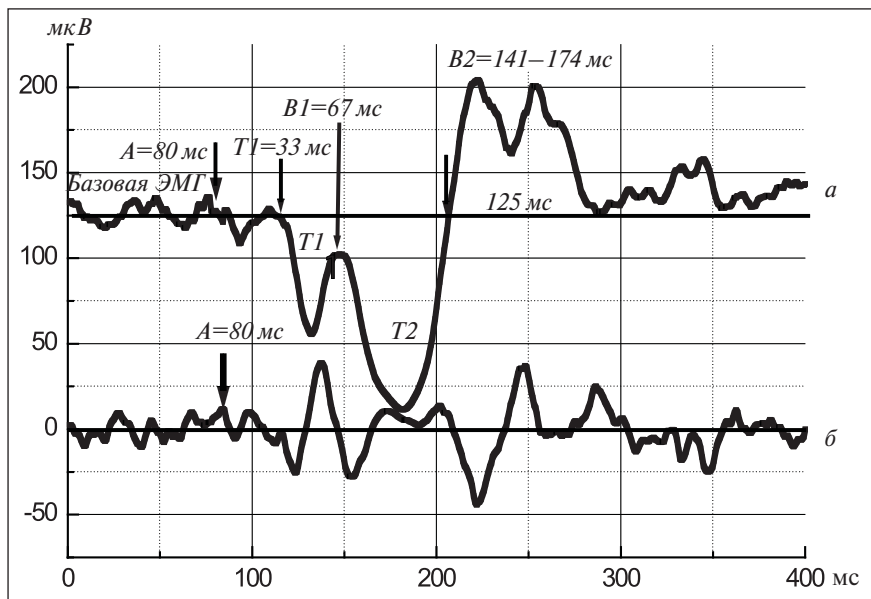
ЭМГ регистрировали в следующих мышцах руки во время их произвольного тонического напряжения: *m. digitorum communis* (EDC), *m. extensor carpi radialis* (ECR), *m. thenar* (Th) и *m. first dorsal interosseus* (FDI). Для этого использовали поверхностные круглые электроды диаметром

6 мм, укрепляемые над брюшком мышц, после предварительного обезжиривания поверхности электродов и кожи под ними. ЭМГ-сигналы усиливали с применением электрофизиологической системы Tiesy-VIII (Германия) в полосе пропускания частот 5–3000 Гц. Частота компьютерного опроса аналоговых ЭМГ-сигналов составляла 2500 Гц.

Электрические стимулы наносили на дистальные фаланги указательного пальца и/или кожную поверхность в области срединного нерва на запястье во время выполне-



**Рис. 1.** ЭМГ-реакции *m. EDC*: усредненные по модулю (а) и при обычном усреднении (б) в ответ на электрическое болевое раздражение двух дистальных фаланг указательного пальца силой 7 баллов по ВАШ. Здесь и на рис. 2–4: А – артефакт стимуляции; Т1, В1, Т2, В2 – тормозные и возбуждающие периоды ЭМГ, вызванные электрической стимуляцией пальца в условиях произвольного тонического напряжения исследуемой мышцы



**Рис. 2.** ЭМГ-реакции *m. Th*: усредненные по модулю (а) и при обычном усреднении интерференционной ЭМГ (б) в ответ на электрическое раздражение двух дистальных фаланг указательного пальца левой руки силой, вызывающей ощущение боли, 7 баллов по ВАШ

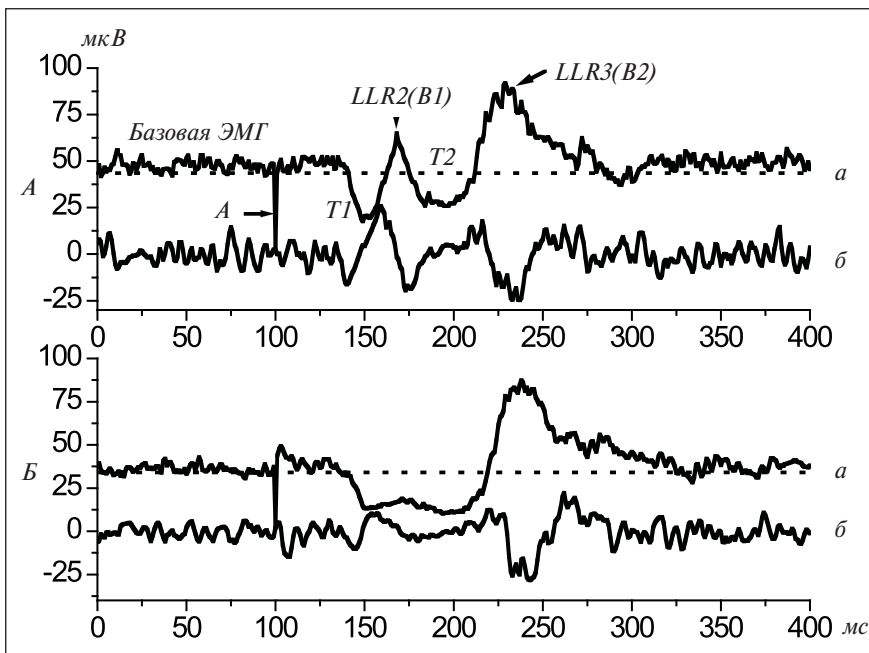


Рис. 3. Рефлекторные ЭМГ-реакции *m. Th* при электрической стимуляции указательного пальца силой тока, пороговой для боли (А), и силой тока 9 баллов по ВАШ (Б)

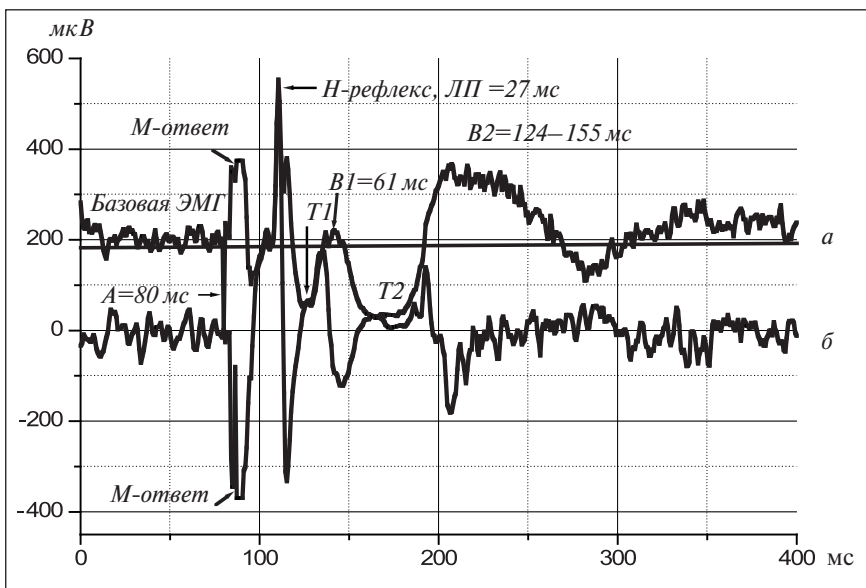


Рис. 4. Усредненные по модулю (а) и интерференционные (б) рефлекторные ЭМГ-реакции *m. Th* при ноцицептивном электрическом раздражении срединного нерва в области запястья силой 7 баллов по ВАШ. ЛПП — латентный период

ния соответствующих двигательных задач. В качестве раздражающего сигнала использовали прямоугольные импульсы тока длительностью 0,5 мс. При стимуляции указательного пальца сила стимуляции была надпороговой и составляла ~30 мкА. Импульсы подавались с частотой 1 импульс в 2–3 с. При стимуляции срединного нерва электрические импульсы подавались с частотой 1 Гц. Силу стимуляции в этом случае контролировали по появлению М-ответа. В одной серии исследований стимуляция не вызвала болевых ощущений и возникновение М-ответа. В другой серии сила стимуляции нерва была выше пороговой величины М-ответа и составляла 10–20% от интенсив-

ности, приводящей к появлению М-ответа максимальной амплитуды. При такой силе стимуляции также отчетливо наблюдался Н-рефлекс в *m. thenar*. Благодаря возможностям аппаратуры одну и ту же запись ЭМГ-реакций можно было регистрировать одновременно на двух разных каналах усилителя и усреднять (100–150 предъявлений) двумя способами: обычным усреднением интерференционной ЭМГ; усреднением перевернутой ЭМГ (усреднение по модулю). Анализ ЭМГ-реакций, возникающих в ответ на стимуляцию указательного пальца, выполняли в соответствии с предложениями, приведенными в работах [5, 7]. Статистические различия оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона и t-критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

У всех исследуемых электрическая ноцицептивная стимуляция указательного пальца вызвала схожие тормозные и возбуждающие эффекты как в мышцах-разгибателях руки EDC, ECR, так и в мышцах кисти *Th* и FDI. На рис. 1 и 2 представлены записи произвольной активности EDC и *Th* в ответ на болевую стимуляцию указательного пальца.

Из представленных рисунков видно, что болевая стимуляция пальца приводит к возникновению четко выраженных периодов торможения (Т) и возбуждения (В) в тонически активных мышцах. Период В особенно заметен в мышцах-разгибателях *m. EDC*, но также наблюдается в *m. Th* (см. рис. 2, б). Хотя при записи по модулю в *m. Th* период В не превышает усредненную базовую ЭМГ, тем не менее он явно приходится на период молчания с пиковой латентностью 67 мс. Его подавление может быть результатом комплексных действий, связанных с антидромным [8] и/или супраспинальным торможением [14]. На рис. 3 показано, что чем сильнее сила болевой стимуляции, тем более

выраженный и продолжительный период молчания (Т) возникает. Наоборот, при меньшей силе стимуляции возбуждающий компонент становится значительнее, а период торможения — менее выраженным.

Зарегистрированные ЭМГ-реакции мышц руки при электрической стимуляции указательного пальца схожи с ответами, которые ранее наблюдали А.А. Leis и соавт. [12] во время электрической стимуляции срединного нерва на запястье. В связи с этим в следующей серии исследований мы также зарегистрировали ответы *m. Th* на электрическую стимуляцию срединного нерва и сопоставили их с рефлекторными ответами, вызванными электрической



стимуляцией указательного пальца. На рис. 4 представлены усредненные ЭМГ-реакции в ответ на электрическую стимуляцию срединного нерва.

Паттерн записи ЭМГ-реакций на рис. 4, кроме четкого Н-рефлекса, подобен паттерну ЭМГ-реакций при болевой стимуляции указательного пальца. В наблюдаемых ЭМГ-реакциях выделяются периоды как торможения, так и возбуждения, характерные для m. Th при ноцицептивной электрической стимуляции указательного пальца. Латентные периоды фаз торможения и возбуждения отличаются

от соответствующих ответов при стимуляции указательного пальца не более чем на 4 мс и обусловлены длиной афферентного пути при стимуляции срединного нерва. Сравнение рефлекторных реакций в тонически активной m. Th при электрической стимуляции указательного пальца и срединного нерва в области запястья подтверждает, что период возбуждения В1 при болевой стимуляции указательного пальца не следует рассматривать как «EMG rebound». Период В является активным процессом и обусловлен скорее всего супраспинальными влияниями [2, 3, 9, 14].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гнездилов А.В., Сыровегин А.В., Кукушкин М.Л. Ноцицептивные рефлекторные реакции мышц верхних конечностей у человека. Бюл экспер биол мед 1998;126(9):278–82.
2. Сыровегин А.В., Кукушкин М.Л., Гнездилов А.В., Загоруйко О.И. Ноцицептивные ЭМГ-реакции мышц-сгибателей ноги в покое и произвольном тоническом напряжении. Боль 2005;4:30–4.
3. Сыровегин А.В., Кукушкин М.Л., Гнездилов А.В. и др. Рефлекторные ЭМГ-ответы у людей при болевом гетеросегментарном раздражении. Бюл экспер биол мед 2000;130(11):531–5.
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн РАМН 2012;9:54–8.
5. Caccia M.R., McComas A.J., Upton A.R.V., Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1973;36:960–77.
6. Floeter M.K. Cutaneous silent periods. Muscle Nerve 2003;28:391–401.
7. Hallett M., Berardelli A., Delwaide P. et al. Central EMG and tests of motor control. Report of an IFCN committee. Electroenceph Clin Neurophysiol 1994;90:404–32.
8. Inghilleri M., Cruccu G., Argenta M. et al. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 1997;105:109–15.
9. Kofler M., Fuhr P., Leis A.A. et al. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. Clin Neurophysiol 2001;112:1053–63.
10. Kofler M., Stetkarova I., Wissel J. Nociceptive EMG suppression in triceps brachii muscle in humans. Clin Neurophysiol 2004;115:1052–6.
11. Kofler M., Valls-Sole J., Fuhr P. et al. Sensory modulation of voluntary and TMS-induced activation in hand muscles. Exp Brain Res 2008;188: 399–409.
12. Leis A.A., Ross M.A., Emori T. et al. The silent period produced by electrical stimulation of mixed peripheral nerves. Muscle Nerve 1991;14:1202–8.
13. Uncini A., Kujirai T., Gluck B., Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol 1991;81:44–52.
14. Uncini A., Treviso M., Di Muzio A. et al. Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol 1993;89:211–20.

# РОЛЬ СУСТАВНЫХ, МИОФАСЦИАЛЬНЫХ И НЕВРАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С БРАХИАЛГИЕЙ

Р.А. Алтунбаев, С.Г. Степнев, М.М. Сибгатуллин

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань

*Представлены результаты изучения клинической значимости вертебральных, суставных, невральных, миофасциальных нарушений у больных с брахиалгией.*

**Ключевые слова:** болевой синдром, плечевой сустав, брахиалгия.

**Контакты:** Рашид Асхатович Алтунбаев [alturash@mail.ru](mailto:alturash@mail.ru)

**A role of articularis, myofascial and neural lesions in patients with brachialgia**

**R.A. Altunbaev, S.G. Stepnev, M.M. Sibgatullin**

*Kazan State Medical University, Kazan*

*The results of the investigation of the clinical relevance of vertebral, articularis, neural, myofascial lesions in patients with brachialgia are presented.*

**Key words:** pain syndrome, shoulder joint, brachialgia.

**Contacts:** Rashid Ashatovich Altunbaev [alturash@mail.ru](mailto:alturash@mail.ru)

Проблема болей в конечностях актуальна для врачей многих специальностей. Выбор пациентом невролога часто обусловлен наличием интенсивного болевого синдрома в отсутствие травмы и ярких общих (лихорадка, слабость) и местных (отек, гиперемия кожи) проявлений заболевания. Во многих случаях отмечаются тенденция к хроническому течению болевых синдромов в конечностях, наличие иррадирующей боли, частое ее сочетание с болью в шейном и

поясничном отделах позвоночника [7]. Нередко в таких ситуациях ставят диагноз «плечелопаточный периартроз» для обозначения боли в проксимальных отделах руки или «люмбоишиалгия» для обозначения боли в области поясницы, таза и бедра с возможной дистализацией (люмпельвиомембральный болевой синдром).

Разнообразие причин, вызывающих болевые ощущения плечевой и люмпельвиомембральной локализации,

предопределяет сложность их диагностики и лечения. Главная особенность брахиалгического синдрома в целом заключается в том, что он в большинстве случаев клинически неотделим от алгических синдромов в шее и плече. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Прежде всего эти болевые феномены могут быть проявлениями одного заболевания. В иных случаях патологический процесс (в частности, в области шеи) часто ведет к формированию болевых и других проявлений в области плеча и верхней конечности. Брахиалгию в целом может вызвать процесс, локализованный в любой точке — от спинного мозга до дистальных отделов конечностей. Голова, шея, плечевые суставы и верхние конечности весьма подвижны и являются элементами сложноорганизованной согласованной системы, обеспечивающей разнообразные формы моторной деятельности. У больных с люмбоишиалгией также можно встретить нетипичную локализацию боли по наружной или передней поверхности бедра, что не укладывается в ишиалгическую топикку. Кроме того, люмбоишиалгия или алгия, проецируемая на иную поверхность, сочетается с дисфункцией тазобедренного сустава, измененным положением таза, постуральными нарушениями в коленном и голеностопном суставах.

Другой особенностью болевых синдромов в верхних и нижних конечностях является частое сопровождение боли разнообразными вегетативными, сосудистыми и трофическими нарушениями. Это связано с некоторыми анатомо-физиологическими характеристиками области верхнего плечевого пояса и подгрушевидного пространства: мягкие ткани (нервы, кровеносные сосуды) часто сдавливаются в узких пространствах этой зоны. При этом патологические процессы, вызывающие боль, могут быть связаны с местными факторами или обусловлены отдаленными причинами. Местные изменения могут ограничиваться суставом, его капсулой или ближайшими сухожилиями, мышцами и нервами. При отдаленных процессах боль может иррадиировать по ходу сосудисто-нервных пучков. Отраженная боль является следствием патологической импульсации из других мышечно-суставных зон, органов грудной и брюшной полости [5].

Учитывая многообразие и различную локализацию пораженных структур, можно выделить несколько вариантов брахиалгии и люмбоишиалгии [4, 5, 7]:

1. *Артрогенные (в том числе спондилоартрогенные) брахиалгия и люмбоишиалгия* характеризуются как поражением костно-хрящевого аппарата шейного или пояснично-крестцового отделов позвоночника, так и влиянием этих изменений на невральные структуры, прежде всего на корешковые нервы, идущие в спинномозговом канале, и являются осложнением остеохондроза шейного или пояснично-крестцового отдела позвоночника с развитием компрессионной радикулопатии, а также влиянием со стороны плечевого или тазобедренного сустава.

2. *Рефлекторные нейродистрофические синдромы* — синдром плечелопаточной периаартропатии, комплексный регионарный болевой синдром (синдром плечо—кисть), синдром тазобедренной периаартропатии, гонопериартропатии, талокруроартропатии.

3. *Компрессионно-невральные, нейроваскулярные синдромы*. На шейном уровне связаны с поражением волокон плечевого сплетения, идущих от него нервов, а также проходящих подключичной и подмышечной артерий, — синдром передней лестничной мышцы, межлестнично-плече-

вая плексопатия, синдром малой грудной мышцы, синдром подключичной мышцы, плечевая межбугорковая невропатия, надлопаточная невропатия. На тазовом уровне связаны с поражением волокон седалищного нерва и компримированием ягодичной артерии.

4. *Миофасциальные болевые синдромы* наблюдаются при формировании триггерных зон в регионарных мышцах области плеча, таза и ноги.

**Целью** исследования явилась оценка значимости вертебральных, суставных, невральных, миофасциальных нарушений у больных с брахиалгией.

#### Материал и методы

Клиническое обследование больных с брахиалгией проводилось на основе систематизированного подхода, предусматривающего прицельное изучение анамнеза заболевания, целенаправленное клиническое обследование с выявлением сопутствующей патологии. Выполняли стандартный неврологический осмотр по общепринятой методике. Изучали результаты применения лучевых методов исследования и эффективность лечения.

Критерием для включения в исследование брахиалгии было наличие болевого феномена, хотя бы частично захватывающего область, ограниченную пересечением нижней границы подключичной ямки со среднеключичной линией [9].

Болевой феномен исследовали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и Мак-Гилловского болевого опросника. Изучали факторы возникновения, длительность болевого синдрома, а также функциональную недостаточность, ограничивающую движения в плечевом суставе. При наличии показаний применяли лучевые методы исследования, включающие рентгенографию плечевого или тазобедренного сустава, шейного или поясничного отдела позвоночника, при необходимости с МРТ-верификацией пораженных отделов последнего.

Изучение вертеброгенных, невральных и миофасциальных нарушений проводилось на основании жалоб, оценки вертебрального статуса, двигательной и чувствительной сфер, пальпаторных данных и результатов исследований дополнительными методами [3, 6].

#### Результаты и обсуждение

Проведено клиническое обследование 103 больных с брахиалгией в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст —  $32,1 \pm 9,3$  года). Женщин было 38,8%, мужчин — 61,2%. Заболевание длилось от нескольких недель до 12 мес, у 37 (35,9%) больных длительность болевого синдрома составила 2—3 мес. Выраженность болевого синдрома по ВАШ —  $7,03 \pm 1,00$  балла, что соответствовало сильным болевым ощущениям.

Больные были разделены на группы в зависимости от этиопатогенеза, локализации пораженных структур и характера болей, паттерн которых составлял основу клинической картины брахиалгии (табл. 1).

К группе с вертебральным вариантом относились больные, предъявлявшие жалобы на боль в шейном отделе позвоночника, верхнем плечевом поясе с иррадиацией в верхнюю конечность.

Все больные жаловались на ноющую, тянущую, стреляющую боль преимущественно в дневное (13,3%) и вечернее (46,7%) время, усиливающуюся при движении в плечевом суставе и шейном отделе позвоночника с тенденцией к уменьшению в покое (уменьшалась незначительно у 86,7%

больных, умеренно — у 6,7%, значительно — у 6,7%). Ограничение физической активности из-за болевого синдрома определялось как умеренное в 53,3% случаев, как значительное — в 40%. Провоцирующим фактором явились непривычные движения (13,3%), а у 33,3% больных — привычные нагрузки в сочетании с воздействием пониженной температуры на плечевой пояс. Продолжительность болевого синдрома до 1 мес отмечена в 33,3% случаев, 1–2 мес — у 26,7% больных. Интенсивность боли по ВАШ составила в среднем  $6,67 \pm 0,72$  балла.

При опросе 2/3 больных сообщали о распространении боли из шейного отдела позвоночника и плечевого пояса по наружно-боковой поверхности плеча и предплечья и 1/3 больных — по задней поверхности плеча.

При исследовании двигательной и чувствительной сфер обнаружена корешковая симптоматика. Компрессия корешка  $C_{VI}$  была отмечена у 6,7% больных, корешка  $C_{VII}$  — у 13,3%. Это послужило поводом к дальнейшему обследованию и проведению МРТ шейного отдела позвоночника. У всех больных визуализированы грыжи межпозвоночных дисков на уровне  $C_{IV-V}$  — 5 мм,  $C_{V-VI}$  — до 5 мм,  $C_{VI-VII}$  — до 6 мм.

Вертебральный синдром оценивали по изменению подвижности шейного отдела позвоночника, степени напряжения и болезненности паравертебральных мышц и болезненности мест проекции межпозвоночных суставов при пальпации. Подвижность шейного отдела позвоночника оценивали по коэффициенту скованности шейного отдела позвоночника (КСШП), который определяли как сумму коэффициентов подвижности шейного отдела в трех плоскостях [4]:

$$КСШП = КНПб + КНПз + КСП + КРП + КППз + КППб,$$

где КНПб — коэффициент наклона позвоночника в большую сторону, КНПз — коэффициент наклона позвоночника в здоровую сторону, КСП — коэффициент сгибания позвоночника, КРП — коэффициент разгибания позвоночника, КППб — коэффициент поворота позвоночника в большую сторону, КППз — коэффициент поворота позвоночника в здоровую сторону. Этот коэффициент в норме составляет 6 отн. ед., так как каждое слагаемое равно 1,0.

В нашем исследовании КСШП в данной группе больных с брахиалгией составил в среднем  $8,6 \pm 0,6$  балла, что говорит об ограничении подвижности этого отдела. Как видно из табл. 2, больше всего ограничение прослеживалось при наклоне и повороте шейного отдела в большую сторону, что предполагает наличие компрессии корешковых нервов на этой же стороне.

Была выявлена прямая зависимость между КСШП и уровнем боли по шкале ВАШ в области плеча и шейного отдела позвоночника.

Отмечена болезненность в местах проекций межпозвоночных суставов позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) на шейном уровне при пальпации, при этом больные реагировали изменением мимики и сообщали о болевых ощущениях.

Определенный вклад в структуру синдрома брахиалгии при этом варианте внесла миофасциальная боль в мышцах плечевого пояса. При пальпации определялись болезненные мышечные уплотнения с различными алгическими характеристиками. Наибольшее количество триггерных зон обнаружено в трапецевидной (86,3%), дельтовидной (54,7%), нижней косой (80%) мышцах, ременных мыш-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от варианта брахиалгии

Вариант брахиалгического синдрома	Число больных	
	абс.	%
Вертебральный	15	14,5
Невральный	29	28,2
Миофасциальный	51	49,5
Рефлекторно-дистрофический	8	7,7
Итого...	103	100

Таблица 2. Средние значения коэффициентов подвижности в шейном отделе позвоночника

Коэффициент подвижности	Больная сторона	Здоровая сторона
КНП	$2,6 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,1$
КПП	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$
КСП	$1,2 \pm 0,2$	
КРП	1,2	

цах головы и шеи (по 73,3%). Необходимо также отметить, что в 1/3 случаев миофасциальный болевой синдром указанных мышц наблюдался с обеих сторон, что свидетельствует о вовлеченности шейного отдела позвоночника и структур области плеча в единый патологический механизм.

Следующий вариант брахиалгии представлен невральными нарушениями, возникающими вследствие невоспалительного поражения периферического нерва при его компрессии или ишемии. Одним из предрасполагающих факторов является врожденная узость ложа с топографоанатомическими особенностями костных, мышечных или фиброзных образований, составляющих стенки этого ложа [7].

Общее количество больных, обследованных в данной группе, составило 29, среди которых у 5 диагностирована невропатия надлопаточного нерва, у 1 пациента — невропатия подмышечного нерва, 23 больных имели раздражение всего плечевого сплетения или отдельных пучков. Все больные жаловались преимущественно на жгучую, схватывающую, сжимающую, ноющую боль в надплечье и области плеча, что характеризовало ее как невропатическую. Болевой синдром по ВАШ соответствовал 6–7 баллам. Боль усиливалась при движении в плечевом суставе, что также снижало его функциональную активность (от умеренного ограничения — 65,5% — до значительного — 34,5%), вследствие чего больной не мог выполнять профессиональные обязанности или выполнял их с ограничением.

У больных с надлопаточной невропатией из-за слабости иннервируемых надостной и подостной мышц во всех случаях ограничивались активные движения в плечевом суставе на больной стороне, такие как сгибание, отведение и наружная ротация плеча. Объем пассивных движений соответствовал объему движений на здоровой стороне или был близким к нормальным физиологическим показателям движений, как и у всех больных в данной группе (табл. 3).

Боль воспроизводилась или становилась интенсивней при пальцевом давлении и перкуссии на уровне вырезки лопатки, т. е. обнаруживался положительный симптом

Таблица 3. Сравнительная характеристика объема движений (в градусах) в плечевом суставе у больных с невральным вариантом брахиалгии

Движения	Характер движений		физиологические величины
	активные	пассивные	
Отведение	149,1±29,59	177,8±2,8	180
Сгибание	159,3±25,8	178,7±1,4	180
Разгибание	41,5±2,3	43,7±1,01	45
Наружная ротация	88,9±2,2	87,3±8,2	90
Внутренняя ротация	88,9±2,2	88,3±5,6	90

Таблица 4. Частота и интенсивность болевого синдрома в исследуемых мышцах

Мышца	Частота, %	Болезненность при пальпации (3-я степень)
Дельтовидная	100	2,0 ±0,6
Трапецевидная	100	2,5±0,3
Большая грудная	98	1,7±0,6
Малая грудная	100	1,4±0,3
Передняя лестничная	64,7	1,7±0,4
Мышца, поднимающая лопатку	98	1,6±0,4
Надостная	88,2	1,9±0,6
Подостная	72,5	1,7±0,2

Тинеля у всех больных, указывающий на компримирование надлопаточного нерва в костно-связочном влагалище.

Мышечный синдром в области плеча оценивали согласно предложенной схеме [7, 8]. Индекс мышечного синдрома, представляющий собой сумму баллов субъективных и объективных признаков, составил в среднем 13,8±1,8 балла, что соответствовало средней степени тяжести мышечного синдрома, оказывавшего негативное влияние на болевой синдром в целом и снижение функциональной активности больных [2].

В отношении других компрессионно-невральных невропатий невоспалительного генеза обследовано 17 больных с переднелестничной нижнелопаточной плексопатией, клиническая картина которой складывается из мышечно-тонических, болевых, плексопатических и сосудистых нарушений в плечевом поясе и руке [6, 7]. По клинической картине были выделены следующие варианты этого синдрома: у 2 больных был диагностирован невропатический вариант с компримированием нижнего ствола плечевого сплетения, у 12 (41,3%) – смешанный вариант, у 5 (17,2%) больных в процесс была вовлечена проходящая в межлестничном промежутке подключичная артерия. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила 6–7 баллов, что ограничивало повседневную активность. Наблюдались боли ноющего, схватывающего, тянущего характера (по Мак-Гилловскому опроснику) с тенденцией к усилению в вечернее и ночное время, захватывающие область шеи, плеча с иррадиацией по медиальной поверхности предплечья и кисти в зоне иннервации C<sub>5</sub>–T<sub>1</sub> дерматомов. Продолжительность заболевания колебалась от 3 до 5 мес. При осмо-

тре выявлены легкое отклонение головы в больную сторону в 48,2% случаев, в 9 случаях – отечность надключичной ямки. Гипотрофия мышц тенара и гипотенара наблюдалась у одного больного с продолжительностью заболевания 5 мес. Обнаружена гипестезия в дерматомах, иннервируемых из пораженного ствола. При пальпации определялась болезненность в точке Эрба, а также выраженная болезненность (3-я степень) передней лестничной мышцы, что вызывало усиление брахиалгии на стороне поражения. Проба на спазм лестничных мышц была положительной у всех больных. Для выявления сосудистого компонента симптомокомплекса выполняли пробу Адсона – уменьшение

вплоть до исчезновения пульса и аускультативных тонов над лучевой артерией при глубоком вдохе, запрокидывании и повороте головы в больную сторону и отведении назад опущенной руки, приводящих к сужению ключично-реберного пространства, которое было выявлено в 5 случаях. Клиническую картину во всех случаях дополняли трофические расстройства различной интенсивности, такие как мраморность и сухость кожи по медиальной поверхности предплечья и кисти. Дополнительным диагностическим критерием явился положительный эффект новокаиновой инфильтрации данной мышцы с уменьшением специфического болевого паттерна.

У одного больного поражение плечевого сплетения было обусловлено сахарным диабетом, у другого – вирусом простого герпеса.

У 4 больных был диагностирован синдром малой грудной мышцы с плечевой плексопатией. Клинически синдром проявлялся болью, парестезией в области грудных мышц и лопатки, часто иррадиирующими в руку. Боль провоцировалась при специальной пробе, когда больной против сопротивления врача пытался произвести движение вперед рукой, согнутой в локтевом суставе.

Следующим вариантом брахиалгии с нарушением биомеханики плечевого сустава, на долю которого пришлось 7,7% от общего числа обследованных, явились рефлекторные нейродистрофические поражения структур, прилежащих к субакромиальной сумке [1, 4]. Средний возраст больных составил 45,4±6,8 года. Соотношение числа мужчин и женщин – 1:1. Болевой синдром характеризовался наличием острых, мозжащих, дергающих, колющих болей в об-

ласти плечевого сустава преимущественно в вечерние и ночные часы. По ВАШ средний балл составил  $7,0 \pm 0,9$ . Согласно аффективной шкале Мак-Гилловского опросника болевой синдром оказывал угнетающее, изматывающее действие, вызывая мучения у 87,5% больных. Средняя продолжительность заболевания —  $5,4 \pm 0,9$  мес. Прием анальгетиков, хондропротекторов, применение физиотерапевтических методов в подавляющем большинстве (75%) случаев приводило к незначительному улучшению. В 25% случаев болевой синдром возник на фоне предшествующей травмы плечевого сустава в виде ушиба, в 37,5% — после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения с гемипарезом на этой же стороне, и в 37,5% случаев отмечено сочетание непривычных нагрузок и переохлаждения.

Особый вклад в нарушение функции плечевого сустава и структуру болевого синдрома вносят миофасциальные нарушения. В нашем исследовании в группу с миофасциальным вариантом брахиалгии вошел 51 больной (средний возраст —  $28,1 \pm 5,91$  года). Болевой синдром по ВАШ достигал  $7,08 \pm 1,1$  балла. Наиболее выраженные боли отмечались пациентами в утренние и дневные часы. Провоцирующими факторами явились в 31,4% случаев переохлаждение, в 27,5% — непривычные интенсивные движения в плечевом суставе, в 27,5% — привычные, продолжительные нагрузки, в 13,6% случаев — легкие ушибы регионарных мышц.

Продолжительность болевого синдрома в среднем достигала  $4,3 \pm 0,6$  мес. Боль усиливалась при отведении, поднятии руки, что негативно сказывалось на повседневной двигательной активности. Патология капсульно-сухо-

жильного аппарата отсутствовала, так как объем пассивных движений приближался к физиологическим нормативам, а объем активных движений был значительно больше, чем соответствующие движения при поражении вращательной манжеты плеча.

Наиболее часто поражаемыми триггерными болевыми пунктами были указанные в табл. 4 мышцы.

Данные этой таблицы свидетельствуют о высокой частоте миофасциальных нарушений, причем, как правило, поражались сразу несколько мышц, что снижало возможность полноценно выполнять движения в плечевом суставе.

У 92,2% обследованных больных отмечали боли различной выраженности и ограничение в шейном отделе позвоночника, что отчасти было обусловлено влиянием иррадиирующей боли из триггерных точек пораженных мышц, при этом КСШП составлял  $7,1 \pm 0,6$  балла, что говорит о влиянии регионарного мышечного аппарата на ограничение подвижности шеи.

Таким образом, представленные в настоящей работе данные о патогенетических механизмах брахиалгии позволяют вместо эмпирического выбора методов лечения обеспечить терапевтический подход, основанный на принципах доказательной медицины. Знание анатомии и биомеханики области шеи и плечевого сустава, а также причин возникновения основных клинических симптомов при брахиалгии дает возможность достаточно точно определить топический диагноз и с максимальной эффективностью провести лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

- Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительности — к конкретным нозологическим формам. *Consilium medicum* 2004;6(2):15–20.
- Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001;386 с.
- Попелянский А.Я. Диагностика и лечение цервикальных вертебральных синдромов с учетом количественных показателей. Казань, 1979;26 с.
- Попелянский А.Я. Клиническая пропедевтика мануальной медицины. М.:Медпресс-информ, 2003;135 с.
- Табеева Г.Р. Брахиалгии. *Consilium medicum* 2001;3(5):200–4.
- Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. Казань, 1995;206 с.
- Хабиров Ф.А. Мануальная терапия компрессионно-невральных синдромов
- osteохондроза позвоночника, Казань, 1991;122 с.
- Miniaci A., Salonen D. Rotator cuff evaluation: imaging and diagnosis. *Orthop Clin North Am* 1997;28(1):43–58.
- Paul A., Lewis M., Saklatvala J. et al. Cervical spine magnetic resonance imaging in primary care consumers with shoulder pain: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1363–8.

# БОЛЬ В СПИНЕ: КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ПРАВИЛЬНОЙ ОЦЕНКИ И ОБОСНОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ

М.В. Чурюканов

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

*Наряду с оценкой актуальности проблемы боли в спине приведены принципы ее классификации и лечения. Представлены данные о механизмах развития, особенностях хронической боли в спине и обоснованных подходах к ее коррекции, в том числе с помощью методов медикаментозной терапии.*

**Ключевые слова:** боль в спине, хроническая боль, антидепрессанты.

**Контакты:** Максим Валерьевич Чурюканов [mchurukanov@gmail.com](mailto:mchurukanov@gmail.com)

## Back pain: key points of correct assessment and rational correction

M.V. Churukanov

I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow,  
Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*In addition to evaluating the relevance of the problem of back pain are the principles of its classification and treatment. The data on the mechanisms of development, especially chronic back pain and reasonable approaches to its correction, including the methods of drug therapy.*

**Key words:** back pain, chronic pain, antidepressant drugs.

**Contacts:** Maksim Valer'evich Churukanov [mchurukanov@gmail.com](mailto:mchurukanov@gmail.com)

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов, причиняет страдания миллионам людей во всем мире, снижает их качество жизни. Наиболее распространенным болевым синдромом в клинической практике является боль в спине. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в Германии, распространенность боли в спине составляет 37,1%. Около 9% опрошенных на момент исследования были инвалидизированы из-за боли, хотя бы раз на протяжении жизни боль в спине отмечали 85,5% опрошенных [14]. Результаты эпидемиологического исследования, включавшего опрос более 46 тыс. жителей разных стран Европы и Израиля, показали, что хронической болью в спине (без уточнения локализации) страдает 24%, болью в поясничной области — 18%, болью в шее — 8% населения [12].

По результатам изучения эпидемиологии болевых синдромов у взрослого населения Российской Федерации, распространенность хронической боли в спине и шее составляет 42,4–56,7% [5, 7]. Примерно у 18% пациентов встречается сочетание хронической боли в спине, в грудной клетке и головной боли [7]. По результатам выборочного опроса населения Новосибирска, распространенность болевых синдромов достигает 79%. В ходе опроса было определено, что большинство лиц, длительно страдающих болью, стараются лечить самостоятельно. Лишь 48,2% пациентов периодически консультируются у врачей разного профиля: невролога, ревматолога, нейрохирурга и др. При этом из 233 больных, обратившихся за консультацией в областную поликлинику, 66% нерационально используют анальгетики, у 60% пациентов проведены необоснованные, часто дорогостоящие диагностические исследования, 70% обратившихся получали от врачей неверное объяснение происхождения боли [6].

Боль занимает первое место в структуре обращаемости за медицинской помощью. По данным исследования, проведенного в городских поликлиниках Москвы, из 1300 пациентов, первично обратившихся за амбулаторной по-

мощью, у 24,9% основной причиной обращения была боль в пояснично-крестцовой области. На протяжении предшествующего обращению года боль в поясничной области беспокоила 52,9% опрошенных, а за предшествующий месяц она отмечалась у 38,5% [10].

Трудности в лечении данной категории больных в значительной степени связаны с недостаточным пониманием механизмов развития боли, отсутствием возможности индивидуализированной и дифференцированной терапии в существующих условиях организации противоболевой помощи в Российской Федерации. В связи с этим первым шагом на пути решения данной проблемы должно быть изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития болевого синдрома [11].

Установление причин боли в спине основывается на тщательном анализе жалоб пациента, данных анамнеза, результатов применения невроортопедических и дополнительных методов обследования. Для выбора правильной тактики ведения пациента необходимо определить патогенетическую разновидность (ноцицептивная, невропатическая, психогенная), длительность (острая — до 12 нед или хроническая — более 12 нед) и источник боли, оценить вклад психологического состояния пациента в развитие болевого синдрома. Правильное выявление источника и патогенетических механизмов боли в спине позволяет обоснованно назначить лечение и добиться результатов с минимальным риском возникновения нежелательных эффектов лекарственных средств и хронизации болевого синдрома.

## Виды болей в спине

**Выделяют неспецифические, скелетно-мышечные болевые синдромы** (до 90% больных с болями в спине), **боли, обусловленные поражением корешка спинного мозга** (радикулопатия — 6%) и **специфические боли** в результате инфекционного, опухолевого или иного поражения структур позвоночника или заболеваний внутренних органов (4%).

Основными причинами неспецифической, скелетно-мышечной боли являются мышечно-тонический, миофасциальный болевой синдромы, патология суставов и связочного аппарата позвоночника. Пусковым механизмом развития мышечно-тонического синдрома считается длительное статическое напряжение мышцы небольшой интенсивности вследствие действия различных факторов — холода, рефлекторного сокращения при патологии структур позвоночника. При диагностике мышечно-тонического болевого синдрома основное внимание уделяют выявлению связи боли с движениями в позвоночнике и болезненных напряженных мышц. Миофасциальный болевой синдром характеризуется наличием в мышце триггерных точек — участков уплотнения мышцы, при пальпации которых возникает боль в удаленной от места давления, но строго определенной зоне. При миофасциальном болевом синдроме не выявляется неврологический дефицит, но возможны парестезии и ощущение онемения в зоне иррадиации боли.

Классическая картина компрессионной радикулопатии, обусловленной поражением нервного корешка, характеризуется стреляющей, прокальвающей, режущей болью, наличием парестезий и сопровождается неврологическим дефицитом в виде снижения чувствительности, рефлексов и силы мышц.

Основная задача в диагностике боли в спине — исключение признаков серьезной патологии («красных флажков»). Необходимо тщательное обследование больного, если отмечаются отсутствие связи боли с движениями, сохранение боли в ночное время, наличие в анамнезе онкологического заболевания, ВИЧ-инфекции, беспричинной потери массы тела, лихорадки, ночного гипергидроза и др. При выявлении признаков специфической боли в спине требуются дополнительное обследование пациента, привлечение для консультации соответствующих специалистов.

*По механизмам развития боль в спине может быть представлена тремя основными компонентами — ноцицептивным, невропатическим и психогенным.* Ноцицептивная боль связана с активацией болевых рецепторов — ноцицепторов. Одним из наиболее часто встречающихся состояний, связанных с возникновением ноцицептивной боли, является спондилоартропатический болевой синдром. Боль как прямое следствие заболевания или повреждения соматосенсорной системы называется невропатической [16]. Невропатическая боль в спине обычно связана с поражением корешков при формировании грыжи межпозвоночного диска, а также может возникать при стенозе позвоночного канала, спондилолистезе, компрессии корешков спинномозговых нервов остеофитами и гипертрофированными фасеточными суставами. Как правило, такие боли иррадируют в конечности и сопровождаются другими симптомами поражения нервных корешков. Психогенный компонент боли в спине ассоциируется с личностными особенностями пациентов, повышенным уровнем тревожности, признаками депрессии, неадекватным представлением о происхождении боли и может сопровождаться рядом психических нарушений.

*Отдельно рассматривают острую и хроническую боль в спине.* Острая боль непосредственно связана с вызвавшим ее повреждением и, как правило, является симптомом, регрессируя при устранении вызвавшего ее повреждения. Хроническая боль сохраняется после устранения причины ее возникновения, приобретая статус самостоятельной болезни. Появление хронической боли отражает нарушение в системе регуляции болевой чувствительности. Если острая боль

справедливо рассматривается как симптом, то хроническая боль может приобретать черты болезни («боль как болезнь»), которая проявляется не только болью, но и вегетативными, эмоциональными и другими психическими нарушениями, формированием неадаптивного болевого поведения [13].

### Особенности хронической боли в спине

Несмотря на определенную роль в возникновении боли в спине периферических источников болевой импульсации, имеется гораздо больше данных, указывающих на то, что боль в спине прямо не связана со структурными изменениями позвоночника. По данным отдельных авторов, точное выявление периферического источника хронической боли пояснично-крестцовой локализации возможно не более чем у 15% пациентов. Интенсивность боли различна у пациентов со сходными скелетно-мышечными нарушениями. Многие исследователи в настоящее время сходятся во мнении, что боль в поясничной области невозможно хорошо объяснить ни генетическими, ни средовыми факторами. Некоторые формы хронической боли в пояснично-крестцовой области могут быть патогенетически близким состоянием к так называемым дисфункциональным болевым синдромам — фибромиалгии, синдрому раздраженной кишки, интерстициальному циститу и др. В ряде случаев, кроме известных патофизиологических составляющих боли (невропатической, ноцицептивной и психогенной), при хронической боли можно выделить *неврогенный дисфункциональный механизм*, отражающий ведущую роль центральных механизмов в развитии клинических симптомов даже при наличии ноцицептивного или периферического невропатического компонента [8].

Накоплены данные о механизмах, отличающих острую боль в спине от хронической, в частности о роли центральной сенситизации. Так, использование методов алгометрии показало сниженный болевой порог у этой категории пациентов. Широко распространенная гипералгезия в области и по периферии боли была выявлена при электрической, тепловой, химической стимуляции, давлении. В ряде исследований с применением функциональной МРТ продемонстрированы особенности болевого процессинга у пациентов с хронической болью в спине. Нанесение болевого раздражения вызывало повышенную активацию структур ЦНС по сравнению со здоровыми добровольцами. При магнитоэнцефалографии обнаружена усиленная корковая активация, коррелирующая с длительностью болевого синдрома [15].

Клиническая структура хронического болевого синдрома, как правило, гетерогенна и часто представляет собой сочетание ноцицептивной, невропатической боли и боли психологической природы, поэтому понимание патогенеза боли и способность правильно определять клиническую структуру хронической боли во многом влияют на эффективность терапии. Лечебные мероприятия при хроническом болевом синдроме должны иметь не симптоматическую, а этиопатогенетическую направленность [3].

### Принципы терапии боли в спине

Терапия неспецифической боли в спине должна быть нацелена в первую очередь на регресс болевой симптоматики, способствующий восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли. В остром периоде необходимо ограничить физические нагрузки, избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в сидячем или лежащем положении. При неспецифической боли в спине

нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не только не опасна, но полезна, так как ранняя двигательная активность способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению [4].

Острая болевая симптоматика у пациентов с неспецифической болью в спине, как правило, купируется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Их анальгетические и противовоспалительные свойства обусловлены ослаблением синтеза простагландинов вследствие ингибирования активности циклооксигеназы (ЦОГ1 и ЦОГ2) как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Среди неселективных НПВП используются диклофенак натрия, ацеклофенак, кеторол (Кеторолак®), кетопрофен, лорноксикам, ибупрофен, блокирующие обе изоформы ЦОГ. Из селективных ингибиторов ЦОГ2 назначают целекоксиб, мелоксикам. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике (в том числе относительно новые препараты ацеклофенак, декскетопрофен и лорноксикам), апробированы при боли в спине и дали хороший обезболивающий эффект [4].

В клинических рекомендациях по применению НПВП, подготовленных экспертами Ассоциации ревматологов России, Научного общества гастроэнтерологов России и Российского межрегионального общества по изучению боли, определены следующие критерии назначения НПВС [2, 7] (уровни доказательности: А – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований или данные одного рандомизированного контролируемого клинического испытания; В – данные контролируемого нерандомизированного испытания или испытаний с высоким уровнем дизайна, например когортных исследований):

- эффективность всех НПВП в рекомендуемых терапевтических дозах одинакова (нет четких доказательств обратного) (А);
- серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наиболее редко возникают при использовании селективных НПВП (А). Среди неселективных НПВП высокая безопасность доказана для ацеклофенака, диклофенака и ибупрофена (А);
- комбинация НПВП и ингибиторов протонной помпы существенно снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ (А);
- напроксен, ибупрофен и селективные НПВП более безопасны в отношении риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (В);
- напроксен и целекоксиб более безопасны в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (В), тем не менее их применение у больных, подверженных высокому риску развития последних, возможно только на фоне антиагрегантной терапии;
- ибупрофен более безопасен, чем многие другие НПВП, в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, однако он существенно снижает антиагрегантную эффективность аспирина и не должен назначаться одновременно с ним (В);
- напроксен более опасен в плане развития осложнений со стороны ЖКТ, чем многие другие неселективные НПВП, поэтому соотношение сердечно-сосудистого/ЖКТ-риска для этого препарата в целом неблагоприятно. Наиболее благоприятно это соотношение для целекоксиба (В);
- применение низких доз аспирина существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема любых НПВП (за исключением ибупрофена).

С учетом роли мышечного спазма при болях в спине оправдано назначение миорелаксантов в комбинации с НПВП. Снижение мышечного напряжения может быть достигнуто при помощи центральных миорелаксантов (бензодиазепины, баклофен, толперизона гидрохлорид, тизанидин) или в результате локального введения в мышцу ботулотоксина типа А.

Баклофен является агонистом ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов и вследствие угнетения на спинальном уровне вставочных нейронов оказывает выраженное антиспастическое и анальгетическое действие. Толперизона гидрохлорид применяется как миорелаксант центрального действия. Благодаря мембраностабилизирующему эффекту и подавлению секреции глутаминовой кислоты из центральных терминалей первичных афферентных волокон препарат снижает частоту потенциалов действия в сенситизированных ноцицепторах и тормозит повышенную полисинаптическую рефлекторную активность в спинном мозге. Миорелаксирующее и обезболивающее действие тизанидина (Сирдалуд®) обусловлено подавлением выброса возбуждающих аминокислот в нейронах спинного мозга вследствие активации тизанидином пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов [3]. В клинических исследованиях был доказан обезболивающий и миорелаксирующий эффект этого препарата в отношении острого болезненного мышечного спазма уже в течение первых 3 сут после начала лечения [7]. Проведенные исследования показывают, что применение тизанидина потенцирует эффект НПВП. Кроме того, прием тизанидина (Сирдалуд®) оказывает гастропротективный эффект, который связывают с его адренергической активностью и спазмолитическим действием. Тизанидин уменьшает базальную и индуцированную секрецию кислоты в желудке, устраняет дисбаланс гликопротеидов в слизистой оболочке желудка и в желудочном секрете. Гастропротективная активность тизанидина доказана и в клинических исследованиях. У пациентов, получавших комбинацию ибупрофена и тизанидина, частота побочных эффектов со стороны ЖКТ, включая кровотечения, была достоверно ( $p=0,002$ ) ниже, чем у пациентов, леченных комбинацией ибупрофена и плацебо. Аналогичные результаты получены и при сравнении комбинации диклофенака и тизанидина с комбинацией диклофенака и плацебо в многоцентровом (12 центров) проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в 6 странах Азиатско-Тихоокеанского региона и включавшем 405 участников. Гастропатия зарегистрирована у 12% пациентов, получавших комбинацию диклофенака и тизанидина, против 32% пациентов, принимавших диклофенак в сочетании с плацебо.

Кроме того, Сирдалуд® обладает седативным эффектом, который можно использовать в терапевтических целях, назначая препарат на ночь для нормализации сна и эмоционального фона у ряда пациентов [1].

Понимание механизмов, лежащих в основе возникновения хронической боли в спине, ее коморбидность с рядом эмоциональных и психологических нарушений позволяют обоснованно подойти к назначению медикаментозной терапии. К препаратам, влияющим на нисходящие антиноцицептивные механизмы и центральную сенситизацию, относится ряд антидепрессантов. В терапии болевых синдромов используют средства, механизм



действия которых связан с блокадой обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина и норадреналина) в ЦНС. Наибольший эффект отмечен у amitриптилина, анальгетические свойства также описаны у дулоксетина, имипрамина, доксемина, тразодона, мапротилина и пароксетина [3].

Помимо медикаментозной коррекции, необходимы объяснение пациенту значения физических упражнений и гимнастики в терапии и профилактике боли в спине, формирование индивидуальной программы физической реабилитации для восстановления и правильной работы связочно-связочного аппарата позвоночника.

В заключение следует отметить, что «золотым стандартом» для пациентов с хронической болью в настоящее время считается комплексный реабилитационный подход, реализуемый специалистами разных дисциплин, который рекомендован Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP) для многих пациентов [9].

В большинстве развитых стран мира на протяжении многих лет действует специализированная служба оказания помощи пациентам с хронической болью. В исследованиях доказаны актуальность и социальная значимость создания, развития и совершенствования подобной службы [9].

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Данилов А.Б. Применение тизанидина (Сирдалуда) в лечении боли и спазма. РМЖ 2012; 31.
2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;168 с.
3. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. РМЖ 2007;15(10):827.
4. Кукушкин М.Л. Диагностические и терапевтические подходы при боли в спине. Леч врач 2013;5:11–13.
5. Павленко С.С., Денисов В.Н., Фомин Г.И. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами. Новосибирск: ГП «Новосибирский полиграфкомбинат», 2002;221 с.
6. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007;172 с.
7. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;356 с.
8. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Патобиологические и терапевтические аспекты хронических болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. Боль 2011;2(31):76.
9. Чурюканов М.В. Международный опыт в организации противоболевой помощи: системный подход, доказанная эффективность. Неврол нейропсихиатр психосом 2010;4:52–6.
10. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I. Науч-практич ревматол 2006;2:12–20.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн РАМН 2012;9:54–8.
12. 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;10:287–333.
13. Loeser J.D. Pain as a disease. Handb Clin Neurol 2006;81:11P20.
14. Schmidt C., Raspe H., Pfingsten H. et al. Back pain in the german adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. Spine 2007;32(18):2005–11.
15. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep 2011;13:513–20.
16. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70(18):1630–5.

# ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ

Е.В. Подчуфарова

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

*В статье проанализированы и обсуждены особенности клинической симптоматики у пациентки с хронической болью в спине. Представлены подробные данные о клиническом обследовании и лечении.*

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, болевое поведение.

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

**Emotional and behavioural disorders in patient with chronic back pain**

*E. V. Podchufarova*

*Department of nervous diseases, I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow*

*The article analyzed and discussed the peculiarities of clinical symptoms in patient with chronic back pain. Detailed data on the clinical examination and treatment are presented.*

**Key words:** chronic pain syndrome, pain behavior.

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

Признаки невропатической боли выявляются у 37–54,7% пациентов с хронической болью в спине [11, 14]. По данным Российского эпидемиологического исследования, невропатический компонент у больных с болью в пояснице был обнаружен у 34,74% опрошенных, в шее – у 11,90%, в грудном отделе – у 3,94% [5]. Высокая частота характеристик боли, типичных для невропатического болевого синдрома, у пациентов со скелетно-мышечными болями в спине может быть обусловлена наличием у них клинических признаков сенситизации, например гипералгезии (усиление ощущения боли при нанесении укола тупой иглой в зоне локализации боли и на участке кожи вне зоны боли), аллодинии – болевого ощущения, возникающего при нанесении стимула неболевой модальности, и отраженной боли. Кроме того, по данным R. Freynhagen и соавт. [12], возможно, определенная часть пациентов с хронической болью в спине с иррадиацией в ногу даже в отсутствие клинических признаков поражения корешков может страдать невропатическим болевым синдромом на фоне субклинического поражения. Наконец, при оценке характеристик болевого синдрома необходимо учитывать и психологические особенности пациентов, когда разные характеристики боли (в том числе формально соответствующие невропатическому болевому синдрому), а также наличие распространенной болезненности при пальпации паравертебральной области могут быть проявлениями болевого поведения и отражать психогенные механизмы возникновения боли. В свою очередь у пациентов с психогенными болевыми синдромами, как правило, выявляются негрубые скелетно-мышечные нарушения, которыми невозможно объяснить степень выраженности болевых ощущений и психологического дистресса. При этом они могут служить как «субстратом» формирования психогенной боли и болевого поведения, так и следствием детренированности мышц, нагрузка на которые приводит к усилению болевых ощущений [1].

Причина высокой частоты психических заболеваний у пациентов с хроническими болевыми синдромами остается неясной. Коморбидными хроническим болевым синдромам заболеваниями являются все формы аффек-

тивных расстройств; расстройства, связанные с употреблением алкоголя и лекарственных препаратов; соматоформные расстройства (нарушения соматизации, конверсионное, болевое, ипохондрическое расстройства); тревожные расстройства, реже – психотические расстройства [2, 8, 9, 19]. Большинство исследователей отмечают, что основные эмоциональные нарушения, связанные с болью в спине, – это тревога, повышенная фиксация на соматических переживаниях, страх, раздражительность и депрессия. За исключением депрессии, данные эмоциональные изменения очень редко достигают уровня специфического психического заболевания и скорее представляют собой эмоциональную реакцию на боль и неэффективное лечение. У отдельных больных такие нарушения могут быть тяжелыми и пролонгированными и плохо поддаваться лечению. Болевые ощущения и инвалидизация могут усиливаться и «закрепляться» эмоциональными расстройствами, и, таким образом, последние становятся основной неотъемлемой частью проблемы хронической боли [13].

При хронических болях в спине часто отмечается так называемое неадаптивное болевое поведение, характеризующееся чрезмерной зависимостью от приема анальгетиков, малоподвижным образом жизни (в частности, проведением большей части времени в постели), ограничением социальных контактов [20]. Несмотря на то что болевое поведение не является самостоятельной нозологической формой, а служит скорее клиническим эквивалентом психологического дистресса, представляется крайне важным распознавать его симптомы на этапе клинического обследования пациента с болями в спине. Болевое поведение не исключает наличие органического заболевания, являющегося причиной болевого синдрома, в то же время оно может играть значимую роль в развитии инвалидизации у пациентов с хроническими болевыми синдромами [16]. В качестве иллюстрации изложенных выше положений приводим описание клинического случая.

*Больная Л., 52 лет, предъявляет жалобы на боль «во всей спине», более сильную в поясничной области, обеих ног, ощущение, что ноги отнимаются, невозможность из-*

за боли лежать на спине и животе, длительно (более 30 мин) пребывать в положении сидя и стоя, без отдыха перемещаться на расстояние более 50 м. Боль в поясничной области описывает как схватывающую, выкручивающую, ноющую, пронизывающую, в ногах — как стреляющую, жгущую и выкручивающую. Степень выраженности боли характеризуется как умеренную и высокую. В шейном и грудном отделах позвоночника испытывает менее сильные, но практически постоянные боли ноющего характера. Считает, что положения, полностью облегчающего боль, не существует. Может лежать в положении на боку на ортопедическом матрасе. При возникновении боли при ходьбе вынуждена останавливаться, нередко возникает ощущение, что «заклинивает ногу» и «она немеет и не идет», может стоять до 10 мин, пока отказавшая из-за боли нога не заработает. Иногда из-за «прострела» в спине не может пошевелиться. Вынуждена принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетический эффект которых оценивает как незначительный. В течение 3 лет страдает язвенной болезнью желудка с частыми обострениями на фоне избыточного приема НПВП. Из-за боли в спине значительно ограничена повседневная активность: больная может недолго (от 30 до 60 мин в день) заниматься приготовлением пищи, в «хорошие» периоды посещает с мужем супермаркет, куда ее привозят на машине. Уборкой в доме занимаются дочери.

Больную также беспокоят нарушения сна. Трудности при засыпании обычно не испытывает, однако просыпается через 2–3 ч после засыпания и затем не может уснуть в течение нескольких часов. Может снова уснуть в 7.00–8.00, однако это не всегда удается, так как другие члены семьи в это время собираются на работу. Наибольшую «разбитость» и усталость больная ощущает к вечеру, «буквально валится с ног».

Больная также жалуется на головную боль затылочной или лобно-теменно-затылочной локализации, двустороннюю, сжимающего характера, возникающую в любое время суток, сопровождающуюся фонофобией, длительностью от нескольких часов до суток. Интенсивность боли описывает как соответствующую 8–10 баллам по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Приступы головной боли отмечаются с частотой до 3–4 раз в неделю. Для уменьшения головной боли принимает до 8–10 таблеток анальгина в сутки. Считает, что препарат помогает только в такой дозе. Из-за головной боли не может находиться в положении лежа, предпочитает положение полусидя.

В течение 6 мес не работает, уволена по сокращению, как считает, из-за длительного пребывания на больничном листе в течение последнего года работы. Считает себя нетрудоспособной.

Из анамнеза известно, что пациентка родилась в срок, не отставала в развитии от сверстников. Всегда была активной и общительной. В школе училась на «хорошо» и «отлично», проблем со здоровьем не отмечала. После школы успешно окончила институт, получив юридическое образование. Впервые боли в пояснице стала замечать во время работы в студенческом строительном отряде, в котором тем не менее работала с удовольствием на протяжении нескольких лет, принимала участие в конкурсах самодеятельности. Боль в спине проходила самостоятельно без какого-либо лечения. В 25 лет вышла замуж, считает брак удачным, при попытке более подробного уточнения обстоятельств семейной жизни ограничилась фразой: «В какой семье нет стрес-

сов, в целом все хорошо». В настоящее время живет с мужем и двумя дочерьми 15 и 25 лет. Примерно с 30-летнего возраста стала отмечать эпизодические головные боли умеренной интенсивности, которые чаще возникали на фоне утомления и купировались приемом 1 таблетки анальгина. Указывает на увеличение частоты приступов и необходимость повышения дозы анальгетиков в последние 5 лет. Около 10 лет назад отметила возникновение постоянной боли в пояснице и одновременно боль в левой ноге. С этого времени боль в спине «ни на минуту не покидает», а в последние 5 лет появилась иррадиация боли и в правую ногу. Зону точного распространения боли указать затрудняется, сообщает, что «болит вся нога». В последние 2 года пациентка трижды экстренно госпитализировалась из-за боли: 2 года назад с подозрением на менингит из-за головной боли (была осмотрена в приемном отделении инфекционной больницы и отпущена домой из-за отсутствия необходимости в госпитализации) и дважды за последний год из-за «невывысимой» боли в спине и ногах.

Больная неоднократно проходила лечение амбулаторно и стационарно по поводу боли в спине с диагнозами «остеохондроз, спондилез шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника», «грыжи межпозвоночных дисков», «синдром вертебрально-базиллярной недостаточности», «дискогенная радикулопатия L<sub>v</sub> слева». По данным неоднократно проведенной МРТ позвоночника выявляются дистрофические изменения в шейном, грудном и поясничном отделах в виде снижения высоты и дегидратации дисков, циркулярных протрузий от 0,2 до 0,4 см, задней центральной грыжи диска C<sub>v</sub>–C<sub>vii</sub> до 4 мм без признаков компрессии спинного мозга, задних центральных грыж дисков L<sub>iv</sub>–L<sub>v</sub> и L<sub>v</sub>–S<sub>i</sub> до 0,5 и 0,6 см соответственно. МРТ головного мозга без патологии. Несколько раз консультирована нейрохирургами, которые неоднократно предлагали оперативное вмешательство в виде дискэктомии на уровне L<sub>v</sub>–S<sub>i</sub>. От оперативного лечения воздерживается, объясняя это словами одного из консультировавших ее хирургов, что если «удалить грыжу на одном уровне, могут появиться грыжи на другом».

В последние 2 года по совету лечащего врача по месту жительства пробовала посещать занятия лечебной физкультурой, однако, занимаясь в группе, значительных успехов не достигла, а инструктор по лечебной физкультуре, со слов пациентки, сообщила ей, что «не стоит больше ходить на занятия, а то, боюсь, у Вас совсем отнимутся ноги». Пациентка прекратила не только занятия лечебной физкультурой в группе, но и самостоятельные упражнения дома. Окружающие относятся «сопереживательно» к состоянию ее здоровья, стараются оградить от физической нагрузки. Муж нередко делает массаж спины, от которого, по словам пациентки, «лучше не становится», она нередко высказывается раздражительно, что «это напрасно потраченные усилия». Отрицает наличие у себя сниженного фона настроения, скорее беспокоят раздражительность, тревога, связанная с тем, что «время идет, а боль не проходит».

В течение 6 мес принимала по назначению невролога амитриптилин в дозе 25 мг/сут для лечения нарушений сна. Отметила, что бессонница и раздражительность значительно уменьшились, однако боль не регрессировала. Отказалась от приема препарата, так как «появилась сыпь на лице», «надоела сухость во рту», «испортилось зрение» (по заключению офтальмолога страдает гиперметропией легкой степени). После отмены препарата усилились наруше-

ния сна, появилась боль в животе и в области малого таза, которая беспокоит пациентку на протяжении 4 мес. Боль длится от нескольких минут до нескольких часов, иногда может продолжаться в течение всего дня, однако редко нарушает ночной сон. Пациентка испытывает метеоризм вследствие аэрофагии. Все перечисленные состояния соотносит с действием amitриптилина. В беседе активно подчеркивает несогласие с мнением наблюдающего ее врача, что частично «болезнь у нее в голове», сообщает, что «не думает о боли», у нее «нет депрессии», она хочет выздороветь и вернуться к работе. При этом, показывая заключение нейрохирурга, интересуется, «достаточно ли написанного для получения группы инвалидности».

При осмотре: пациентка астенического телосложения, в неврологическом статусе, кроме снижения правого ахиллова рефлекса, отсутствие четкой очаговой патологической симптоматики. При исследовании чувствительности предъявляет правостороннюю гемигипалгезию с усилением по наружному краю правой стопы. Сообщает, что из-за боли не может наклониться вперед, в сторону и назад, старается «держат спину прямой», поэтому объективно оценить амплитуду движений в позвоночнике невозможно. Можно отметить некоторую асимметрию при пальпации мышцы, выпрямляющей позвоночник на поясничном уровне, в виде большего ее напряжения справа и наличие негрубого S-образного сколиоза с дугой выпуклостью влево в поясничном и выпуклостью вправо в грудном отделах позвоночника. Отмечаются выраженные симптомы болевого поведения — полная невозможности лежать на спине, растирание и поддержка рукой поясничной области, а также скованность, замедленность, избыточная осторожность движений. При обследовании лежа на боку («на спине лежать невозможно») сгибание прямой ноги в тазобедренном суставе не превышает 20°. В положении сидя в ответ на слова «обследуем голеностопный сустав» поднимает прямую ногу более чем на 90°. При проведении имитационных тестов, которые направлены на создание у пациентки впечатления о совершаемом воздействии на поясничной отдел позвоночника при его отсутствии в действительности, давление на область макушки находящейся в вертикальном положении пациентки вызывает боль в пояснице. При легкой пальпации в поясничной области выявляется распространенная поверхностная болезненность. Наблюдается болезненность при пальпации силой <4 кг и в других областях спины и конечностях.

На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника выявляются его дистрофические изменения (остеохондроз) в виде снижения межпозвоночных промежутков, субхондрального остеосклероза. На функциональных рентгенограммах данных, указывающих на нестабильность, нет.

При обследовании пациентки с применением специальных шкал для оценки болевого синдрома обнаружено, что интенсивность боли в спине по ВАШ составила 7,5 балла, степень инвалидизации, согласно опроснику Освестри, — 60%. Оценка болевого синдрома по данным опросника для диагностики невропатической боли DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire) — 4 балла, так как пациентка отметила наличие ощущения жжения, «как от ударов током», покалывания и онемения в поясничной области и ногах в течение предшествующих осмотру суток. При оценке по шкале депрессии Гамильтона результат — 17 баллов, что соответствует большому депрессивному эпизоду.

Для уточнения личностных особенностей больной, в том числе искренности в оценке своего психологического со-

стояния (что важно для исключения симуляции), было проведено исследование личности с помощью стандартизованного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ). Выявлена нормальная естественная защитная реакция на процедуру тестирования, достоверность исследования при этом сохраняется. Настроение резко снижено до уровня депрессивного, уровень тревоги повышен. Определяются низкая стрессоустойчивость, соматизация тревоги, ипохондричность, страх. Обращают на себя внимание патологическая фиксация внимания на состоянии здоровья, выраженная мнительность, уверенность в наличии тяжелого соматического заболевания, тенденция объяснять свою изолированность и трудности социальных контактов соматическим нездоровьем. Беспокойство о собственном здоровье сопровождается неприятными, часто необычными сенестопатическими ощущениями в различных частях тела. Отмечаются инертный стиль мышления, упор на латентные признаки, нестандартный подход к решению проблем, недостаточное осознание существующих проблем.

При обследовании с помощью Контрольного списка симптомов 90 (Symptom Check List 90, или SCL-90) также выявлен высокий уровень соматизации, депрессии и психологического дистресса. Этот опросник разработан для оценки психологических характеристик у пациентов с психосоматическими расстройствами, в том числе у больных с хроническими болевыми синдромами (L. Derogatis, 1983—1990). Тест включает 9 шкал: соматизации, обсессивности-компульсивности, интерперсональной чувствительности, депрессии, тревоги, враждебности, навязчивых страхов, параноидного мышления, психотицизма и дополнительной шкалы депрессии. Каждое из представленных утверждений оценивается больным в соответствии с его состоянием на протяжении последней недели по 5-балльной системе. Шкала позволяет также вычислить коэффициент психологического дистресса.

В ходе оценки уровня кинезиофобии (страх движения) отмечен относительно высокий ее уровень — 49 (из максимальных 64) по шкале кинезиофобии университета г. Тампа.

Исследование стратегий преодоления боли с помощью опросника стратегий преодоления хронической боли показало, что пациентка часто использует неадаптивные, так называемые болезнь-ориентированные стратегии: защиту болезненной области, ограничение двигательной активности — в 70% случаев, часто в повседневной жизни обращается за помощью к окружающим — в 75% случаев, реже игнорирует боль (38%), применяет релаксационные методики (22%) и выполняет упражнения — всего в 3% случаев.

Таким образом, у пациентки с хроническим болевым синдромом степень инвалидизации определяют не столько вертеброгенные нарушения в виде негрубого мышечно-тонического синдрома мышцы, выпрямляющей позвоночник, сколиоза в поясничном и нижнегрудном отделах позвоночника или неврологические расстройства в виде остаточных явлений дискогенной радикулопатии S<sub>1</sub> корешка справа (снижение ахиллова рефлекса, легкая гипалгезия в дерматоме S<sub>1</sub> справа на стопе), сколько выраженность болевого поведения и наличие сопутствующих эмоциональных и личностных нарушений в виде тревожно-депрессивного синдрома, соматизации, демонстративности и ипохондричности.

Несмотря на наличие невропатических характеристик болевого синдрома, монотерапия антиконвульсантами с учетом выраженности аффективных расстройств

и болевого поведения в этом случае не представлялась перспективной.

Проводимая в течение нескольких месяцев терапия с участием психиатра, включавшая прием антидепрессантов (леривон 30 мг/сут), антиконвульсантов (лирика 300 мг/сут), нейрелептиков (сонапакс 25 мг/сут), когнитивно-поведенческую психотерапию и лечебную физкультуру, позволила снизить интенсивность боли, уменьшить ее яркую демонстративную окраску, значительно увеличить физическую активность. С пациенткой проводились беседы, направленные на коррекцию ее представлений о развитии заболевания. Разъяснялась «теория воротного контроля боли» и возможность медикаментозно и немедикаментозно «закрывать ворота», т. е. блокировать передачу болевых ощущений. Поведенческая психотерапия включала несколько аспектов: постепенную физическую активизацию пациентки, уменьшение внешнего положительного подкрепления ее болевого поведения, снижение зависимости от анальгетической терапии, обучение пациентки навыкам самоконтроля.

Постепенная активизация пациентки начиналась с разъяснения, что небольшая физическая активность не вредна, а полезна. Для этого был заведен дневник повседневной активности и проведен анализ ежедневной нормальной активности, длительность которой составила около 3 ч. Была дана рекомендация проводить активно как минимум по 20 мин из каждого часа. Постепенно продолжительность двигательной активности увеличивалась. Активизация сочеталась с занятиями лечебной физкультурой при постепенно нарастающих нагрузках.

Была скорректирована реакция близких (мужа) пациентки таким образом, чтобы вознаграждалось адаптивное и не поощрялось неадаптивное болевое поведение. Наибольшие трудности составил переход от приема анальгетика «по необходимости» (по мере увеличения интенсивности головной боли) на его прием через строго определенные промежутки времени. Постепенно по мере уменьшения поведенческой зависимости от анальгетика удалось снизить его суточную дозу и частоту эпизодов головной боли.

Пациентка была обучена поведенческим навыкам, помогающим преодолевать боль: положительному подкреплению адаптивного поведения, релаксации и отвлечению внимания. Через 6 мес она могла поддерживать нормальный уровень повседневной активности в течение 6–8 ч в сутки, чередуя нагрузки с короткими периодами отдыха. Интенсивность боли в спине снизилась до 4 баллов по ВАШ, частота головной боли не превышала 1–2 раз в неделю, при этом ее интенсивность также уменьшилась. Пациентка продолжала ограничивать длительное пребывание в положении сидя, в течение дня несколько раз самостоятельно выполняла комплекс упражнений для укрепления мышц спины.

О наличии в клинической картине маскированной депрессии, несмотря на активное отрицание самой пациенткой связи боли и эмоциональных расстройств, свидетельствуют нарушения сна, психические и соматические симптомы тревоги, ощущение боли и тяжести не только в поясничной области, но и в конечностях, голове, ощущение утраты энергии и упадка сил. При скрытой (маскированной) депрессии пациенты могут не осознавать наличие у них депрессивного расстройства и часто убеждены, что боль — это проявление труднодиагностируемо-

го заболевания, настаивая на многочисленных обследованиях в медицинских учреждениях непсихиатрического профиля, как это наблюдалось в нашем случае [2, 4]. При активном расспросе удается выявить патологический аффект в виде преобладания уныния, тревоги, безразличия, отгороженности от окружающего и чрезмерной фиксации внимания на своих телесных ощущениях. Проспективные исследования больных с хроническими скелетно-мышечными болями показали, что хроническая боль может вызвать депрессию [7, 8, 21] и, наоборот, депрессия может приводить к хронической боли [17], также возможно и их взаимоусиливающее влияние [18].

Из сопутствующих состояний можно отметить головную боль, по формальным характеристикам напоминающую головную боль напряжения. Однако необычно высокая ее интенсивность, отсутствие типичных облегчающих головную боль напряжения факторов (боль не уменьшается после отдыха, что характерно для головной боли напряжения, а, наоборот, усиливается в положении лежа) заставляют проводить дифференциальный диагноз между другими видами головной боли, в частности цервикогенной, медикаментозно-зависимой головной болью и психалгией. В отличие от цервикогенной головной боли, которая может также характеризоваться высокой интенсивностью и провоцироваться определенными положениями головы и шеи, головная боль у пациентки практически всегда двусторонняя, а движения в шейном отделе позвоночника не могут ни спровоцировать ее, ни уменьшить. Нельзя исключить наличие у пациентки и медикаментозно-индуцированной головной боли или трансформации в нее эпизодической головной боли напряжения. Проблема лекарственной головной боли весьма актуальна, так как предполагается, что примерно 5–10% всех случаев головной боли связаны с избыточным употреблением анальгетиков, триптанов, препаратов эрготамина. Примерно в 27% случаев этот вид головной боли проявляется у пациентов с головной болью напряжения [6]. Анамнез нашей пациентки указывает на то, что на протяжении нескольких лет она часто и регулярно принимала анальгетики, как НПВП по поводу боли в спине, на фоне которых развилось язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, так и метамизол натрия (анальгин) по поводу головной боли. Это может усугублять существующие боли и вызывать дополнительные, которые сами по себе отличаются от изначальных цефалгий. Как правило, к избыточному использованию медикаментов привыкают постепенно. Вначале лекарственное средство принимается при самых разных признаках головной боли или с целью ее предотвращения, затем постоянный прием препаратов становится у таких пациентов «стилем жизни». При этом анальгетический эффект препарата постепенно снижается, что в свою очередь ведет к увеличению дозы и комбинированию различных анальгетиков. Следствиями такого неоправданного лечения и бесконтрольного применения анальгетиков и других лекарственных препаратов являются трансформация существующей головной боли, ее хронизация и индуцирование употребляемыми лекарствами [6]. В механизм развития зависимости от лекарственных препаратов прежде всего вносят вклад психологические факторы, когда определенную роль играют особенности личности, формирование особой привычки приема анальгетиков, нередко с профилактической целью, страх перед болью, который можно отметить и у нашей пациентки.

Наконец, головную боль у пациентки с аффективными и личностными расстройствами можно рассматривать как проявление психалгии, учитывая драматизацию интенсивности и отсутствие четких типичных клинических паттернов известных первичных и вторичных головных болей.

Учитывая многочисленность жалоб и высокий уровень соматизации в приведенном случае, требуется дифференциальная диагностика с расстройством соматизации или болезнью Брике [3, 15].

Ниже приведены критерии диагностики расстройств соматизации.

А. В анамнезе множественные соматические жалобы, появляющиеся преимущественно до достижения 30 лет и длящиеся несколько лет, что заставляет искать способы лечения или приводит к существенным нарушениям в социальных, профессиональных или других важных областях функционирования.

Б. Каждый из следующих факторов, появляющихся в любое время течения расстройств:

- боли, связанные по крайней мере с 4 органами или функциями: головой, животом, спиной, суставами, конечностями, грудной клеткой, прямой кишкой, менструацией, во время сексуальных контактов или мочеиспускания;
- два гастроинтестинальных симптома, исключая боль (тошнота, метеоризм, рвота, диарея или непереносимость нескольких видов пищи);
- один симптом дисфункции в сексуальной сфере, исключая боль (сексуальное безразличие, эректильная или эякуляторная дисфункция, нерегулярные менструации, чрезмерные менструальные кровотечения, рвота в течение всей беременности);
- один «псевдоневрологический» симптом, помимо боли (нарушение координации или равновесия, паралич, трудности глотания или «ком в горле», афония, задержка мочи, утрата тактильной или болевой чувствительности, двоение, слепота, глухота, припадки, диссоциативные симптомы, такие как амнезия, утрата сознания).

Наша пациентка имеет болевые синдромы различной локализации: боль в спине, конечностях, головную боль, боль, типичную для синдрома раздраженной кишки, метеоризм, при этом она отрицает наличие симптомов сексуальной дисфункции, типичных для расстройства соматизации. Из «псевдоневрологических» симптомов можно отметить наличие неанатомических чувствительных нарушений в виде правосторонней гемипалезии. Исходя из указанных клинических особенностей, можно заключить, что дальнейшее развитие у пациентки сопутствующего расстройства соматизации представляется весьма вероятным.

Наиболее яркие в нашем случае — проявления болевого поведения, которое представляет собой форму коммуникации для сообщения окружающим, что индивид испытывает боль. Действия, составляющие болевое поведение, неосознанны и обычно включают вокализацию (сами жалобы на боль, манера разговора, стоны), мимические, жестикуляционные, позные проявления, прием анальгетиков, обращение за медицинской помощью, прекращение работы. При хронических болях в спине часто наблюдается так называемое неадаптивное болевое поведение: чрезмерная зависимость от приема анальгетиков, малоподвижный образ жизни, например нахождение в течение большей части дня в постели,

ограничение социальных контактов (что отмечается и в нашем случае). Реже встречается адаптивное болевое поведение, когда, несмотря на болевой синдром, пациенты сохраняют повседневную активность в домашней обстановке, выполняют посильную нагрузку на рабочем месте и упражнения, направленные на расслабление или укрепление мышц [20].

Признаками демонстративного болевого поведения у нашей пациентки являются частые за последнее время экстренные госпитализации, связанные с обострением хронического болевого синдрома, плохая переносимость медикаментозных воздействий, например нестойчивое связывание нарушений зрения с давно отмененным антидепрессантом. Обращает на себя внимание «вычурность» жалоб на преходящую слабость в ногах при ходьбе, не типичную для клинических проявлений перемежающейся хромоты: ноги то «работают» нормально, то внезапно «отказывают». Слабость появляется не в миотоме, а «во всей ноге». Аналогично описание чувствительных нарушений: «немеет нога». Симптомы неадекватного болевого поведения выявляются и при клиническом обследовании.

Большое влияние на болевое поведение оказывает внешнее окружение пациента. Неадаптивное болевое поведение (например, жалобы на боль, выраженное ограничение повседневной активности) при наличии положительного подкрепления со стороны близких пациента (повышенное внимание и избыточно заботливое отношение) имеет больше шансов на повторение в будущем, тогда как игнорирование окружающими (супругом, врачом) такого поведения, напротив, уменьшает вероятность его повторения [10]. Примерами положительного подкрепления болевого поведения могут быть предложения супруги «растереть мужу спину», когда тот громко стонет, или принести обезболивающее средство без его просьбы, «потому что на лице написано, что ему больно». Такое подкрепление болевого поведения присутствует и в семье нашей пациентки.

Прямое подкрепление болевого поведения значительно усиливает инвалидизацию и страдание, что в свою очередь приводит к повышению восприятия боли. Определенную роль в формировании болевого поведения играет и медицинская помощь. Пациенты с хронической болью, часто подвергаясь обследованию различными врачами, неосознанно учатся тому, что делать и говорить при осмотре, чего ожидать им и что ожидают от них на приеме. Противоречивые советы и мнения, неудачные попытки лечения приводят к усугублению болевого поведения. Наша пациентка получала самые противоречивые мнения о природе своего заболевания — от заключения, что «вся боль у вас в голове», до необходимости «удаления грыжи диска», при этом вследствие своих личностных особенностей она не соглашалась ни с одним из приводимых мнений. Собственное представление пациентки о заболевании как о пагубном влиянии физической активности на состояние позвоночника (о чем свидетельствуют высокий уровень кинезиофобии и предпочтение пассивных стратегий преодоления боли) способствовало формированию неадаптивного, инвалидирующего поведения. Кроме того, болевое поведение подкреплялось как вниманием со стороны близких (явное сопереживание), так и потенциальной возможностью получить финансовую компенсацию (пенсию по инвалидности).

Формированию неадаптивного болевого поведения способствовали противоречивость мнений врачей о природе заболевания и методах его лечения и советы избегать физической активности (ятрогеня).

При анализе характеристик болевого синдрома можно отметить его формальное соответствие невропатической боли по данным опросника DN4. Действительно, нельзя исключить наличие у пациентки остаточных явлений радикулопатии S<sub>1</sub> корешка справа. Однако трудно предположить, что изолированная коррекция периферического источника невропатической боли (например, оперативное вмешательство по поводу грыжи диска L<sub>v</sub>-S<sub>1</sub>) окажется в этом случае достаточно успешной. Очевидно, степень инвалидизации в приведенном случае определяется не клиническими проявлениями дискогенной радикулопатии, а имеющейся маскированной де-

прессией и другими эмоциональными и личностными нарушениями. При этом скелетно-мышечные расстройства и невропатический болевой синдром могут быть почвой для дальнейшего формирования неадекватного болевого поведения. В случаях, подобных описанному, несмотря на наличие невропатических характеристик болевого синдрома, монотерапия антиконвульсантами или лечение, направленное на коррекцию корешковых или скелетно-мышечных нарушений, не представлялись перспективными. Эффекта можно ожидать от совместного применения медикаментозных методов лечения (сочетание антидепрессантов, антиконвульсантов, при необходимости нейролептиков) с психотерапевтическим воздействием и постепенной активизацией пациента. При этом важно не пассивное, а активное участие пациента и его близких в процессе лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александровский Ю.А., Яхно Н.Н., Аведисова А.С. и др. Психиатрические, психологические и неврологические характеристики больных с хроническими болями в спине. Журн неврол и психиатр 2002;103(4):26–31.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). 3-е изд. М.: МИА, 2007;208 с.
3. Каплан Г., Сэдок Б. Клиническая психиатрия. Пер. с англ. Под ред. Т.Б. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999;602 с.
4. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001;253 с.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции больных, обратившихся к врачу-неврологу. Боль 2008;3:24–32.
6. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. М.: Ремедиум, 2000;150 с.
7. Atkinson J.H., Hampton J., Slater M.A. et al. Prevalence, onset, and risk of psychiatric disorders in men with chronic low back pain: a controlled study. Pain 1991;45:111–21.
8. Brown G.K. Causal analysis of chronic pain and depression. J Abnorm Psychol 1990;99:127–37.
9. Fishbain D.A. Approaches to treatment decisions for psychiatric comorbidity in the management of the chronic pain patient. Med Clin N Amer 1999;83:737–60.
10. Fordyce W.E., Fowler R., Lehmann J. et al. Operant conditioning in the treatment of chronic pain. Arch Phys Med Rehabil 1973;54:399–408.
11. Freynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. PainDetect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006;22:1911–20.
12. Freynhagen R., Rolke R., Baron R. Pseudoradicular and radicular low-back pain – a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. Pain 2008;135(1–2):65–74.
13. Gatchel R.J., Gardea M.A. Lower back pain: psychosocial issues. Their importance in predicting disability, response to treatment and search for compensation. Neurol Clin 1999;17:149–66.
14. Kaki A., El-Yaski A., Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and signs pain scale. Reg Anesth Pain Med 2005;30(5):422–8.
15. Kaplan H.I., Sadock B.J., Grebb J.A. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994;1257 p.
16. Linton S.J. A review of psychological risk factors in back and neck pain. Spine 2000;25:1148–56.
17. Magni G., Moreschi C., Luchini R.S. et al. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. Pain 1994;56:289–97.
18. Rudy T.E., Kerns R.D., Turk D.C. Chronic pain and depression: toward a cognitive behavioral mediation model. Pain 1988;35:129–40.
19. Turk D.C., Okifuji A., Scharff L. Chronic pain and depression: role of perceived control in different age cohorts. Pain 1995;61:93–101.
20. Waddell G. Illness behavior. In: The back pain revolution. G.Waddell (ed.). 2nd ed. Edinburgh: Elsevier, 2004;221–39.
21. Waddell G., Main C.J. Psychologic distress. In: The back pain revolution. G. Waddell (ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999;173–87.

# ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И БОЛЬ

С.И. Игонькина<sup>1</sup>, М.Л. Кукушкин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

*Представлены данные о роли гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в механизмах регуляции болевой чувствительности и структурно-функциональной организации ГАМКергической системы мозга.*

**Ключевые слова:** ГАМК, ГАМКергическая система мозга, боль.

**Контакты:** Светлана Ивановна Игонькина [svetlanaigonkina@yandex.ru](mailto:svetlanaigonkina@yandex.ru)

**Gamma-aminobutyric acid and pain**

**S.I. Igon'kina<sup>1</sup>, M.L. Kukushkin<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow

*The article presents a data on structural and functional organization of GABA-ergic system of brain and the role GABA in mechanisms in the regulation of pain sensitivity.*

**Key words:** GABA, GABA-ergic system of brain, pain.

**Contacts:** Svetlana Ivanovna Igon'kina [svetlanaigonkina@yandex.ru](mailto:svetlanaigonkina@yandex.ru)

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, по систематической номенклатуре — гамма-аминобутановая кислота, в англоязычной литературе — gamma-aminobutyric acid — GABA) является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС. При ее участии выполняются очень многие функции, в том числе реакции организма на боль. ГАМКергическая система важна для поддержания баланса тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС. Нарушение этого баланса является основой развития центральной сенситизации нейронов, которая представляет собой ключевой фактор в патогенезе болевых синдромов.

История изучения тормозных процессов в ЦНС начинается с открытия центрального торможения Иваном Михайловичем Сеченовым (рис. 1).

В 1863 г. И.М. Сеченов опубликовал во Франции, Германии и России работу «Исследование центров, задерживающих отраженные движения в мозгу лягушки», в которой описал опыты, выполненные им во Франции на спинальных рефлексах конечности лягушки [17]. Исследуя рефлекторные двигательные реакции лягушки при перерезке мозга на уровне таламуса и продолговатого мозга в условиях электрического и химического раздражения, он установил наличие центрального торможения (задержки) рефлексов и выдвинул положение о существовании в мозге специализированных нервных структур, оказывающих при их раздражении тормозящее влияние на рефлекторную деятельность.

Установленный И.М. Сеченовым факт тормозного процесса в ЦНС сразу привлек внимание исследователей из крупнейших лабораторий мира и в корне изменил существовавшее в то время представление о наличии исключительно возбуждающих реакций в нервных клетках. Ч. Шеррингтон в своей нобелевской лекции [142] (Нобелевская премия по физиологии и медицине 1932 г. «за открытия, ка-



**Рис. 1.** Профессор физиологии Иван Михайлович Сеченов (1829–1905) в своей лаборатории (Санкт-Петербург, Медико-хирургическая академия). На столе — препараты лягушки, на которых было открыто центральное торможение

сающиеся функций нейронов») заявил, что с момента открытия центрального торможения предположение И.М. Сеченова о тормозном влиянии одной части нервной системы на другую стало принятой доктриной.

Тонкие механизмы процесса торможения в нервных клетках представлены в работах другого нобелевского лауреата Дж. Эклса [53] (Нобелевская премия по физиологии и медицине 1963 г. «за открытия, касающиеся ионных механизмов возбуждения и торможения в периферических и центральных участках нервных клеток»). Дж. Эклс и его сотрудники показали, что торможение связано с особым типом изменения мембраны нейрона. Усиленный ток ионов хлора в нейрон или повышенный ток ионов калия из нейрона гиперполяризуют постсинаптическую мембрану, вследствие чего не происходит генерации распространяющегося импульса.

В дальнейших исследованиях было показано, что изменение проницаемости постсинаптической мембраны нейронов для ионов хлора и калия связано с выделением в синап-

тическую щель специфических нейромедиаторов, которыми оказались ГАМК и глицин [44, 85, 127].

Наряду с постсинаптическим торможением нейронов был установлен механизм пресинаптического торможения, при действии которого вследствие деполяризации пресинаптической терминали происходит снижение выделения квантов нейромедиатора из пресинаптического окончания в синаптическую щель, в результате чего уменьшается активность соответствующего нейрона.

R. Melzack и P.D. Wall в 1965 г. [103] опубликовали статью, в которой была представлена воротная теория боли. Согласно этой теории важная роль в контроле передачи ноцицептивной импульсации отводилась тормозным механизмам (рис. 2).



Во всех последующих исследованиях, посвященных изучению механизмов боли, тормозным процессам в ЦНС отводилась ключевая роль в регуляции системы болевой чувствительности [9, 24, 48, 89, 99, 166].

В базе данных PubMed за период с 1950 г. (дата выявления ГАМК в ЦНС) по октябрь 2013 г. насчитывается 71 347 опубликованных работ по ГАМК, из них 3671 работа связана с изучением роли ГАМК в механизмах боли.

Гиперфункция ГАМК ассоциируется с шизофренией [26], когнитивными нарушениями [152], а гиподисфункция — с хореей Гентингтона [119], спастичностью [116], эпилепсией [5, 16, 56, 57], депрессией [28, 153], патологической болью [10, 42, 46, 50, 74, 96, 102, 104, 108, 148, 169, 175].

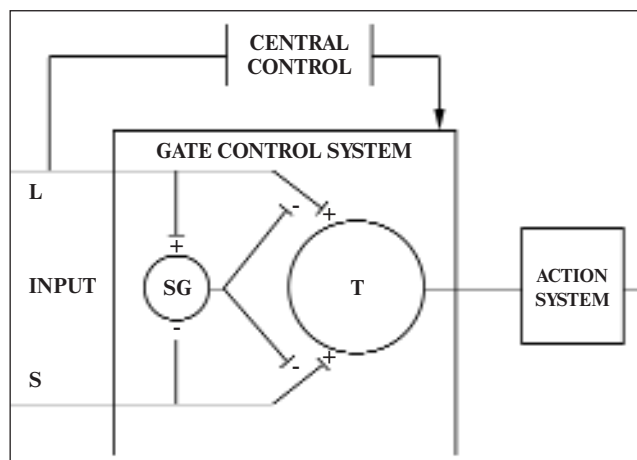
### Локализация нейромедиатора ГАМК в системе болевой чувствительности в ЦНС

ГАМК в организме млекопитающих была обнаружена в 1950 г. тремя независимыми группами исследователей [22, 128, 158]. До этого было известно, что ГАМК присутствует в растениях и бактериях. Примечательным в этих работах оказалось то, что ГАМК содержится исключительно в структурах ЦНС, при этом в сером веществе ЦНС ГАМК намного больше, чем в белом. В других тканях млекопитающих эта аминокислота или отсутствовала, или имела следы [127]. В 2007 г. была описана ГАМКергическая система в эпителии дыхательных путей, которая активируется под воздействием аллергенов и участвует в регуляции мышечного тонуса бронхов [168]. В процессе эмбриогенеза млекопитающих содержание ГАМК в мозге растет постепенно, между 15-м и 19-м днями онтогенеза происходит скачкообразное увеличение в 2–4 раза ее концентрации, которая к моменту рождения достигает 60% от уровня во взрослом мозге.

Установлено, что 30–40% всех нейронов ЦНС используют ГАМК как основной нейромедиатор [116]. Концентрация нейромедиатора ГАМК значительно превосходит величину, характерную для других нейромедиаторов. Не менее 30% синаптических контактов мозга имеют ГАМКергическую природу, в то время как на долю дофаминергических окончаний приходится 15%, на долю холинергических синапсов — не более 10%, только 5% нервных окончаний являются норадренергическими и менее 5% — серотонинергическими [1, 14]. Одно время считалось, что на уровне спинного мозга преимущественно действует тормозный нейромедиатор глицин, но в дальнейшем было подтверждено, что и на сегментарном уровне ГАМК также играет роль основного тормозного нейромедиатора [31, 137].

ГАМКергическая модуляция ноцицептивной импульсации происходит на всех уровнях и начинается от входа ноцицептивной импульсации в спинной мозг, включает прохождение ноцицептивной импульсации по нео- и палеоспиналоталамическим путям, обеспечивает контроль афферентной импульсации на уровне таламуса, реализует нисходящее тормозное влияние от коры, структур среднего и продолговатого мозга (рис. 3).

В спинальных и супраспинальных структурах ЦНС, участвующих в передаче и контроле ноцицептивной импульсации, обнаружено высокое содержание нейромедиатора ГАМК и его рецепторов (см. рис. 3). ГАМК присутствует в дорсальных рогах спинного мозга, околоспинальном сером веществе, ядрах шва, ретикулярной формации, таламусе, передней части инсультной коры, амигдале, добавочном ядре [36, 55, 83, 114, 156, 171, 172].

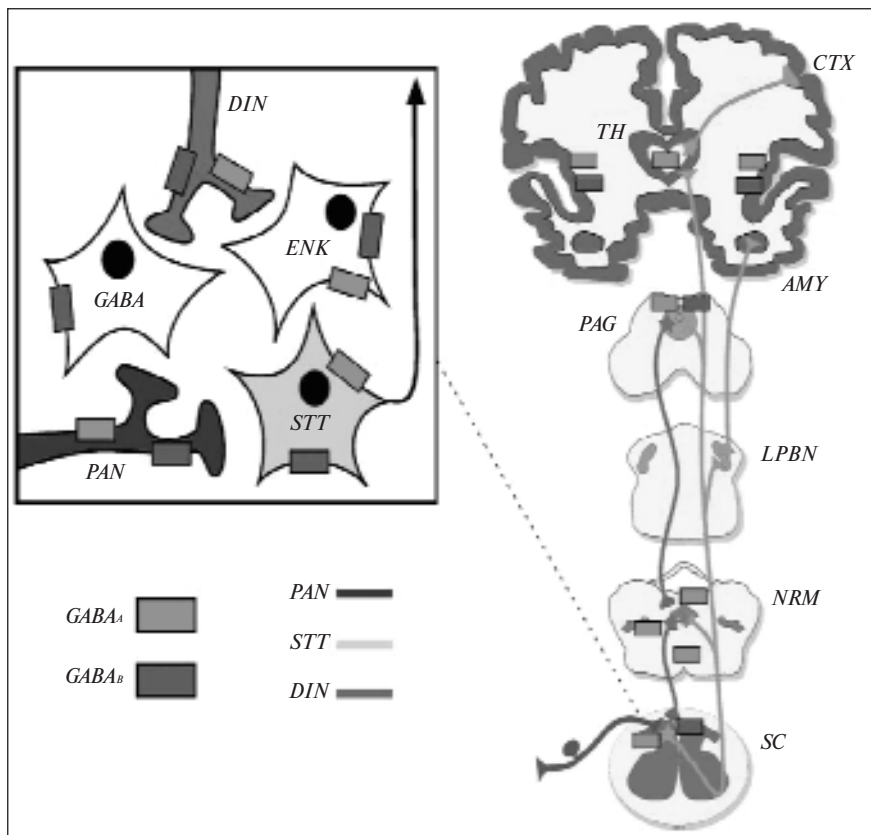


**Рис. 2.** Схема механизмов воротной теории боли R. Melzack и P.D. Wall [103]. L — толстые волокна, S — тонкие волокна, SG — клетки желатинозной субстанции, T — первые центральные передаточные клетки. Тормозное влияние от клеток желатинозной субстанции усиливается при возбуждении толстых волокон и уменьшается при возбуждении тонких волокон; «+» — возбуждение, «-» — торможение

В спинном мозге на входе ноцицептивной импульсации нейромедиатор ГАМК и его рецепторы представлены в основном в интернейронах, афферентных окончаниях и в небольшом количестве в окончаниях нисходящих по дорсолатеральному канатику спинного мозга трактов антиноцицептивной системы. В работе D.R. Curtis и G.A.R. Johnston [45] представлены данные о содержании ГАМК (в микромолях) в различных структурах ЦНС: в задних рогах спинного мозга — 2,1–2,2 (серое вещество) и 0,4 (белое вещество); передних рогах спинного мозга — 1,0–1,3 (серое вещество) и 0,3–0,4 (белое вещество); продолговатом мозге — 1,6; среднем мозге — 3,6; таламусе — 2,1–4,5; коре головного мозга — 1,4.

Хотя ГАМК функционирует в ЦНС как тормозный медиатор, в некоторых ситуациях наблюдается нетипичное функционирование ГАМКергической системы. Например, на ранних этапах развития мозга, включающих эмбриональный период и первые 2 нед после рождения, ГАМК играет роль медиатора возбуждения [25]. Особенности незрелых нейронов являются высокий уровень экспрессии котранспортера NKCC1, который переносит ионы хлора внутрь незрелого нейрона, и отсутствие котранспортера KCC2, выводящего из нейрона ионы калия и хлора [126]. Это приводит к тому, что в нейронах развивающегося мозга внутриклеточный градиент ионов хлора оказывается более высоким, чем в зрелых нейронах [29], и относительно высокая концентрация ионов хлора в незрелых нейронах вызывает их деполяризацию [61]. Данный факт необходимо учитывать в терапии эпилепсии у детей [5, 16, 118].

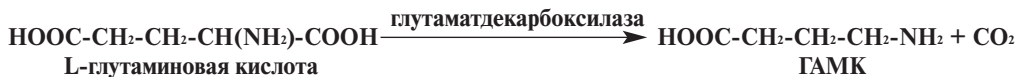
При некоторых болевых синдромах также происходит реверсия тормозного эффекта ГАМК. На экспериментальной модели сахарного диабета, вызванного введением крысам стрептозотоцина, было показано, что в спинном мозге у животных с признаками болевой невропатии создаются условия для возбуждающего эффекта ГАМК: снижается экспрессия калий/хлорного котранспортера KCC2 и не изменяется уровень натрий/калий/хлорного котранспортера NKCC1 [78].



**Рис. 3.** Схема анатомической локализации ГАМКергических нейронов и ГАМК-рецепторов в структурах, участвующих в регуляции болевой чувствительности [55]. CTX – первичная соматосенсорная кора; TH – таламус; AMY – амигдала; PAG – околотоводопроводное серое вещество; LPBN – латеральное парабрахияльное ядро; NRM – большое ядро шва; SC – спинной мозг; PAN – периферический афферентный ноцицептивный вход; DIN – супраспинальное нисходящее торможение; GABA – ГАМКергический интернейрон; ENK – энкефалинергический интернейрон; STT – спиноталмический тракт; GABA<sub>A</sub> – ГАМК<sub>A</sub>-рецептор; GABA<sub>B</sub> – ГАМК<sub>B</sub>-рецептор

**Синтез и метаболизм нейромедиатора ГАМК в ЦНС**

Механизм синтеза и метаболизма ГАМК сложен. Непосредственным предшественником ГАМК в ЦНС является глутамат, который образуется в результате метаболического цикла ГАМК-шунта, характерного в основном для клеток ЦНС. ГАМК из глутамата образуется при декарбоксилировании под действием глутаматдекарбоксилазы (glutamic acid decarboxylase – GAD) (см. формулу). Фермент GAD найден только в ЦНС и почти исключительно в сером веществе [127].



Реакция проходит в присутствии кофермента пиридоксальфосфата (витамина В<sub>6</sub>), входящего в активный центр GAD. Существует две изоформы GAD: GAD65 и GAD67, различающиеся по молекулярной массе (соответственно 65 и 67 кДа) и кодируемые двумя разными генами [98, 147]. GAD65 в основном локализована в пресинаптических терминалях ГАМКергических интернейронов, GAD67 распространена во всей цитоплазме нейронов. При фосфорилировании GAD65 активируется, а GAD67 тормозится. ГАМК из цитоплазмы переносится в синаптические

везикулы пресинаптического окончания благодаря специфическому транспортеру [60], и при деполяризации пресинаптического нервного окончания в результате кальцийзависимого экзоцитоза [62] происходит выделение ГАМК в синаптическую щель (рис. 4).

После взаимодействия с соответствующими ГАМК-рецепторами нейромедиатор удаляется из синаптической щели посредством обратного захвата электрогенными мембранными транспортерами, расположенными на мембране пресинаптических терминалей и астроцитов (см. рис. 4).

В экспериментах на мышах показано, что специфические блокаторы обратного захвата ГАМК оказывают антиноцицептивное влияние на болевую чувствительность [134, 179].

В настоящее время известны несколько транспортеров (GAT – gamma-aminobutyric acid transporter): GAT1, GAT2, GAT3, GAT4; доминирующим для нервных клеток является транспортер GAT1 [39, 139]. При посредстве транспортеров происходит аккумуляция ГАМК нейронами и глиальными клетками. Нейроглиальные клетки способны наряду с активным потреблением ГАМК из окружающей среды активно ее синтезировать.

Другой путь инактивации ГАМК обеспечивается за счет метаболической деградации в реакции трансаминирования с α-кетоглутаратом под действием митохондриальной ГАМК-трансаминазы. Инактивация ГАМК возможна и окислительным путем под действием моноаминоксидазы (MAO).

Кроме медиаторной, ГАМК выполняет в организме и метаболическую функцию. Она принимает участие в обменных процессах, протекающих в мозге, являясь одним из промежуточных продуктов шунта Робертса, или шунта ГАМК, тесно связанного с циклом трикарбоновых кислот и влияющего на транспорт и утилизацию глюкозы, окислительное фосфорилирование, обмен белков [1].

Кроме медиаторной, ГАМК выполняет в организме и метаболическую функцию. Она принимает участие в обменных процессах, протекающих в мозге, являясь одним из промежуточных продуктов шунта Робертса, или шунта ГАМК, тесно связанного с циклом трикарбоновых кислот и влияющего на транспорт и утилизацию глюкозы, окислительное фосфорилирование, обмен белков [1].

**ГАМК-рецепторы**

В структурах ноцицептивной системы, как и в других зонах ЦНС, основными рецепторами для ГАМК являются ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы. Имеются еще ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы, но вопрос об их выделении в отдельный подтип остается открытым. Комитет по номенклатуре IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) рекомендует считать ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы разновидностью ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, нечувствительных к бикукуллину, бензодиазепинам и анестетикам. На насто-

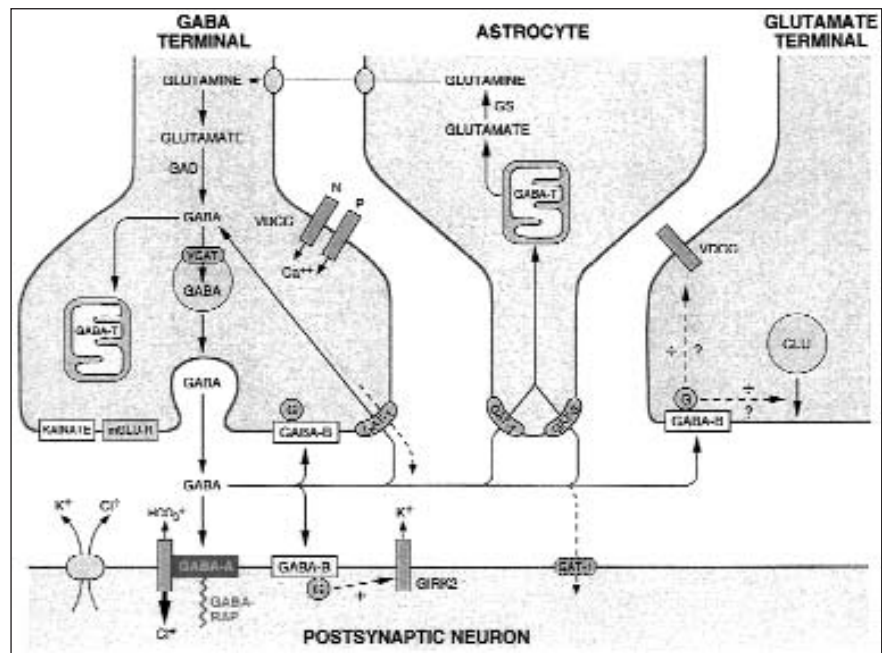
ящий момент остается признанным деление ГАМК-рецепторов на два основных типа: ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы.

Первоначально были открыты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы [138], чувствительные к биккуллину, а затем ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, нечувствительные к биккуллину, но чувствительные к баклофену [37].

Рецепторы к ГАМК представляют собой белковый комплекс генетически детерминированных макромолекул, который формируется из нескольких трансмембранных субъединиц с молекулярной массой ~50 кДа. В настоящее время у млекопитающих известны следующие белковые субъединицы ГАМК-рецепторов:  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\sigma$ ,  $\rho_{1-3}$  [95]. Различные варианты сплайсинга РНК, например в отношении  $\alpha_5$ ,  $\beta_3$  и  $\gamma_2$ , приводящие к возникновению изоформ этих белков, еще больше увеличивают разнообразие этих структурных компонентов. Субъединицы  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$  и  $\gamma_2$ , кодируемые соответственно *GABRB2*-, *GABRA1*- и *GABRG2*-генами, являются самыми распространенными [132]. Мутации в генах, кодирующих белковые субъединицы ГАМК-рецептора, приводят к нарушению функционирования ГАМКергических синапсов. Доказано, что мутация в гене *GABRG2*, кодирующем субъединицу  $\gamma_2$ , приводит к развитию эпилепсии, фебрильным судорогам [70, 162]. Комбинация субъединиц определяет чувствительность ГАМК-рецептора к агонистам и модуляторам. Например, комбинация  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\gamma_{2b}$  отвечает за чувствительность к бензодиазепинам, потеря  $\gamma_{2b}$  делает рецептор нечувствительным к бензодиазепинам и приводит к потере антиноцицептивного эффекта [109].

ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы не только обладают разной фармакологической чувствительностью, но и существенно различаются по механизму передачи сигнала. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сопряжены с потенциалзависимым хлорным каналом и функционально обеспечивают быстрое (менее 100 мс) синаптическое торможение. ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы при помощи вторичных мессенджеров активируют калиевый и/или кальциевый канал и функционально участвуют в медленном (более 100 мс) тормозном ответе нейрона и торможении экзоцитоза нейромедиаторов из пресинаптического окончания [32, 34, 67, 82, 115, 144].

Джон Эклс в соавторстве с двумя канадскими биохимиками, супругами Мак-Гир, предложил называть быстрые эффекты классических медиаторов ионотропными, поскольку они воздействуют на ионные каналы на постсинаптической мембране, а медленные эффекты — метаболотропными, предполагая, что для их реализации требуются биохимические реакции внутри постсинаптического нейрона. В соответствии с такой классификацией ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы являются ионотропными, а ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы — метаболотропными.



**Рис. 4.** Схема ГАМКергического синапса, на которой указаны его главные элементы. Рецепторы и каналы показаны прямоугольниками, транспортеры ГАМК — овалами. *GAT1*, *GAT3* — мембранные транспортеры ГАМК; *VGAT* — везикулярные транспортеры ГАМК; *GABA<sub>A</sub>* — ионотропный ГАМК<sub>A</sub>-рецептор; *GABA<sub>B</sub>* — метаболотропный ГАМК<sub>B</sub>-рецептор; *KAINATE* — пресинаптический каинатный рецептор; *mGLUR* — метаболотропный глутаматный рецептор; *GIRK2* — G-белоксопореженный калиевый канал (G-protein-coupled inwardly rectifying K channel); *VDCC* — потенциалзависимый кальциевый канал; *GABA-T* — ГАМК-трансаминаза; *GAD* — глутаматдекарбоксилаза; *GS* — глутаматсинтаза [116]

#### Ионотропные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы в ноцицептивной системе

Ионотропные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы расположены в ЦНС как пресинаптически на афферентных окончаниях, так и постсинаптически на мембране нейронов. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы относятся к суперсемейству Cys-петлевых никотиноидных лигандзависимых ионных каналов. Кроме ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, к этому суперсемейству относятся никотиновый рецептор ацетилхолина, глициновый и серотониновый (5-HT<sub>3</sub>) рецепторы. Общим в их структуре является наличие ионного канала, сформированного субъединицами рецептора.

Наиболее известная модель функционирующего ГАМК<sub>A</sub>-рецептора — пентамер из двух  $\alpha$ -, двух  $\beta$ - и одной  $\gamma$ -субъединицы, формирующий в мембране канал для ионов [23]. В спинном мозге, как и в других структурах ЦНС, отмечена гетерогенность композиций субъединиц для ГАМК: ( $\alpha_3/\beta_{2,3}/\gamma_2$ ), ( $\alpha_2/\beta_{2,3}/\gamma_2$ ), ( $\alpha_1/\beta_{2,3}/\gamma_2$ ), ( $\alpha_5/\beta_{2,3}/\gamma_2$ ), ( $\alpha_1/\alpha_5/\beta_{2,3}/\gamma_2$ ), ( $\alpha_2/\gamma_2$ ), ( $\alpha_2/\alpha_5/\gamma_2$ ). В пластине дорсальных рогов спинного мозга, связанных с ноцицепцией, преобладают субъединицы  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_2$  [31]. Все три субъединицы ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) ГАМК<sub>A</sub>-рецептора связывают ГАМК, хотя наиболее высокая аффинность связывания отмечается с  $\alpha$ -субъединицей.

Нейромедиатор ГАМК, связываясь с ионотропным рецептором ГАМК<sub>A</sub>, меняет конфигурацию рецептора так, что открывается канал, избирательно проницаемый для отрицательно заряженных ионов хлора. В небольшом количестве через хлорный канал могут проходить также анионы бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) [80]. За счет входа ионов хлора в нейрон по-

вышается трансмембранный потенциал нейрона и развивается гиперполяризация, формирующая тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП), который вызывает снижение активности нейрона. Торможение нейрона, вызванное ГАМК, может быть фазическим или тоническим. Фазическое торможение нейронов обусловлено дискретным выбросом из пресинаптических окончаний высоких концентраций ГАМК в синаптическую щель и действием нейромедиатора непосредственно на постсинаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы в зоне высвобождения ГАМК [94, 116, 117]. Тоническое ГАМКергическое торможение в ЦНС генерируется действием ГАМК не в области синапса, а воздействием на экстраинаптические рецепторы [16, 92, 106, 141]. Тоническое торможение нейрона возникает за счет постоянной активации ГАМКергических экстраинаптических рецепторов в результате растекания ГАМК за пределы синаптической щели, экзцитоза ГАМК астроцитами или работы транспортеров.

Следует также учитывать, что на конечный результат влияет, какой нейрон в ЦНС тормозится: если ГАМКергическому торможению подвергаются тормозные ГАМКергические вставочные нейроны, конечным результатом будет растормаживание последующего нейрона. Например, при локальном введении агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в ростральную часть продолговатого мозга, осуществляющего нисходящее торможение ноцицептивных нейронов дорсального рога, ноцицептивная передача будет не подавляться, а увеличиваться в результате торможения нисходящего тормозного пути [65]. Однако для систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, наиболее типичным действием ГАМК будет антиноцицептивное [55, 96, 104, 136, 141].

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы обладают очень интересной особенностью: они имеют аллостерические сайты для связывания с бензодиазепинами, барбитуратами, нейростероидами, этанолом и цинком, которые модулируют активность хлорного канала [54, 77, 101, 107, 150, 151]. В литературе эту композицию ГАМК<sub>A</sub>-рецептора называют ГАМК-барбитурат-бензодиазепин-рецепторным комплексом.

Бензодиазепины, связываясь с сайтами, расположенными на поверхности  $\alpha/\gamma_2$ -субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, увеличивают аффинность ГАМКергического рецептора к агонисту. Бензодиазепины обуславливают усиление активности ГАМК<sub>A</sub>-рецептора лишь при наличии  $\gamma_2$ -субъединицы в составе ГАМК<sub>A</sub>-рецептора [121].

Барбитураты увеличивают время открытого состояния и проводимость хлорных каналов ГАМКергического рецептора. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, чувствительных к барбитуратам, в мозге больше, чем чувствительных к бензодиазепинам [77].

Когда с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами связываются нейростероиды (прогестерон, тестостерон, дезоксикортикостерон), происходит изменение длительности и частоты открытия хлорных каналов [21, 178]. Аффинность связывания каждого из модуляторов повышается, если они одновременно взаимодействуют с ГАМК<sub>A</sub>-рецептором [88].

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы играют важную роль в механизмах боли, и нарушение их активности в значительной мере способствует развитию болевых синдромов. Показано, что снижение активности ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов на входе ноцицептивной импульсации в I–V пластинках дорсальных рогов спинного мозга вызывает аллодинию, гиперталгию, спонтанные приступы боли [6, 7, 12, 74, 144, 146, 165, 170]. Блокада хлорных каналов в спинном мозге антагонистом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикакуллином или введение пенициллина, нарушающего ГАМКергическое постсинаптическое

торможение [56, 164], вызывают центральную сенситизацию и развитие патологической боли [7, 10, 123, 144, 149]. Спинальная аппликация агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов мусцимола крысам с невропатической болью предотвращает длительную посттетаническую потенциацию ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах, которая развивается у крыс после повреждения нерва [104]. Активация ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в парафасциальном комплексе таламуса вызывает антиноцицептивный эффект [125]. Повышение ГАМКергической активности в передней инсулярной коре увеличивает нисходящее торможение ноцицептивных нейронов и вызывает аналгезию [75]. В специальных исследованиях была выявлена связь между проявлением антиноцицептивного эффекта и наличием субъединицы  $\rho_1$  в структуре ГАМК<sub>A</sub>-рецептора дорсальных рогов [131, 176].

### Метаботропные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы в ноцицептивной системе

Первоначально метаботропные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы были выявлены в периферической нервной системе. В 1979 г. N.G. Bowery и A.I. Hudson [37] описали нечувствительное к бикакуллину тормозное влияние ГАМК на выделение норадреналина в периферической нервной системе. Затем исследования были сфокусированы на изучении ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в ЦНС [33, 35, 36, 79, 105, 120].

ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы относятся к суперсемейству G-белоксвязанных рецепторов (англ. G proteins – guanine nucleotide-binding proteins; GPCR – G protein-coupled receptors) [38, 82].

Функционирующие метаботропные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы состоят из двух субъединиц: R1 (ГАМК<sub>B1</sub>) и R2 (ГАМК<sub>B2</sub>). С субъединицей ГАМК<sub>B1</sub> связывается нейромедиатор ГАМК, а с субъединицей ГАМК<sub>B2</sub> связывается модулятор [79, 120]. Подобно классическим кальциевым рецепторам, которые связаны с G-белком, метаботропные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы соединяются с гетеротримерными G-белками через 7 трансмембранных доменов с внутриклеточными петлями.

Метаботропные ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы в ЦНС расположены как пре-, так и постсинаптически [35, 79, 82]. В ноцицептивной системе они локализованы в дорсальных рогах спинного мозга, среднем и продолговатом мозге, ядрах шва, таламусе, коре, структурах лимбико-ретикулярного комплекса [40, 55, 114, 171].

Механизм действия метаботропных ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов отличается от функционирования ионотропных ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. После соединения нейромедиатора ГАМК с ГАМК<sub>B</sub>-рецептором активируется каскад специфических реакций. В результате очень слабый сигнал, создаваемый взаимодействием нейромедиатора с рецептором, усиливается в несколько тысяч раз.

Благодаря активации ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов осуществляется регулирование нескольких комплексных процессов внутри нейрона. Субъединица ГАМК<sub>B2</sub> через комплексы G-белков (G<sub>α</sub>, G<sub>β</sub>, G<sub>γ</sub>) активирует три пути передачи сигнала [35, 36, 82, 105]. Первый путь: ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы через G<sub>βγ</sub>-белок взаимодействуют с N- и P/Q-потенциалзависимыми кальциевыми каналами, уменьшая поступление ионов кальция через кальциевые каналы нейрональной мембраны [35, 90, 105]. Уменьшение поступления ионов кальция в пресинаптическое окончание подавляет выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Второй путь: ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы через G<sub>βγ</sub>-белок открывают калиевые G-белоксопорожденные каналы (GIRK – G protein-gated inwardly recti-

fying K<sup>+</sup> channels, inwardly rectifying Kir3-type K<sup>+</sup> channels) [27, 30, 35]. Благодаря активации этих каналов увеличивается выход из клетки ионов калия и возникают медленные ТПСР, длящиеся сотни миллисекунд. Третий путь: ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, связанные с G<sub>α</sub>-белками, активируют аденилатциклазу и в зависимости от типа аденилатциклазы в клетке и присутствия или отсутствия субъединицы G<sub>α</sub> вызывают увеличение либо уменьшение образования циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ) [35, 113].

С ГАМК<sub>B2</sub>-субъединицей рецептора могут соединяться аллостерические модуляторы, которые повышают эффективность агонистов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов [120]. В литературе описаны такие модуляторы, к ним относятся CGP7930, GS39783, VNF17, COR628 [84].

Процесс торможения нейронов, вызванный активацией ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, является более длительным, чем торможение нейрона, вызванное активацией ГАМК<sub>A</sub>. Поскольку это многоступенчатый процесс, требующий активации G-белков, торможение возникает с большой задержкой (20–50 мс), медленной начальной фазой (400 мс) и медленной фазой затухания (13 000 мс) [15]. Благодаря длительной активации калиевых каналов возникает долговременная депрессия (long-term depression – LTD) нейронов. LTD вместе с долговременной потеннциацией (long-term potentiation – LTP) лежат в основе пластических изменений в сенсорных системах. Для системы болевой чувствительности эти пластические процессы важны в плане формирования памяти боли, развития хронической боли.

Активация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, локализованных на возбуждающих афферентных окончаниях, подавляет вход ионов кальция в синаптическую терминаль и предотвращает высвобождение из нее нейромедиатора, поэтому нейрон не активируется [35, 105]. Активация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, расположенных постсинаптически, увеличивает проводимость ионов калия, что приводит к гиперполяризации клетки [55].

Для регуляции ноцицепции представляет интерес пре- и постсинаптическая локализация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов на входе ноцицептивной импульсации в спинной мозг, где осуществляется первичная обработка сигналов и возможны изменения нейрональной активности (сенситизация, пластичность, гибель нейронов и т. д.), приводящие к развитию патологической боли. В дорсальных рогах спинного мозга ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы контролируют активность ноцицептивных нейронов через два механизма: пресинаптически за счет снижения секреции возбуждающих нейромедиаторов (глутамат, субстанция Р) из С- и Аδ-ноцицептивных волокон [90] и постсинаптически вследствие гиперполяризации ноцицептивных нейронов в I–III пластинках дорсальных рогов [30].

Влияние ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов на болевую чувствительность продемонстрировано в экспериментальных исследованиях с использованием агонистов и антагонистов. Показано, что интратекальное введение антагониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов CGP35348, или факлофена, вызывает у крыс аллодинию и тепловую гипералгезию [68, 96]. Селективный агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен, введенный интратекально, дает антиноцицептивный эффект в тесте Tail-flick у нормальных крыс и увеличивает латентный период в ответ на ноцицептивное термическое раздражение у крыс с перерезкой нерва [96]. В опытах на модели ишемического повреждения спинного мозга установлено, что баклофен в низких дозах подавляет аллодинию и реверсирует

гиперактивность интернейронов дорсального рога на механическую стимуляцию [68, 163]. Гипералгезию демонстрируют ГАМК<sub>B1</sub>- и ГАМК<sub>B2</sub>-нокаутные мыши [140].

#### ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы в ноцицептивной системе

Имеются сообщения о наличии у позвоночных ГАМК<sub>C</sub> рецепторов, отличающихся от ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов по нечувствительности к бикукуллину и баклофену, которые блокируются цис-аминокроновой кислотой. Эти рецепторы, названные ГАМК<sub>C</sub>-рецепторами и в настоящее время выделяемые как подтип ГАМК<sub>A</sub>, формируют хлорный канал в мембране нейрональных образований. ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы считаются филогенетически самым старым типом и состоят только из ρ-субъединиц. ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы представлены в биполярных клетках сетчатки, а также в ряде нейронов в стволе мозга, гиппокампе, спинном мозге [32, 122, 176].

В ноцицептивной системе ρ-субъединицы локализованы в I–II пластинках дорсального рога и спинномозговых ганглиях и могут образовывать гибриды с γ<sub>2</sub>-субъединицами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, и эти ансамбли оказываются чувствительными к бензодиазепинам [176]. Показано, что дефицит экспрессии ρ-субъединиц у нокаутных мышей приводит к гипералгезии [176].

#### ГАМК в формировании болевых синдромов

При болевых синдромах происходит изменение содержания ГАМК в ноцицептивной системе, и в зависимости от характера боли эти изменения имеют свои особенности. Ноцицептивная воспалительная боль у подопытных животных приводит к повышению содержания ГАМК в I–III пластинках дорсальных рогов на стороне воспаления [41]. Дорсальная ризотомия, повреждение спинного мозга и периферических нервов, вызывающие невропатическую боль, напротив, уменьшают содержание ГАМК в дорсальных рогах спинного мозга [42, 46, 74, 96, 102, 104, 175].

В лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН в опытах на крысах было установлено, что снижение ГАМК<sub>C</sub> медиации в дорсальных рогах спинного мозга или каудальном ядре тройничного нерва приводит к развитию невропатической боли центрального происхождения [3, 6, 7, 10, 12]. В этих работах с целью создания дефицита ГАМК<sub>C</sub> рецепторов в ноцицептивных структурах крысам вводили либо антитела к ГАМК, либо блокатор ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, либо конвульсант, тормозящий выделение ГАМК из пресинаптических окончаний. После введения конвульсанта – столбнячного токсина или блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов пенициллина – в дорсальные рога спинного мозга или каудальное ядро тройничного нерва у крыс развивалась невропатическая боль в виде аллодинии, аутономии и спонтанных приступов боли, локализация которых соответствовала проекционным зонам, связанным с местом действия конвульсантов в ЦНС [6–8]. При незначительном дефиците ГАМК<sub>C</sub> рецепторов торможение появлялась аллодиния, при значительном дефиците у животных, кроме аллодинии, наблюдались спонтанные приступы боли и аутономии [10]. Унилатеральная аппликация крысам антител к ГАМК в зону дорсальных рогов сегментов L<sub>IV-VI</sub> спинного мозга также приводила к развитию механической аллодинии в ипсилатеральной задней конечности. У крыс с моделью невропатической боли, вызванной перерезкой седалищного нерва, индуцировался синтез ау-

тоантител к ГАМК, влияющих на активность ГАМКергической медиации в ноцицептивной системе [2, 12].

Блокада спинальных ГАМК-рецепторов снижает пороги реакций на ноцицептивные механические и температурные стимулы у крыс [96]. Интратекальное введение антагонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикукуллина или пикротоксина [149, 169] либо антагонистов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов CGP35348 или факлофена [69, 96] оказывается достаточным, чтобы вызвать у животных тактильную аллодинию.

#### **Антиноцицептивное влияние агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов**

Агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и их аллостерические модуляторы оказывают анальгетическое влияние как на ноцицептивную, так и на невропатическую боль [66, 81, 73, 96, 129], но наиболее чувствительной к антиноцицептивному эффекту агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов оказалась невропатическая боль. Ноцицептивная боль у животных, вызванная воспалением, подавляется мусцимолем и изогувадином только в поздней фазе [66, 81]. При невропатической боли агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов более эффективны в ранний период развития невропатического болевого синдрома. В исследовании М.Д. Eaton и соавт. [52] установлено, что тепловая гипералгезия и механическая аллодиния у крыс с моделью невропатической боли реверсируются, если нейромедиатор вводят в течение первых 2 нед развития болевого синдрома, но не позже.

Данные литературы свидетельствуют о том, что обезболивающий эффект, вызванный действием аллостерических модуляторов — бензодиазепинов и барбитуратов — на ГАМК<sub>A</sub>-барбитурат-бензодиазепин-рецепторный комплекс, реализуется на уровне спинного мозга. Бензодиазепины более эффективны в подавлении боли при интратекальном введении по сравнению с системным и интравентрикулярным [110]. Обезболивающее действие барбитуратов наблюдается при интратекальном введении, в то время как их интрацеребровентрикулярное введение приводит к развитию гипералгезии [173].

Большую роль в механизмах анальгетического эффекта агонистов ГАМК-рецепторов играет их взаимосвязь с другими антиноцицептивными нейромедиаторными системами, в частности реципрокные отношения с опиоидной антиноцицептивной системой. Микроинъекция агониста мусцимола в околоспинальное серое вещество блокирует вызванное опиоидом обезболивание [47], и, напротив, введение в эту область антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов пикротоксина повышает анальгетический эффект опиоидов [72]. Микроинъекция в околоспинальное серое вещество и дорсальное ядро шва столбнячного токсина, блокирующего высвобождение ГАМК, вызывает анальгезию на моделях физиологической и патологической боли [3, 4]. В этих исследованиях показано, что центральная невропатическая боль не развивается, если столбнячный токсин вводят в супраспинальные структуры антиноцицептивной системы за 4–8 ч до моделирования невропатической боли центрального происхождения. Это объясняется тем, что ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы околоспинального серого вещества тонически тормозят нейроны, проецирующие антиноцицептивные нисходящие тормозные пути в спинной мозг, поэтому предварительное снижение ГАМКергического тонического торможения вызывает эффект растормаживания антиноцицептивной структуры. Супраспинальные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы подобным образом действуют и на другие нисходящие антино-

цицептивные системы: серотонинергическую и норадренергическую. Микроинъекция мусцимола в околоспинальное серое вещество снижает антиноцицептивный эффект агониста  $\alpha_2$ -адренорецепторов клонидина [112].

#### **Антиноцицептивное влияние агонистов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов**

В экспериментальных исследованиях показано, что баклофен подавляет как ноцицептивную боль у крыс при системном и интратекальном введении [49, 66], так и невропатическую боль при системном, интратекальном, интрацеребровентрикулярном и подкожном введении [43, 58, 73, 160].

Баклофен дозозависимо угнетает фоновую и вызванную активность нейронов тройничного комплекса, что является экспериментальным свидетельством возможного центрального механизма действия ГАМК-позитивных препаратов при головных болях [18]. Наоборот, интрацеребровентрикулярное введение антагониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов CGP35348 блокирует антиноцицептивное действие антидепрессантов, используемых для лечения невропатической боли [174].

ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы могут влиять на боль совместно с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами. Инактивация экспрессии  $\beta_3$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов снижает не только болевой порог и антиноцицептивный эффект агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, но и антиноцицептивный эффект агониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофена [159].

Антиноцицептивное влияние агонистов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов зависит от дозы и места введения. Микроинъекции низких доз баклофена в дорсальное ядро шва и ретикулярное гигантоклеточное ядро увеличивают латентный период болевой реакции в тесте Tail-flick, а аналогичное введение высоких доз сокращает латентный период [155]. Экспериментально также доказано, что анальгезия, вызванная системным введением баклофена, блокируется селективным антагонистом ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов CGP35348 при интратекальном введении и не блокируется при супраспинальном введении в вентральный продолговатый мозг [154]. Эти данные свидетельствуют об особой роли спинальных ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в механизмах антиноцицепции.

Пластические преобразования в системе ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов могут изменять их функционирование и антиноцицептивный эффект вводимых препаратов [55, 63, 97, 136]. Например, воспалительная боль приводит к увеличению в стволе мозга количества нейронов, содержащих ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, а в спинном мозге при этом уменьшается количество ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов и повышается экспрессия субъединиц ГАМК<sub>B1</sub> и ГАМК<sub>B2</sub> [135]. Пластические изменения в системе ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов также происходят при длительном введении их агонистов [55] или антидепрессантов [100, 136].

Таким образом, на проявление антиноцицептивного эффекта агонистов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов влияют многие факторы: доза, способ, место и длительность введения агониста, а также вид боли и модулирующие влияния других нейромедиаторных систем.

#### **Антиноцицептивное влияние ингибиторов обратного захвата и метаболизма ГАМК**

Одним из путей подавления болевых синдромов является использование препаратов, повышающих содержание нейромедиаторов антиноцицептивной системы. Так, в терапии невропатической боли применяют антидепрессанты, блокирующие обратный захват серотонина и

норадреналина и тем самым повышающие уровень этих нейромедиаторов в антиноцицептивной системе [13, 19, 130, 161]. Этот же принцип – повышение уровня нейромедиатора в ЦНС – лежит в основе антиноцицептивного эффекта ингибиторов транспортера ГАМК и ингибиторов фермента ГАМК-трансаминазы [87, 134, 157, 179]. В экспериментальных исследованиях показано, что системное и интратекальное введение селективных ингибиторов GAT1 – транспортеров ГАМК (тиагабин, SKF89976A, NO-711) – и ингибитора ГАМК-трансаминазы оказывает антиноцицептивное влияние на болевые реакции у мышей с моделью острой, воспалительной и невропатической боли [177, 179]. В работе S.H. Zorn и соавт. [179] отмечено, что блокаторы GAT1-транспортера более эффективно подавляют болевую реакцию на ноцицептивное термическое раздражение, чем агонисты ГАМК-рецепторов. Интратекальное введение селективного ингибитора транспортера ГАМК NO-711 крысам с моделью невропатической боли дозозависимо подавляет тепловую гипералгезию и тактильную аллодинию [177]. Повышение ГАМКергической активности в передней инсулярной коре с помощью ингибиторов ГАМК-трансаминазы усиливает нисходящее торможение ноцицептивных нейронов и вызывает анальгезию [75].

#### ГАМК и фармакотерапия болевых синдромов

Несмотря на то что роль ГАМК-рецепторов в антиноцицепции доказана многими исследованиями [10–12, 55, 124], число ГАМК-позитивных препаратов для лечения болевых синдромов в клинической практике ограничено. Сложность использования аналогов ГАМК в медицине связана не только с рядом нежелательных побочных эффектов (толерантность, седатация и др.), но и с тем, что анальгетический эффект агонистов ГАМК-рецепторов зависит от многочисленных факторов: природы, интенсивности и длительности болевого синдрома; дозы, способа и места введения препаратов; пластичности рецепторов и их сопряженности с другими нейромедиаторными системами.

Первым лекарственным средством на основе ГАМК был японский препарат гаммалон (отечественный аналог – аминалон), который и сейчас используется как ноотропное и антигипоксическое средство. Позже появился отечественный препарат фенибут – фенильное производное ГАМК: 4-амино-3-фенилбутановая кислота (буфенил), который, в отличие от гаммалона, проходит через гематоэнцефалический барьер и применяется как ноотропное и успокаивающее средство.

Пикамилон (N-никотиноил-γ-аминомасляная кислота), полученный соединением никотиновой кислоты (витамин РР) с ГАМК, улучшает мозговое кровообращение и оказывает успокаивающее действие при тревоге, страхе, повышенной раздражительности. Пирацетам (ноотропил)

(2-оксо-1-пирролидинацетамид) является циклическим аналогом ГАМК и родоначальником группы ноотропов с нейропротекторным и нейромодулирующим действием.

Для фармакотерапии боли из имеющихся структурных аналогов ГАМК и веществ, влияющих на ГАМКергическую медиацию, представляют интерес баклофен, габапентин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин.

Структурные аналоги ГАМК габапентин [1-(аминометил) циклогексануксусная кислота] и прегабалин [5-3-(аминометил)-5-метилгексаноевая кислота] обладают противосудорожным и анальгетическим свойствами и являются препаратами первой линии для лечения невропатической боли [19, 20, 51, 133]. Хотя габапентин и прегабалин представляют собой структурные аналоги ГАМК, оказалось, что механизм анальгезии, вызванной этими антиконвульсантами, обусловлен торможением входа ионов кальция через кальциевые каналы, содержащие субъединицы  $\alpha_2\delta$  [64, 76, 86], но не селективным действием на ГАМК<sub>v</sub>-рецепторы, как это изначально предполагалось [111].

Баклофен [γ-амино-β-(p-хлорфенил)масляная кислота] – единственный селективный агонист ГАМК<sub>v</sub>-рецепторов, который широко используется в медицинской практике как центральный миорелаксант в терапии спастичности спинального и церебрального происхождения, при рассеянном склерозе, геми- и тетраплегии. В настоящее время баклофен успешно применяется как анальгетическое средство при различных типах боли. Он уменьшает мышечно-скелетную боль, подавляет боли при травме спинного мозга и инсульте, тригеминальной постгерпетической невралгии, диабетической невропатии, мигрени, боли в спине [11, 13, 19, 27, 59, 71, 91, 93, 143, 145, 146]. Терапевтический эффект баклофена обусловлен торможением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов и нейропептидов в дорсальных рогах спинного мозга.

Из лекарственных средств, влияющих на уровень ГАМК в ЦНС и дающих анальгетический эффект, в медицинской практике также используют тиагабин и вигабатрин [19].

Тиагабин (производное R-нипекотиновой кислоты) – антиконвульсант, обладает анальгетической активностью. Анальгетический эффект связан с повышением содержания нейромедиатора ГАМК, так как препарат является блокатором обратного захвата ГАМК.

Вигабатрин (γ-винил-ГАМК) – антиконвульсант, оказывает анальгетическое влияние. Этот препарат – ингибитор ГАМК-трансаминазы, блокирует катаболизм ГАМК, повышает содержание тормозного нейромедиатора ГАМК.

Вещества, блокирующие обратный захват ГАМК, рассматриваются как перспективные для подавления острой и хронической боли [134].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978;328 с.
2. Евсеев В.А., Ветрилэ Л.А., Смирнова В.С. и др. Аутоантитела к глутамату, ГАМК, норадреналину в механизмах невропатического болевого синдрома. Бюл эксперим биол мед 2008;5:521–4.
3. Игонькина С.И. Патогенетические механизмы и коррекция центральной невропатической боли (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010;48 с.
4. Игонькина С.И., Крыжановский Г.Н. К анализу анальгезии, вызванной созданием генератора возбуждения в дорсальном ядре шва. Бюл эксперим биол мед 1979;9:278–81.
5. Крикова К.В., Бурд С.Г. Возможные патогенетические механизмы неэффективности терапии эпилепсии карбамазепином. Эпилепсия 2011;1:20–6.
6. Крыжановский Г.Н., Игонькина С.И., Графова В.Н., Данилова Е.З. Экспериментальная тригеминальная невралгия (к концепции генераторного механизма болевого синдрома). Бюл эксперим биол мед 1974;78:16–20.
7. Крыжановский Г.Н., Графова В.Н., Данилова Е.З., Игонькина С.И. Исследования

- ние болевого синдрома спинального происхождения (к концепции генераторного механизма болевого синдрома). Бюл эксп-ерим биол мед 1974;78:15–20.
8. Крыжановский Г.Н. Столбняк. М.: Медицина, 1966;400 с.
9. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980;360 с.
10. Крыжановский Г.Н., Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. и др. Патологические интеграции в системе болевой чувствительности при центральном болевом синдроме. Боль 2004;4:10–5.
11. Кукушкин М.Л. Неврогенные болевые синдромы: патофизиология, особенности клиники, принципы терапии. *Consilium medicum* 2005; 7(2):133–7
12. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А. Влияние антител к глутамату и ГАМК на развитие центрального болевого синдрома. Боль 2007;3:8–11.
13. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. *РМЖ* 2007;15(10):1322–7.
14. Раевский К.С., Георгиев В.Л. Медиа-торные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. М.: Медицина, 1986;240 с.
15. Семьянов А.В. ГАМКергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия. *Нейрофизиология* 2002;34(1):82–92.
16. Семьянов А.В. Диффузная внесинаптическая нейротрансмиттерная передача глутамата и ГАМК. *Журнал ВНД* 2004;1:68–84.
17. Сеченов И.М. Исследование центров, задерживающих отраженные движения в мозгу лягушки. *Медицинский вестник* 1863.
18. Соколов А.Ю., Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Пантелеев С.С. Влияние баклофена и вальпроата на фоновую и вызванную активность нейронов спинального ядра тройничного нерва на модели краниоваскулярной боли. *Мед академ журн* 2007;31–9.
19. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Изд-во РАМН, 2011;512 с.
20. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестн РАМН* 2012;9:54–8.
21. Aloisi A.M., Craft R.M., Marchand S. The effects of gonadal hormones on pain. In: *Proceedings of the 11th World Congress on Pain*. E. Kalso, J.O. Dostrovsky, H. Flor (eds). Seattle: IASP Press, 2006;301–9.
22. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., Seale B. Free gamma-aminobutyric acid in brain. *J Biol Chem* 1950;187:35–9.
23. Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W. et al. Sub-types of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *International Union of Pharmacology XV. Pharmacol Rev* 1998;50:291–313.
24. Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
25. Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:728–39.
26. Benes F.M., Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:1–27.
27. Bettler B., Kaupmann K., Mosbacher J., Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors. *Physiol Rev* 2004;84:835–67.
28. Bhagwagar Z., Wylezinska M., Jerrard P. et al. Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 2007;61:806–12.
29. Blaesse P., Airaksinen M.S., Rivera C., Kaila K. Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron* 2009;61:820–38.
30. Blednov Y.A., Stoffel M., Alva H., Harris R.A. A pervasive mechanism for analgesia: Activation of GIRK2 channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:277–82.
31. Bohlhalter S., Weinmann O., Mohler H., Fritschy J.-M. Laminar compartmentalization of GABA-receptor subtypes in the spinal cord: An immunohistochemical study. *Neuroscience* 1996;16:283–97.
32. Bormann J. The “ABC” of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:16–9.
33. Bowery N.G., Hill D.R., Hudson A.L. et al. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* 1980;283:92–4.
34. Bowery N.G. GABAB receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:109–17.
35. Bowery N.G., Bettler B., Froestl W. et al. *International Union of Pharmacology XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid(B) receptors: structure and function*. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):247–64.
36. Bowery N.G., Hudson A.L., Price G.W. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1987;20:365–83.
37. Bowery N.G., Hudson A.I. Gamma-aminobutyric acid reduces the evoked release of 3H-noradrenaline from sympathetic nerve terminals. *Br J Pharmacol* 1979;66:108–9.
38. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
39. Cammack J.N., Rakhilin S.V., Schwartz E.A.A. GABA transporter operates asymmetrically and with variable stoichiometry. *Neuron* 1994;13(4):949–60.
40. Castro A.R., Pinto M., Lima D., Tavares I. Nociceptive spinal neurons expressing NK1 and GABAB receptors are located in lamina. *Brain Res* 2004;1003:77–85.
41. Castro-Lopes J.M., Tavares I., Tolle T.R., Coimbra A. Carrageen-induced inflammation of the hind foot provokes a rise of GABA-immunoreactive cells in the rat spinal cord that is prevented by peripheral neurectomy or neonatal capsaicin treatment. *Pain* 1994;56:193–201.
42. Castro-Lopes J.M., Tavares I., Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993;620:287–91.
43. Cui J.G., Linderoth B., Meyerson B.A. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 1996;66:287–95.
44. Curtis D.R., Watkins J.C. Investigations upon the possible synaptic transmitter function of gamma-aminobutyric acid and naturally occurring amino acids. In: *Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid*. Proceedings of an International Symposium. Oxford—New York—London—Paris: Pergamon Press, 1960;424–44.
45. Curtis D.R., Johnston G.A.R. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergebn Physiol* 1974;69:97–188.
46. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Effect of impact trauma on neurotransmitter and nonneurotransmitter amino acids in rat spinal cord. *J Neurochem* 1989;52:1529–36.
47. Depaulis A., Morgan M.M., Liebeskind J.C. GABAergic modulation of the analgesic effects of morphine microinjected in the ventral periaqueductal gray matter of the rat. *Brain Res* 1987;436:223–8.
48. Dickenson A.H. Balances between excitatory and inhibitory events in the spinal cord and chronic pain. *Prog Brain Res* 1996;110:225–31.
49. Dirig D.M., Yaksh T.L. Intrathecal baclofen and muscimol, but not midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:219–27.
50. Drew G.M., Siddall P.J., Duggan A.W. Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of GABAergic inhibition in the dorsal horn. *Pain* 2004;109:379–88.
51. Dworkin R.H., Corbin A.E., Young J.P. et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274–83.
52. Eaton M.J., Martinez M.A., Karmally S. A single intrathecal injection of GABA permanently reverses neuropathic pain after nerve injury. *Brain Res* 1999;835:334–9.
53. Экклс Дж. Физиология синапсов. Пер. с англ. М.: Мир, 1966;396 с.
54. Eghbali M., Gage P.W., Birnir B.



- Pentobarbital modulates gamma-aminobutyric acid-activated single-channel conductance in rat cultured hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2000;54:463–9.
55. Enna S.J., McCarron K.E. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol* 2006;54:1–27.
56. Feng H.-J., Botzolakis E.J., Macdonald R.L. Context-dependent modulation of  $\alpha\beta\gamma$  and  $\alpha\beta\delta$  GABAA receptors by penicillin: implications for phasic and tonic inhibitory. *Neuropharmacology* 2009;56:161–73.
57. Feng H. J., Naritoku D.K., Randall M.E., Faingold C.L. Modulation of audiogenically kindled seizures by gamma-aminobutyric acid-related mechanisms in the amygdala. *Exp Neurol* 2001;172:477–8.
58. Franek M., Vaculin S., Rokyta R. GABAB receptor agonist baclofen has non-specific antinociceptive effect in the model of peripheral neuropathy in the rat. *Physiol Res* 2004;53:351–5.
59. Fromm G.H. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:500–9.
60. Fyke E.M., Fonnum F. Amino acid neurotransmission: dynamics of vesicular uptake. *Neurochem Res* 1996;21(9):1053–60.
61. Ganguly K., Schinder A.F., Wong S.T. et al. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABA-ergic responses from excitation to inhibition. *Cell* 2001;105:521–32.
62. Gaspary H.L., Wang W., Richerson G.B. Carrier-mediated GABA release activates GABA receptors on hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 1998;80:270–81.
63. Gassmann M., Shaban H., Vigot R. et al. Redistribution of GABAB(1) protein and atypical GABAB responses in GABAB(2)-deficient mice. *J Neurosci* 2004;24:6086–97.
64. Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U. et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the  $\alpha_2\delta$  subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768–76.
65. Gilbert A.K., Franklin K.B. GABAergic modulation of descending inhibitory systems from the rostral ventromedial medulla (RVM). Dose-response analysis of nociception and neurological deficits. *Pain* 2001;90:25–36.
66. Green G.M., Dickenson A. GABA-receptor control of the amplitude and duration of the neuronal responses to formalin in the rat spinal cord. *Eur J Pain* 1997;1:95–104.
67. Guillon J., Levasseur V., Sonnet P. et al. Pharmacological evaluation of new baclofen derivatives. *Pharm Pharmacol Commun* 1999;5:243–7.
68. Hao J.-X., Xu X.-J., Aldskogius H. et al. Allodynia-like effect in rat after ischemic spinal cord injury photochemically induced by laser irradiation. *Pain* 1991;45:175–85.
69. Hao J.-X., Xu X.-J., Weisenfeld-Hallin Z. Intrathecal gamma-aminobutyric acid B (GABAB) receptor antagonist CGP 35348 induces hypersensitivity to mechanical stimuli in the rat. *Neurosci Lett* 1994;182:299–302.
70. Harkin L.A., Bowser D.N., Dibbens L.M. et al. Truncation of the GABAA-receptor gamma-2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002;70:530–6.
71. Hering-Hanitz R. Baclofen for prevention of migraine. *Cephalalgia* 1999;19:589–91.
72. Hough L.B., Nalwalk J.W., Leurs R. et al. Significance of GABAergic systems in the action of imiprogan, a non-opioid analgesic. *Life Sci* 2001;68:2751–7.
73. Hwang J.H., Yaksh T.L. The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat. *Pain* 1997;70:15–22.
74. Ibuki T., Hama A.T., Wang X.-T. et al. Loss GABA-immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts. *Neuroscience* 1997;76:845–58.
75. Jasmin L., Rabkin S.D., Granato A. et al. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature* 2003;424:316–20.
76. Johansen T.N., Abrahamson B., Mattsson J.P. et al. The anticonvulsant gabapentin (neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-B receptors. *Mol Pharmacol* 2002;6:1377–84.
77. Johnston G.J. GABAA receptor pharmacology. *Pharmacol Ther* 1996;69:173–98.
78. Jolivald C.G., Lee C.A., Ramos K.M., Calcutt N.A. Allodynia and hyperalgesia in diabetic rats are mediated by GABA and depletion of spinal potassium-chloride cotransporters. *Pain* 2008;140(1):48–57.
79. Jones K.A., Borowsky B., Tamm J.A. et al. GABA(B) receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA(B)R1 and GABA(B)R2. *Nature* 1998;396:674–9.
80. Kaila K. Ionic basis of GABAA receptor channel function in the nervous system. *Prog Neurobiol* 1994;42:489–537.
81. Kaneko M., Hammond D.L. Role of spinal gamma-aminobutyric acid A receptors in formalin-induced nociception in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:928–38.
82. Kaupmann K., Huggel K., Heid J. et al. Expression cloning of GABA(B) receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature* 1997;386:239–46.
83. Kirouac G.J., Li S., Mabrouk G. GABAergic projection from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaqueductal gray region and the dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol* 2004;469:170–84.
84. Koek W., France C.P., Cheng K., Rice K.C. Effects of the GABAB receptor-positive modulators CGP7930 and rac-BHFF in baclofen- and in GHB-discriminating pigeons. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341(2):369–76.
85. Krnjevic K., Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones. *Exp Brain Res* 1967;3:320–36.
86. Lanneau C., Green A., Hirst W.D. et al. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. *Neuropharmacology* 2001;41:965–75.
87. Laughlin T.M., Tram K.V., Wilcox G.L., Birnbaum A.K. Comparison of antiepileptic drugs tiagabine, lamotrigine, and gabapentin in mouse models of acute, prolonged, and chronic nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1168–75.
88. Lauren H. Gabaa receptors in experimental models of epilepsy in the developing and adult rat brain. *Turun Yliopisto Julkaisuja Annales Universitatis Turkuensis* 2007;D781:134 p.
89. Le Bars D., Dickenson A.H., Besson J.M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6:283–304.
90. Li D.P., Chen S.R., Pan Y.Z. et al. Role of presynaptic muscarinic and GABA(B) receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats. *J Physiol* 2002;543:807–18.
91. Lind G., Meyerson B.A., Winter J., Linderth B. Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: A pilot study. *Eur J Pain* 2004;8:377–83.
92. Liu Q.Y., Vautrin J., Tang K.M., Barker J.L. Exogenous GABA persistently opens Cl<sup>-</sup> channels in cultured embryonic rat thalamic neurons. *J Membr Biol* 1995;145:279–84.
93. Loubser P.G., Akman N.M. Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain. *J Pain Symptom Manage* 1996;12(4):241–7.
94. Luscher B., Keller C.A. Regulation of GABAA receptor trafficking, channel activity, and functional plasticity of inhibitory synapses. *Pharmacol Ther* 2004;102:195–221.
95. Macdonald R.L., Olsen R.W. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:569–602.
96. Malan T.P., Mata H.P., Porreca F. Spinal GABAA and GABAB receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2002;96:1161–7.
97. Malcangio M., Libri V., Teoh H. et al. Chronic (-)-baclofen or CGP36742 alters GABAB receptor sensitivity in rat brain and spinal cord. *Neuroreport* 1995;6:399–403.
98. Martin D.L., Rimvall K. Regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid synthesis in the brain. *J Neurochem* 1993;60:395–407.
99. Mayer D.J., Wolf T.L., Basbaum H. et al. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 1971;174:1351–4.
100. McCarron K.E., Ralya A., Reisman S.A., Enna S.J. Amitriptyline prevents thermal hyperalgesia and modifications in rat spinal cord GABAB receptor expression and function in an animal model of neuropathic pain. *Biochem Pharmacol*

- 2005;71(1–2):196–202.
101. Mehta A.K., Ticku M.K. An update on GABAA receptors. *Brain Res* 1999;29:196–217.
102. Meisner J.G., Marsh A.D., Marsh D.R. Loss of GABAergic interneurons in laminae I–III of the spinal cord dorsal horn contributes to reduced GABAergic tone and neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010;27:729–37.
103. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(19):971–9.
104. Miletic G., Draganic P., Pankratz M.T., Miletic V. Muscimol prevents long-lasting potentiation of dorsal horn field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA transporter GAT-1. *Pain* 2003;105:347–53.
105. Mintz I.M., Bean B.P. GABAB receptor inhibition of P-type Ca<sup>2+</sup> channels in central neurons. *Neuron* 1993;10:889–98.
106. Mody I., Pearce R.A. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABAA receptors. *Trends Neurosci* 2004;27:569–75.
107. Mohler H., Okada T. Benzodiazepine receptor – demonstration in the central nervous system. *Science* 1977;198:849–51.
108. Moore K.A., Kohno T., Karchewski L.A. et al. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002;22:6724–31.
109. Mohler H., Benke J., Benson B. et al. Diversity in structure, pharmacology, and regulation of GABAA receptor. In: *The GABA Receptors*. S.J. Enna, N.G. Bowery (eds). Totowa, New Jersey: Humana Press, 1996;11–36.
110. Nadeson R., Guo Z., Porter V. et al. Gamma-aminobutyric acid A receptors and spinally mediated antinociception in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:620–6.
111. Ng G.Y.K., Bertrand S., Sullivan R. et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001;59:144–52.
112. Nguyen T.T., Matsumoto K., Watanabe H. Involvement of supraspinal GABA-ergic systems in clonidine-induced antinociception in the tail-pinch test in mice. *Life Sci* 1997;61:1097–103.
113. Nishikawa M., Hirouchi M., Kuriyama K. Functional coupling of Gi subtype with GABA(B) receptor/adenylyl cyclase system: analysis using a reconstituted system with purified GTP-binding protein from bovine cerebral cortex. *Neurochem Int* 1997;31:21–5.
114. Ohara P.T., Granato A., Moallem T.M. et al. Dopaminergic input to GABAergic neurons in the rostral agranular insular cortex of the rat. *J Neurocytol* 2003;32:131–41.
115. Olsen R.W., Fischer J.B., Dunwiddie T.V. Barbiturate enhancement of GABA receptor binding and function as a mechanism of anesthesia. In: *Molecular and cellular mechanisms of anaesthetics*. K. Miller, S. Roth (eds). New York: Plenum, 1986;165–77.
116. Olsen R.W. GABA. In: *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coy, C. Nemeroff (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;160–8.
117. Olsen R.W., Macdonald R.L. GABAA receptor complex: structure and function. In: *Glutamate and GABA Receptors and Transporters: Structure, Function and Pharmacology*. J. Egebjerg, A. Schousboe, P. Krosgaard-Larsen (eds). London: Taylor and Francis, 2002;202–35.
118. Palma E., Amici M., Sobrero F. et al. Anomalous levels of Cl<sup>-</sup>transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;108:8465–8.
119. Perry T.L., Hansen S., Kloster M. Huntington's chorea: deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. *N Engl J Med* 1973;288:337–42.
120. Pin J.-P., Kniazeff J., Binet V. et al. Activation mechanisms of the heterodimeric GABAB receptor. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1565–72.
121. Pritchett D.B., Luddens H., Seeburg P.H. Type I and type II GABAA-benzodiazepine receptors produced in transfected cells. *Science* 1989;245:1389–92.
122. Qian H., Dowling J. Pharmacology of novel GABA receptor found on rod horizontal cells of the white perch retina. *J Neurosci* 1994;14:4299–307.
123. Reeve A.J., Dickenson A.H., Kerr N.C. Spinal effects of bicuculline: modulation of an allodynia-like state by an A1-receptor agonist, morphine, and an NMDA receptor antagonist. *J Neurophysiol* 1998;79:1494–507.
124. Reichl S., Augustin M., Zahn P.K., Pogatzki-Zahn E.M. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain* 2012;153:129–41.
125. Reyes-Vazquez C., Enna S.J., Dafny N. The parafasciculus thalami as a site for mediating the antinociceptive response to GABAergic drugs. *Brain Res* 1986;383:177–84.
126. Rivera C., Voipio J., Payne A. et al. The K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999;397:251–5.
127. Roberts E. Free amino acids of nervous tissue: some aspects of metabolism of gamma-aminobutyric acid. In: *Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid*. Proceedings of an International Symposium. Oxford–New York–London–Paris: Pergamon Press, 1960;144–58.
128. Roberts E., Frankel S.  $\gamma$ -Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *J Biol Chem* 1950;187:55–63.
129. Rode F., Jensen D.G., Blackburn-Munro G., Bjerrum O.J. Centrally-mediated antinociceptive actions of GABAA receptor agonists in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2005;516:131–8.
130. Rowbotham M.C. Neuropathic pain: from basic science to evidence-based treatment. In: *Pain 2002 – An updated review: refresher course syllabus*. M.A. Giamberardino (ed.). Seattle: IASP Press, 2002;165–76.
131. Rudolph U., Mohler H. Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:475–98.
132. Russek S.J., Farb D.H. Mapping of the beta 2 subunit gene (GABRB2) to microdissected human chromosome 5q34-q35 defines a gene cluster for the most abundant GABAA receptor isoform. *Genomics* 1994;23:528–33.
133. Sabatowski R., Galvez R., Cherry D.A. et al.; the 1008–045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26–35.
134. Salat K., Kulig K. GABA transporters as targets for new drugs. *Future Med Chem* 2011;3:211–22.
135. Sands S.A., McCarron K.E., Enna S.J. Differential regulation of GABAB receptor subunit expression and function. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:191–6.
136. Sands S.A., McCarron K.E., Enna S.J. Relationship between the antinociceptive response to disipramine and changes in GABAB receptor function and subunit expression in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Biochem Pharmacol* 2004;67:743–9.
137. Schneider S., Fyfe R. Involvement of GABA and glycine in recurrent inhibition of spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 1992;68:397–406.
138. Schofield P.R., Darlison M.G., Fujita N. et al. Sequence and functional expression of the GABAA receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 1987;328:221–7.
139. Schousboe A. Pharmacological and functional characterization of astrocytic GABA transport: a short review. *Neurochem Res* 2000;25(9/10):1241–4.
140. Schuler V., Lüschner C., Blanchet C. et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic GABA(B) responses in mice lacking GABA(B1). *Neuron* 2001;31:47–58.
141. Shafizadeh M., Semnani S., Zarrindast M.R., Hashemi B. Involvement of GABA-B receptors in the antinociception induced by baclofen in the formalin test. *Gen Pharmacol* 1997;28:611–5.
142. Sherrington C.S. Inhibition as a co-ordinative factor. Nobel lecture, 1932.

143. Sindrup S.H., Jensen T.S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002;18:22–7.
144. Sivilotti L., Woolf C.J. The contribution of GABA(A) and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol* 1994;72:169–79.
145. Slonimski M., Abram S.E., Zuniga R.E. Intrathecal baclofen in pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:269–79.
146. Sluka K.A., Willis W.D., Westlund K.N. Joint inflammation and hyperalgesia are reduced by bicuculline. *Neuroreport* 1993;5:109–12.
147. Soghomonian J.J., Martin D.L. Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:500–5.
148. Somers D.L., Clemente F.R. Dorsal horn synaptosomal content of aspartate, glutamate, glycine and GABA are differentially altered following chronic constriction injury to the rat sciatic nerve. *Neurosci Lett* 2002;323:171–4.
149. Sorkin L.S., Puig S., Jones D.L. Spinal bicuculline produces hypersensitivity of dorsal horn neurons: Effects of excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1998;77:181–90.
150. Squires R.F., Braestrup C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 1977;266:732–4.
151. Sumida T., Tagami M., Ide Y. et al. Intravenous midazolam suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg* 1995;80:58–63.
152. Sun B., Halabisky B., Zhou Y. et al. Imbalance between GABAergic and glutamatergic transmission impairs adult neurogenesis in an animal model of Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell* 2009;5:624–33.
153. Tasan R.O., Bukovac A., Peterschmitt Y.N. et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. *Neuroscience* 2011;183:71–80.
154. Thomas D.A., Navarrete I.M., Graham B.A. et al. Antinociception produced by systemic R(ρ)-baclofen hydrochloride is attenuated by CGP35348 administered to the spinal cord or ventromedial medulla of rats. *Brain Res* 1996;718:129–37.
155. Thomas D.A., McGowan M.K., Hammond D.L. Microinjection of baclofen in the ventromedial medulla of rats: Antinociception at low doses and hyperalgesia at high doses. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:274–84.
156. Todd A.J., Sullivan A.C. Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat. *J Comp Neurol* 1990;296:496–505.
157. Todorov A.A., Kolchev C.B., Todorov A.B. Tiagabine and gabapentin for the management of chronic pain. *Clin J Pain* 2005;21:358–61.
158. Udenfriend S. Identification of gamma-aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method. *J Biol Chem* 1950;187:65–9.
159. Ugarte S.D., Homanics G.E., Firestone L.L., Hammond D.L. Sensory thresholds and the antinociceptive effects of GABA receptor agonists in mice lacking the β3 subunit of the GABAA receptor. *Neuroscience* 1999;95:795–806.
160. Von Heijne M., Hao J.X., Sollevi A., Xu X.J. Effects of intrathecal morphine, baclofen, clonidine and R-PIA on the acute allodynia-like behaviours after spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain* 2001;5:1–10.
161. Ван Роенн Дж. Х., Пэйс Дж. А., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2012;495 с.
162. Wallace R.H., Marini C., Petrou S. et al. Mutant GABA(A) receptor gamma-2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nature Genet* 2001;28:49–52.
163. Wiesenfeld-Hallin Z., Aldskogius H., Grant G. et al. Central inhibitory dysfunctions: mechanisms and clinical implications. *Behav Brain Sci* 1997;20:420–5.
164. Wong R.K.S., Prince D.A. Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. *Science* 1979;204:1228–31.
165. Woolf C.J. Generation of acute pain: central mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:523–33.
166. Woolf C.J., Thompson S.W., King A.E. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J Physiol (Paris)* 1988;83:255–66.
167. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:2–15.
168. Xiang Y.Y., Wang S., Liu M. et al. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2007;13(7):862–7.
169. Yaksh T.L. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1989;37(1):111–23.
170. Yamamoto T., Yaksh T.L. Effects of intrathecal strychnine and bicuculline on nerve compression-induced thermal hyperalgesia and selective antagonism by MK-801. *Pain* 1993;54:79–84.
171. Yang K., Ma W.L., Feng Y.P. et al. Origins of GABA(B) receptor-like immunoreactive terminals in the rat spinal dorsal horn. *Brain Res Bull* 2002;58:499–507.
172. Yasaka T., Tiong S.Y.X., Hughes D.I. et al. Populations of inhibitory and excitatory interneurons in lamina II of the adult rat spinal dorsal horn revealed by a combined electrophysiological and anatomical approach. *Pain* 2010;151:475–88.
173. Yokoro C.M., Pesquero S.M., Turchetti-Maia R.M. et al. Acute phenobarbital administration induces hyperalgesia: pharmacological evidence for the involvement of supraspinal GABA-A receptors. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:397–405.
174. Zarrindast M.-R., Valizadeh S., Sahebgharani M. GABAB receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice. *Eur J Pharmacol* 2000;407:65–72.
175. Zhang A.L., Hao J.X., Seiger A. Decreased GABA immunoreactivity in spinal cord dorsal horn neurons after transient spinal cord ischaemia in the rat. *Brain Res* 1994;656:187–90.
176. Zheng W., Xie W., Zhang J. et al. Function of γ-aminobutyric acid receptor/channel r1 subunits in spinal cord. *J Biol Chem* 2003;278:48321–9.
177. Zhu S.S., Zeng Y.M., Wang J.K. et al. Inhibition of thermal hyperalgesia and tactile allodynia by intrathecal administration of gamma-aminobutyric acid transporter-1 inhibitor NO-711 in rats with chronic constriction injury. *Sheng Li Xue Bao* 2005;57:233–9.
178. Zinder O., Dar D.E. Neuroactive steroids: their mechanism of action and their function in the stress response. *Acta Physiol Scand* 1999;167:181–8.
179. Zorn S.H., Enna S.J. GABAuptake inhibitors produce a greater antinociceptive response in the mouse tail-immersion assay than other types of gabaergic drugs. *Life Sci* 1985;37(20):1901–12.

# БОЛЬ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

(обозрение материалов Российской научно-практической конференции)

Е.В. Дорохов<sup>1</sup>, М.В. Чурюканов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

**Контакты:** Максим Валерьевич Чурюканов [mchurukanov@gmail.com](mailto:mchurukanov@gmail.com)

**Pain: multidisciplinary problem (overview of materials of Russian training conference)**

*E.V. Dorohov<sup>1</sup>, M.V. Churukanov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow,*

<sup>2</sup>*Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

**Contacts:** Maksim Valer'vich Churukanov [mchurukanov@gmail.com](mailto:mchurukanov@gmail.com)

С 15 по 17 мая 2013 г. в Екатеринбурге проходила XIX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема».

Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия медицинских наук (РАМН), НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Министерство здравоохранения Свердловской области, Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ), Российское межрегиональное общество по изучению головной боли (РОИГБ).

В работе конференции приняли участие 460 специалистов из 36 городов России и стран ближнего и дальнего зарубежья, занимающихся практическими и теоретическими аспектами боли (неврологи, терапевты, нейрохирурги, мануальные терапевты, ревматологи, анестезиологи, онкологи, психологи, психиатры, стоматологи, патофизиологи, фармакологи, акушеры-гинекологи, урологи и др.). В материалы конференции включено 100 тезисов научных работ. В рамках конференции состоялись 23 секционных заседания, в ходе которых прозвучало 88 докладов, круглый стол, посвященный проблеме хирургического лечения боли в спине, совещание экспертной комиссии по проблемам организации противоболевой помощи в России, а также 10 сателлитных симпозиумов. Рассматривались следующие вопросы: фундаментальные аспекты боли, боль в спине, шее и конечностях, невропатические болевые синдромы, головная и лицевая боль, миофасциальные болевые синдромы, боль в ревматологии, болевые синдромы в онкологической практике и др.

Работа конференции открылась пленарной лекцией, подготовленной президентом РОИБ, акад. РАМН, проф. Н.Н. Яхно и проф. М.Л. Кукушкиным (Москва). Лекция была посвящена состоянию проблемы изучения и лечения боли в России и перспективам развития противоболевой помощи. Авторы отметили, что в настоящее время хроническая боль является актуальным вопросом отечественной и мировой медицины. По результатам исследований, в практике отечественного врача-терапевта основную часть пациентов составляют лица с жалобами на боль. Такому широкому распространению болевых синдромов способствует ряд факторов, среди которых первое место занимают медицинские и психосоциальные — неадекватное обследование пациента, различия в оценке болевого синдрома специалистами, неправильное разъяс-

нение врачами причин боли, свойственная многим пациентам ее катастрофизация, перспективы компенсации неработоспособности, стимулирование болевого поведения членами семьи и т. д. Причины неэффективности лечения хронических болевых синдромов в России авторы видят в недостаточном уровне образования врачей в области диагностики и лечения боли, недостаточной информированности населения, неправильной организации помощи пациентам с хронической болью, низкой активности исследований по проблеме боли в России, отсутствии индивидуализированных подходов к диагностике и лечению хронических болевых синдромов, а также в недостаточном количестве специализированных противоболевых центров и клиник. Авторы также указали на вклад биологических, психологических и социальных факторов в развитии хронической боли, что требует использования мультидисциплинарного подхода для помощи таким больным в специализированных противоболевых центрах или клиниках, поскольку эта форма оказания помощи доказала свою медицинскую и экономическую состоятельность в большинстве развитых стран мира.

На заседании, посвященном фундаментальным аспектам боли, С.И. Игонькина и соавт. (Москва) представили результаты экспериментального исследования, посвященного оценке роли иммунологического фактора в патогенезе невропатической боли. Исследование было проведено на модели периферической невропатической боли, вызванной перерезкой седалищного нерва у крыс линии Wistar. Авторы установили, что развитие невропатической боли сопровождается усиленной продукцией аутоантител к возбуждающим и тормозным нейромедиаторам. Также было показано, что интратекальное введение антител к тормозному нейромедиатору ГАМК в сегменты спинного мозга крыс приводит к появлению механической аллодинии в соответствующих дерматомах, а интратекальное введение в L<sub>IV-VI</sub> спинного мозга антител к возбуждающему нейромедиатору глутамату крысам с моделью центрального болевого синдрома существенно подавляет у подопытных животных спонтанные приступы боли. Авторы делают вывод, что образование антител может оказывать влияние на деятельность как ноцицептивной, так и антиноцицептивной системы.

Два заседания были посвящены проблемам боли в спине. Е.В. Власова и А.Е. Барулин (Волгоград) представили доклад, освещающий новые подходы к экспертной оценке боли в спине. Авторы рассказали о новом способе определения возможности симуляции, диссимуляции и аггравации больными своих симптомов, а также привели предвари-

тельные результаты исследования, проведенного у больных с болью в спине с использованием новой методики. Они отметили высокий процент больных, дававших врачу ложное представление о боли в спине, и значимость вклада психологических, социальных, этнических и культурных факторов не только в патогенез, но и в проблему адекватной диагностики хронических болевых синдромов в спине.

В докладе В.В. Алексеева и соавт. (Москва) были представлены предварительные результаты оценки эффективности и безопасности применения хондропротекторов в лечении хронических болевых синдромов в пояснично-крестцовой области. По их данным, значимое уменьшение интенсивности боли в указанной области, снижение индекса инвалидизации по Освестри и употребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были отмечены более чем у 90% пациентов. Это говорит о том, что хондропротекторы заслуживают серьезного внимания в терапии хронических болевых синдромов в пояснично-крестцовой области.

Доклад В.А. Широкова и соавт. (Екатеринбург) был посвящен особенностям болевых синдромов, возникающих при остеопорозе. Авторы отметили, что, помимо хронических болевых синдромов, остеопороз связан с риском вертебральных переломов, существенно ухудшающих качество жизни. Исходя из этого, при выборе анальгетической терапии для больных остеопорозом авторы рекомендуют назначение бисфосфонатов.

Традиционно большое внимание на конференции было уделено проблемам головной и лицевой боли. На заседании, посвященном ведению пациентов с вторичной головной болью, были представлены данные исследования, проведенного Уральской государственной медицинской академией и Центром головных болей госпиталя Глоустрапа, Копенгагенский университет (Дания). Авторы изучали частоту различных типов головной боли у пациентов с интракраниальными аневризмами до их разрыва. Было показано, что большинство пациентов в течение 1 года до разрыва аневризмы страдали головной болью, причем преобладающим типом боли у них явилась мигрень без ауры. В выводах авторы подчеркивают важность дополнительного обследования пациентов с диагнозом мигрени без ауры для исключения наличия у них интракраниальных аневризм.

В работе З.Д. Мамедовой и В.А. Парфенова (Москва) изучались особенности головной боли при церебральном инфаркте. Показано, что природа головной боли при церебральном инфаркте неоднозначна. Отмечена высокая частота головной боли при инфаркте в вертебробазиллярном бассейне (по сравнению с инфарктом в каротидной системе), что может быть связано с высокой вероятностью поражения системы тройничного нерва при закупорке внутричерепной артерии и возникновения очаговой ишемии. При этом авторы указывают, что в период церебрального инфаркта возможно развитие первичной головной боли, которая может быть спровоцирована стрессовой ситуацией, обусловленной развитием инсульта и госпитализацией.

На заседании, посвященном новым аспектам патогенеза и лечения мигрени, проф. Е. Олесен (Дания) выступил с лекцией о патогенезе, современных стандартах и принципах лечения мигрени и других трудных видов головной боли, в частности головной боли, связанной с избыточным применением анальгетиков (абюзусной). Среди факторов патогенеза докладчик выделил внешние, на долю которых приходится 50% риска возникновения мигрени (большое

количество коморбидных расстройств, уровень образования, употребление алкоголя и тяжелые физические нагрузки). Докладчик особо отметил важность соблюдения алгоритмов, рекомендованных международными стандартами для лечения мигрени и абюзусной головной боли.

В работе Р.Г. Есина и соавт. (Казань) был затронут вопрос о роли миогенного компонента в патогенезе мигренозных атак. Авторы представили предварительные результаты исследования, включавшего пациентов различных возрастных групп с мигренью без ауры. Показано, что у всех пациентов определялись миогенные триггерные зоны – латентные или активные, воздействие на которые в совокупности с действием триптанов приводило к значительно более быстрому регрессу мигренозных атак.

Отдельное заседание было посвящено вопросам патогенеза, диагностики и лечения головной боли у пациентов пожилого возраста. В работе Е.А. Кузнецовой (Казань) были приведены результаты исследования, проведенного у 70 пожилых пациентов. Авторы отметили, что основными патогенетическими факторами хронизации головной боли, способствующими поддержанию стойкого болевого синдрома, в пожилом возрасте являются хроническая ишемия мозга в вертебробазиллярном бассейне и дисфункция антиноцицептивной системы ствола мозга. При повышенной рефлекторной активности тригеминальной системы авторы рекомендуют включать антиконвульсанты в схемы лечения головной боли у пожилых пациентов.

З.Д. Мамедова и соавт. (Москва) сообщили о результатах исследования, посвященного головной боли у пациентов при гипертоническом кризе. Во время криза возникновение головной боли может быть не только следствием повышения артериального давления (АД), но и приступом первичной головной боли (мигрени, головной боли напряжения), который сопровождается дополнительным повышением АД. Использование в терапии гипертонического криза, сопровождающегося головной болью, средств и методов профилактики первичной головной боли (психотерапия, антидепрессанты, миорелаксанты) способствует снижению частоты как гипертонических кризов, так и головной боли, которую часто ошибочно связывают с колебаниями АД у пациентов с артериальной гипертензией.

На заседании, посвященном лицевой боли, основное внимание было уделено вопросам лечения и профилактики тригеминальной невралгии. Е.В. Балязина и соавт. (Ростов-на-Дону) представили новые данные о патогенезе тригеминальной невралгии. Авторы сообщили, что патогенетической основой классической невралгии тройничного нерва чаще всего является васкулоневральный конфликт между корешком тройничного нерва и верхней мозжечковой артерией, когда вершина петли этой артерии пересекает корешок в вертикальной плоскости и вызывает длительную перемежающуюся компрессию с развитием демиелинизации в области компрессии. Контакт артерии с корешком без пересечения его в вертикальной плоскости не вызывает васкулоневральный конфликт. Кроме того, были представлены данные, указывающие на то, что перемещение петли верхней мозжечковой артерии в бесконфликтное положение позволяет предупредить рецидив невралгии тройничного нерва.

На заседаниях по проблемам невропатической боли широко обсуждались вопросы диабетической невропатии. В работе Д.А. Дудина и соавт. (Екатеринбург) рассмотрена проблема ранней диагностики этого заболевания. По данным мировой литературы, периферическая невропатия

может развиваться даже у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, при этом болевой синдром встречается у 20–30% пациентов с диабетической невропатией. В связи с этим, помимо традиционного неврологического осмотра, для выявления данного заболевания авторы предлагают использование более информативных методов диагностики. Так, количественное сенсорное тестирование для объективизации поражения чувствительных волокон может способствовать ранней диагностике и служить основанием для изменения тактики сахароснижающей терапии.

В докладе Т.Г. Саковец и соавт. (Казань) были приведены современные данные мировой литературы о механизмах патогенеза болевого синдрома при периферической диабетической невропатии. В настоящее время в генезе болевого синдрома наибольшая роль отводится повышенной экспрессии натриевых каналов Nav1.3 и Nav1.6, которые у взрослых в норме в небольшой степени представлены в периферической нервной системе, гибели С-волокон в результате патологического процесса при сахарном диабете с развитием центральной сенситизации и повреждением Аδ-волокон, что ведет к холодовой гипералгезии, активации кальциевых каналов, а также внеклеточной протеинкиназозависимой сигнализации. Также в патогенезе боли в экспериментальных моделях при диабетической полиневропатии выявлена значимость локальной гипергликемии в индуцировании механической гипералгезии.

Отдельное заседание было посвящено невропатической боли, ассоциированной со скелетно-мышечными расстройствами. В докладе С.А. Лихачева и соавт. (Минск, Беларусь) представлены результаты исследования особенностей болевого восприятия в периоды моторных флюктуаций при болезни Паркинсона на примере мигательного рефлекса (МР). Авторы обследовали 78 пациентов с болезнью Паркинсона и моторными флюктуациями, вызванными приемом ДОФА-содержащих препаратов. Авторы пришли к выводу, что в «on-off» периоды, помимо моторных флюктуаций, наблюдаются и флюктуации в сенсорном восприятии, протекающие параллельно изменениям возбудимости МР, а изменчивость его параметров под влиянием принимаемых препаратов может отражать некоторые нейродинамические особенности премоторного контроля за ствольными рефлексам.

В исследовании, проведенном В.А. Широковым и соавт. (Екатеринбург), проанализировано комплексное лечение многоуровневых невропатий верхних конечностей. Авторы сопоставили данные клинического (неврологический статус, характер болевого синдрома по опросникам, психоэмоциональные проявления) и нейрофизиологического (электронейромиография – ЭНМГ) исследования у пациентов с такими невропатиями. У 1/4 пациентов было выявлено расхождение между клиническим диагнозом и данными ЭНМГ. У половины пациентов, у которых наблюдалось сочетание синдромов запястного и кубитально-го каналов, была обнаружена шейная компрессионная радикулопатия. Авторы отметили, что при локальной инъекционной терапии многоуровневых невропатий наилучшие результаты были достигнуты только при комплексном воздействии на всех уровнях поражения.

Работа А.Ф. Беляева и соавт. (Владивосток) была посвящена результатам исследования влияния постановки брекет-систем на возникновение болевых синдромов. Авторы обследовали 63 пациента (в основном от 10 до 16 лет), которым устанавливались брекет-системы для коррекции

прикуса и деформации зубного ряда. Всем пациентам проводили общеклиническое и неврологическое исследование, включавшее опрос с акцентом на болевой анамнез, мануальное тестирование, рентгенографию и компьютерную стабилотографию. Было показано, что коррекция прикуса путем постановки брекет-систем может влиять на формирование осанки у детей и во многих случаях приводит к развитию болевых синдромов, среди которых первое место занимает головная боль напряжения. Авторы рекомендуют для профилактики болевых синдромов у пациентов с брекет-системами проводить стабилотографическое исследование влияния коррекции прикуса на осанку.

На заседании, посвященном онкологической боли, с докладом выступила Н.А. Осипова (Москва), которая обратила внимание на проблему доступности сильнодействующих анальгетиков. Анализ ситуации показывает, что в России неудовлетворительное оказание противоболевой лекарственной помощи больным разного профиля с широко распространенными неонкологическими болевыми синдромами связано с недоступностью для большинства из них эффективных опиоидсодержащих анальгетиков предметно-количественного учета. Причиной низкой доступности этих сильнодействующих ненаркотических анальгетиков являются необоснованные административные ограничения при назначении и выписывании врачами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) рецептов на эти препараты (форма № 148-1/у-88). Автор отметила, что объективные причины и официальные предписания относительно ограничения практического использования необходимых больным средств обезболивания этой группы не существуют, а в приказе Минздравсоцразвития РФ № 110 от 27.02.2007 в редакции от 20.01.2011 № 13н четко указан несложный порядок выписывания рецепта конкретной формы на сильнодействующие лекарственные средства. Таким образом, назначение и выписывание рецептов неправомерно ограничивается на уровне ЛПУ, даже для ненаркотических опиоидсодержащих препаратов с последствиями медицинского, социального, гуманитарного и экономического характера.

На отдельном заседании обсуждались вопросы связи болевых синдромов с психоэмоциональными нарушениями. Л.Р. Ахмадеева и соавт. (Уфа) представили предварительные результаты исследования уровня апатии, утомляемости и усталости у госпитализированных пациентов с болевыми синдромами неврологического и терапевтического профиля. Средние показатели апатии и усталости были близки к патологическому порогу, при этом у работающих они оказались существенно ниже, чем у пенсионеров. Была выявлена связь между интенсивностью боли и выраженностью апатии и усталости. Уровень усталости также напрямую зависел от удовлетворенности своим физическим состоянием, а уровень апатии был связан с неудовлетворенностью семейным положением. Авторы указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении для определения причинно-следственных связей между апатией и болевыми синдромами.

А.Ф. Зарипова и соавт. (Казань) исследовали восприятие головной боли и боли в спине у лиц опасных профессий. Авторы сообщили о преобладании у всех пациентов синдромов дисфункционального генеза – хронической головной боли напряжения или дисфункциональных болей в спине, объективно не связанных со структурной патологией, что указывает на важность включения в скрининговое

обследование данной категории больных нейропсихологического тестирования, а при выявлении первичного психосоматического генеза болевых ощущений — на необходимость психотерапевтической коррекции внутриличностных конфликтов в качестве метода этиотропной терапии.

П.Я. Бранд (Москва) представил результаты исследования эмоционально-личностных характеристик пациентов с болевым синдромом после травмы спинного мозга. Автор отметил, что болевой синдром при такой травме не зависит от ее механизма и уровня. Вместе с тем была выявлена тесная корреляция ( $p < 0,01$ ) между интенсивностью боли и такими показателями, как личностная и реактивная тревожность, уровень катастрофизации боли, степень депрессии, отношение пациента к болевому синдрому. Таким образом, психическое и физическое самочувствие зависит от выбора копинг-стратегий в момент столкновения с психотравмирующей ситуацией. Информированность пациентов о возможности возникновения болевого синдрома после травмы спинного мозга играет важную роль в формировании «положительного» отношения к боли, а использование активных поведенческих стратегий способствует снижению ее интенсивности.

Большое внимание было уделено вопросам развития противоболевой медицинской помощи в России. На соответствующем секционном заседании прозвучал доклад М.В. Чурюканова (Москва) о результатах исследования, проведенного с целью обоснования целесообразности совершенствования противоболевой помощи в нашей стране. Автор отметил высокую представленность пациентов с хроническими болевыми синдромами на неврологическом приеме в системе добровольного медицинского страхования, а также высокий процент людей молодого и среднего возраста, на который приходится период высокой трудовой активности, что обуславливает большие трудовые и экономические потери как следствие существенного снижения трудоспособности данной категории больных и необходимость повышения эффективности противоболевой помощи путем организации междисциплинарного лечения в соответствии с мировым опытом.

Э.Г. Борисова (Воронеж) поделилась положительным опытом профилактики болевых синдромов лица и полости рта в специализированном стоматоневрологическом центре. Она отметила, что в представленном центре для диагностики болевых синдромов широко используются не только методы визуализации, функциональной и лабораторной диагностики, но и психологические опросники, в том числе посвященные оценке качества жизни. В центре проводится регулярная диспансеризация, целями которой являются изучение и устранение причин, способствующих развитию болевых синдромов лица и полости рта; ориентация на ведение здорового образа жизни; активное выявление и лечение начальных форм стоматоневрологических заболеваний; предупреждение рецидивов, обострений и осложнений таких заболеваний; динамическое наблюдение, предусматривающее периодические посещения пациентом стоматоневрологического

центра и проведение лечебно-профилактических мероприятий. Налажено взаимодействие центра с другими, в том числе многопрофильными, медицинскими учреждениями региона. Представленные в докладе данные наглядно демонстрируют важность мультидисциплинарного подхода не только к лечению, но и к профилактике хронических болевых синдромов.

М.Г. Василенко (Москва) выступила с сообщением о положительном опыте работы кабинета боли, организованном в частной клинике ОАО «Медицина». В ее докладе описан процесс организации болевого кабинета и приведены результаты работы в течение первого года. Автор указала, что сотрудники кабинета придерживаются мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению хронических болевых синдромов, а также сообщила о планируемых мероприятиях по совершенствованию работы кабинета. Положительный опыт деятельности и рентабельность такого кабинета в частной клинике свидетельствуют о целесообразности организации подобных подразделений в структуре государственных медицинских учреждений Москвы.

В докладе В.А. Широкова (Екатеринбург) была затронута проблема боли как детерминанты профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы (в частности, невралгий, радикулопатий, вибрационной болезни). Было показано, что заболевание начинается с болевого синдрома не во всех случаях, а боль часто возникает уже в стадии прогрессирования. Кроме того, существуют различные безболевы формы профессиональной патологии нервной системы. Автор указал на важность научного обоснования клинических проявлений и диагностики для пересмотра и/или внесения изменений в существующие классификации профессиональных заболеваний периферической нервной системы, а также подготовки врачей первичного звена, на которых лежит ответственность за информирование работающих в неблагоприятных производственных условиях о ранних клинических проявлениях профессиональной патологии.

В рамках конференции был впервые проведен конкурс работ молодых ученых. Целесообразность этого мероприятия была продиктована необходимостью стимуляции научных исследований по проблемам боли в России, дефицит которых был отмечен на пленарной лекции, подготовленной Н.Н. Яхно и М.Л. Кукушкиным. Из представленных для участия в конкурсе работ были отобраны 4, авторы которых выступили на конференции. Победителями конкурса стали И.П. Кривцова (Екатеринбург) и Е.В. Дорохов (Москва), получившие возможность посещения Европейских Школ по боли, которые пройдут осенью 2013 г. в Италии и Австрии. На предстоящих конференциях планируется продолжить проведение подобного конкурса.

*Президиум РОИБ выражает благодарность всем организаторам и участникам конференции. Подробно с ее материалами можно ознакомиться в «Российском журнале боли», №1, 2013 г., размещенном на официальном сайте РОИБ — [www.painrussia.ru](http://www.painrussia.ru)*

# ДОСТУПНОСТЬ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИИ

Г.Р. Абузарова<sup>1</sup>, Г.С. Алексеева<sup>1</sup>, З.Ш. Нигматуллина<sup>2</sup>, С.В. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва,  
<sup>2</sup>ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва

*Проанализированы данные по поставкам наркотических анальгетиков в неинвазивных формах (НАНФ) в аптечные учреждения России за 2002–2012 гг. Результаты свидетельствуют о крайне низком уровне использования НАНФ в России у онкологических больных. Реальная обеспеченность этими препаратами составляет не более 5,2%. Предполагается, что существующий дефицит неинвазивных сильных опиоидных анальгетиков компенсируется ампулированными препаратами.*

**Ключевые слова:** неинвазивные формы наркотических анальгетиков, обезболивание, онкологические больные.

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

## Accessibility of narcotic analgetics for treatment of pain syndrome in oncology practice

G.R. Abuzarova<sup>1</sup>, G.S. Alekseeva<sup>1</sup>, Z.Sh. Nigmatullina<sup>2</sup>, S.V. Kuznecov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, Moscow, <sup>2</sup>Moscow Endocrine Plant, Moscow

*The data on the supply of narcotic analgetics in non-invasive forms (NANIF) in Russian pharmaceutical institutions in 2002–2012 were analyzed. The results indicate an extremely low level of NANIF use in oncological patients in Russia Federation. The actual provision of these drugs is not more than 5.2%. It is supposed that the current deficit of noninvasive strong opioid analgesics is compensate by ampouled forms of medications.*

**Key words:** non-invasive forms, pain relief, oncological patients.

**Contacts:** Guzel Rafailovna Abuzarova [abuzarova\\_mnioi@bk.ru](mailto:abuzarova_mnioi@bk.ru)

После окончания Великой Отечественной войны в нашей стране было много больных с хроническими болевыми синдромами, обусловленными последствиями ранений и увечий. Обеспечение этих больных наркотическими препаратами было достаточно свободным, поскольку в то время наркомания не являлась значимой социальной проблемой. Имевшие место отдельные случаи использования в нелегальном обороте наркотических и психотропных препаратов исходили из медицинских учреждений. В начале 70-х годов XX в. массовая наркомания охватила США, затем Европу, а после крушения Советского Союза распространилась и на Россию. Начиная с 90-х годов основными источниками нелегальных наркотиков были уже не медицинские утечки — они стали поставляться через зарубежный наркотрафик.

За последние 25 лет для предотвращения нецелевого использования медицинских психотропных и наркотических средств была полностью пересмотрена нормативно-правовая база и ужесточен контроль за назначением и использованием этих препаратов. В настоящее время существует более 50 нормативных документов и инструкций различного уровня, регламентирующих назначение и хранение психотропных и наркотических средств в медицинских учреждениях. Принятие столь жестких, но необходимых мер не только практически полностью устранило утечки медицинских препаратов в нелегальный оборот, но и значительно осложнило возможность легального использования наркотических и психотропных препаратов в медицинских целях.

Во многих медицинских организациях существует практика административного ограничения назначения врачами опиоидных анальгетиков, сокращаются заявки на наркотические анальгетики. По оценке зарубежных экспертов, использование в медицинских целях наркотических лекарственных препаратов в медицинских организациях России в десятки и сотни раз ниже по сравнению с экономически развитыми странами Европы, США, а также с бывшим СССР.

Основными причинами сложившейся ситуации являются опиоидофобия среди медицинских работников и пациентов, их правовая неграмотность, жестко регламентированная процедура учета и контроля опиоидных анальгетиков, экономические причины, недостаточная информированность врачей о современных методах обезболивания.

Особенно остро эта проблема отражается на онкологических больных с генерализованными формами злокачественных новообразований и лицах, страдающих от неадекватной терапии боли.

В 2011 г. количество пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), состоящих на учете в онкологических учреждениях Российской Федерации, составляло 2 900 629 человек, или 2% населения. Численность популяции больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО превысила 0,5 млн (522 410), при этом III и IV стадии заболевания диагностируются в 43% случаев, подавляющее большинство таких больных находится в стадии распространенного онкологического процесса и нуждаются или будут нуждаться в ближайшее время в обезболивающей терапии [3, 11].

В соответствии с Руководством ВОЗ «Обезболивание при раке» (1986/1996) терапию онкологической боли осуществляют по 5 основным принципам: 1) неинвазивно «через рот» — без инъекций, 2) «по часам» — превентивно, не дожидаясь сильной боли, 3) «по восходящей» — в соответствии с «лестницей ВОЗ», 4) индивидуально, 5) с вниманием к деталям. «Лестница фармакотерапии ВОЗ» предельно проста, поскольку предназначена для безопасной терапии боли врачами общей практики, семейными врачами и фельдшерами в условиях сельской местности. На начальном этапе используют неопиоидные анальгетики (первая ступень), при их неэффективности дополнительно назначают слабые опиоиды (трамадол, кодеин), при их недостаточном эффекте применяют сильнодействующие препараты (морфин, фентанил, бупренорфин). Соблюдение этих правил обеспечивает эффективный контроль боли у 70–90% больных [6, 11].



Таблица 1. Объемы поставок НАНФ в России за 2008 г.

Препарат	В целом по России		В Москве		В остальных регионах России	
	число упаковок	% упаковок	число упаковок	% упаковок	число упаковок	% упаковок
МСТ-континус	21 169	100	15 618	73,8	5551	26,2
ТТС фентанила (Дюрогезик)	19 302	100	10 685	55,4	8617	44,6

Для терапии хронической боли (онкологической и неонкологической) в странах Европейского экономического союза производится 23 химических типа опиоидов в виде 59 различных неинвазивных лекарственных форм опиоидных анальгетиков (без учета комбинированных препаратов, таких как кодеин+парацетамол и пр.). Например, существует 5 видов препаратов цитрата фентанила: назальный спрей, буккальные и сублингвальные таблетки, леденцы (похожие на конфеты чупа-чупс), содержащие фентанил, буккальные пластинки. Эти формы предназначены для немедленного высвобождения препарата при терапии прорывов боли. Другие опиоидные анальгетики выпускаются в таблетках и капсулах для длительного высвобождения, рассчитанного на 12–24 ч, или в пластырях, которые действуют 3–4 или 7 сут, ректальных свечах, растворах для приема внутрь и др. [9].

В нашей стране используются только 4 неинвазивные формы опиоидных анальгетиков, из них 2 препарата для терапии сильной и умеренной боли: морфина сульфат – таблетки пролонгированного действия (12 ч), трансдермальная терапевтическая система (ТТС) фентанила (пластырь на 3 сут), а также 2 формы слабого опиоидного анальгетика трамадола гидрохлорида: таблетки ретард и капсулы. Крайне ограниченно трамадола гидрохлорид применяется в каплях и свечах в связи с незначительными по объему поставками из-за рубежа и отсутствием отечественных аналогов. Кроме того, в России зарегистрирован и производится оригинальный отечественный опиоидный анальгетик просидол, сопоставимый по анальгетическому потенциалу с промедолом, но выпускающийся в буккальных (трансмукозальных) таблетках. Препарат раньше широко применяли для терапии боли в онкологии, но по ряду организационных причин он пока используется ограниченно и только в условиях стационаров.

В Российской Федерации только 4 предприятия имеют право производить и производят лекарственные средства, содержащие наркотические вещества, но лишь Московский эндокринный завод с 2002 г. является единственным официальным дистрибьютором ТТС фентанила и таблеток морфина пролонгированного действия, а также производителем полного ассортимента инъекционных наркотических препаратов.

В настоящей работе мы проанализировали данные за 2002–2012 гг. по поставкам наркотических анальгетиков в неинвазивных формах (НАНФ) в аптечные учреждения России, официально полученные от Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии (ЦИТЭИ) при ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России и от ФГУП «Московский эндокринный завод».

Вначале были исследованы данные за «предкризисный» 2008 г., который мы выбрали как наиболее благоприятный в финансовом отношении. В дальнейшем отдельно

были проанализированы аналогичные данные за 2002–2010 и 2011–2012 гг. В ходе исследования дополнительно возникла необходимость оценки общих объемов поставок таких инъекционных препаратов, как промедол 1% и 2%, омнопон 2% и морфина гидрохлорид 1%.

Потребность в НАНФ определяли исходя из рекомендаций ВОЗ о необходимости применения опиоидных препаратов 3-й степени у 70% больных, а также по числу больных, умерших от ЗНО за предшествующий год, по данным ЦИТЭИ. Расчетное число больных, получивших НАНФ, определяли исходя из количества использованных препаратов в течение 1 мес терапии. Мы основывались на расчете потребности в 2 упаковках ТТС фентанила на 1 больного за 30 дней терапии, поскольку 1 пластырь рассчитан на 3 сут и 1 упаковка содержит 5 пластырей, что соответствует 15 дням терапии. Аналогично рассчитывали число больных, получивших морфина сульфат в таблетках пролонгированного (12 ч) действия (МСТ-континус) в течение 30 дней терапии. Поскольку за сутки используют 2 таблетки, а в 1 упаковке находится 20 таблеток, на 1 больного за 1 мес расходуется 3 упаковки МСТ-континус.

На первом этапе подробный анализ был проведен по поставкам НАНФ за 2008 г. (табл. 1). Согласно данным ФГУП «Московский эндокринный завод», в целом в России в этом году было поставлено 21 169 упаковок морфина в таблетках ретард и 19 302 упаковки ТТС фентанила. В соответствии с приведенной выше методикой расчета этого количества хватило на 26 358 условных онкологических больных для лечения в течение 1 мес (табл. 2). Потребность в НАНФ в 2008 г. составила 200 640 больных (70% от всех умерших от ЗНО; см. табл. 2). Таким образом, обезболивающими препаратами были обеспечены всего 13,1% нуждающихся в них больных. Понимая, что этот показатель недостаточно объективен, мы провели аналогичный раздельный анализ поставок НАНФ в Москве и регионах России (см. табл. 1, 2). Расчетное число онкологических пациентов в Москве, получивших пролонгированный морфин в таблетках, составило 5206, в регионах РФ – 1850 больных. В соответствии с таким же расчетом ТТС фентанила получали 10 685 больных в Москве и 8617 больных за ее пределами. Сопоставив эти данные с расчетной потребностью в сильнодействующих опиоидах за 2008 г., мы получили показатели обеспечения онкологических больных НАНФ за этот год.

В результате анализа мы пришли к выводу, что почти 3/4 (74%) всего объема морфина в таблетках пролонгированного действия и более половины (56%) всех пластырей с фентанилом были использованы в пределах Москвы. Это определило высокий показатель обеспечения онкологических больных столицы современными неинвазивными опиоидными анальгетиками (68%), сопоставимый со стандартами ВОЗ (70–90%). Вместе с тем истинный средний уровень использования НАНФ онкологическими больными в остальных регионах России снизился до недопустимо

Таблица 2. Расчетная потребность в НАНФ и обеспеченность ими онкологических больных в России в 2008 г.

Контингенты больных с ЗНО	В целом по России	В Москве	В остальных регионах России
Общее число больных, умерших от ЗНО	286 628	23 362	263 266
Расчетное число больных, нуждавшихся в обезболивании опиоидами 3-й ступени (70% умерших)	200 640	16 353	184 286
Расчетное число больных, получавших МСТ-континус	7056	5206	1850
Расчетное число больных, получавших ТТС фентанила (Дюрогезик)	19 302	10 685	8617
Расчетное число больных, получавших НАНФ	26 358	15 891	10 467
Доля больных, получавших НАНФ, от общего числа больных, умерших от ЗНО, %	9,2	68,0	4,0
Обеспеченность потребности в пролонгированных опиоидах*, %	13,1	97,2	5,2

**Примечание.** \* – обеспеченность потребности в пролонгированных опиоидах как отношение числа больных, нуждавшихся в обезболивании опиоидами 3-й ступени, к расчетному числу больных, получавших НАНФ.

низкого уровня – 4%, а реальная обеспеченность этими препаратами составила всего 5,2%.

На втором этапе был проведен анализ использования НАНФ за последние 10 лет в России в целом, отдельно в Москве и Санкт-Петербурге, а также в остальных регионах России. В результате обработки полученных данных были составлены таблицы и диаграммы, наглядно отражающие динамику объема поставок НАНФ за исследуемый период (рис. 1, 2).

МСТ-континус производится компанией «Мундифарма» и поставляется в Россию из-за рубежа с 1996 г. в минимальных объемах, сопоставимых с данными за 2004 г. Поскольку ФГУП «Московский эндокринный завод» начал дистрибуцию этого препарата только с 2002 г., общий объем поставок за период 2002–2004 гг. следует признать стабильно невысоким. Начиная с 2005 г. и по 2012 г. общий объем поставок этой формы морфина увеличился в 2 раза, достиг максимальных показателей в 2005 г. и 2008–2009 гг., после чего стабильно снижался (см. рис. 1). Обращает на себя внимание, что за весь анализируемый период больше

половины таблеток морфина пролонгированного действия осталось в пределах Москвы.

ТТС фентанила (Дюрогезик, фирма «Янссен-Силаг») начали впервые поставлять в нашу страну с 2002 г., но в небольших объемах, которые не были введены в электронную базу данных. В отличие от таблеток морфина, на первых этапах ТТС фентанила более широко использовали в регионах (за исключением 2009 г.). Однако объемы поставок препарата также отличаются нестабильностью и снижением их общего числа начиная с 2009 г., несмотря на то что с 2011 г. в России появилась еще одна форма ТТС фентанила (Фендивия, фирма «Такеда-Никомед»).

Можно сделать вывод, что в период с 2009 по 2012 г. снабжение больных сильнодействующими неинвазивными анальгетиками не только не улучшилось, но даже несколько ухудшилось. Однако, по данным за 2013 г., наметилась тенденция к улучшению, поскольку только за первые 6 мес поставки достигли среднегодовых показателей 2007 и 2010 гг.

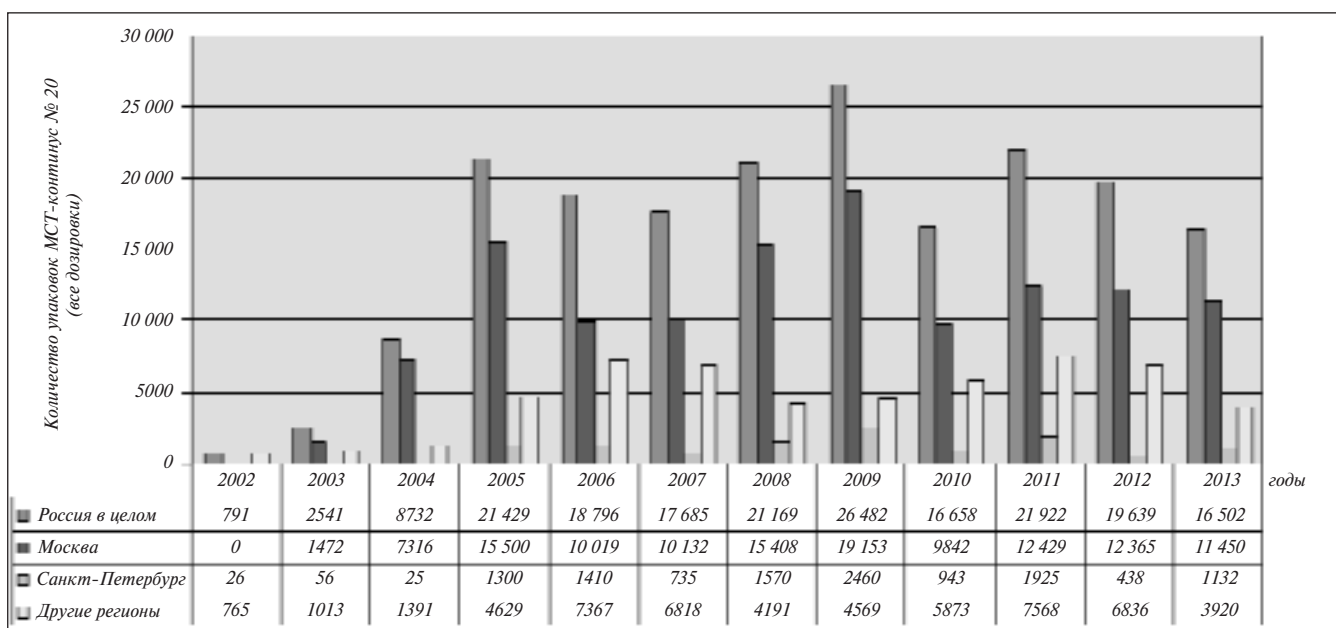


Рис. 1. Поставки МСТ-континус в России в целом и в отдельных регионах за 2002–2012 гг. и первое полугодие 2013 г.

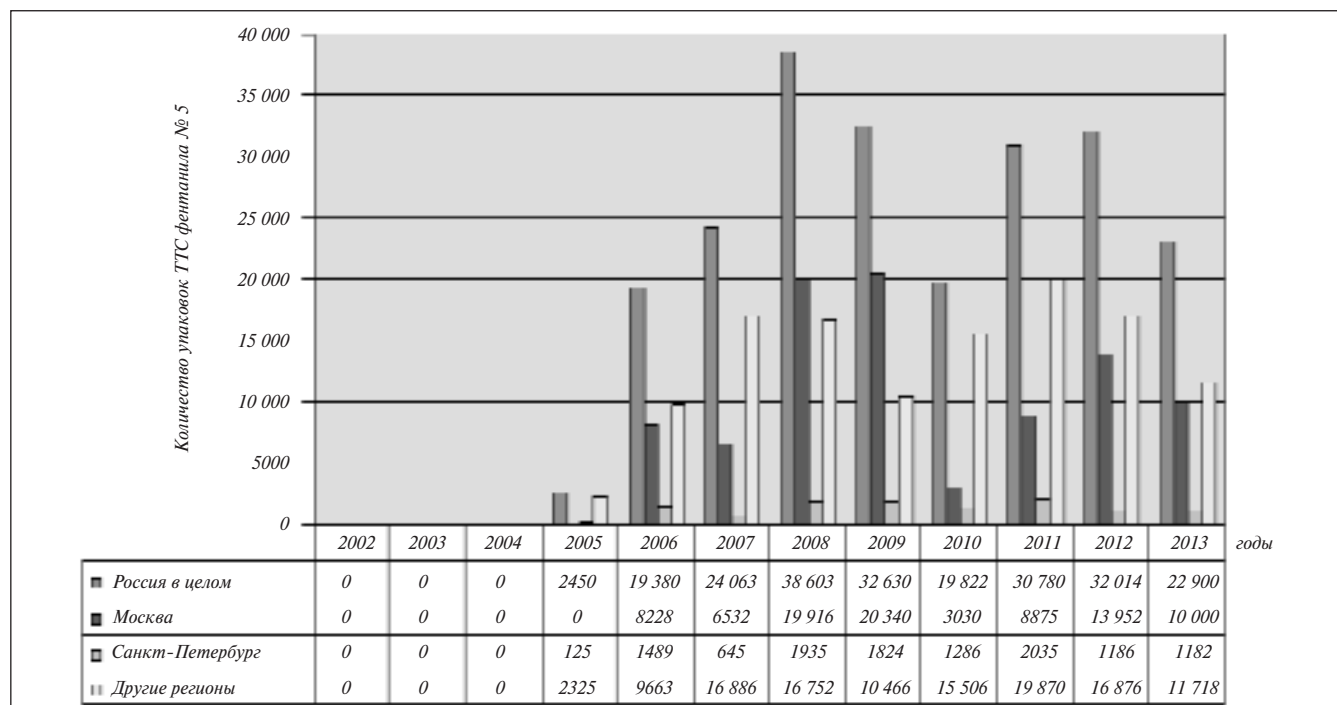


Рис. 2. Поставки ТТС фентанила в России в целом и в отдельных регионах за 2002–2012 гг. и первое полугодие 2013 г.

Полученные результаты дали основание предположить, что широкое использование рутинных форм наркотических препаратов в ампулах компенсирует существующий дефицит неинвазивных сильных опиоидных анальгетиков. В нашей стране для терапии хронической боли у онкологических больных применяются следующие инъекционные препараты: промедол (тримеперидин) 1% (10 мг) и 2% (20 мг), морфин 1% (10 мг) и омнопон 2% (2,0 мл).

Следует объяснить с позиций современной алгологии, почему промедол, широко используемый в нашей стране для терапии сильной боли (например, послеоперационной), не следует применять продолжительное время для обезболивания у онкологических больных. Хотя промедол имеет много положительных качеств, из которых важнейшими являются его атропиноподобные и спазмолитические свойства, биоэлиминация этого препарата сопровождается образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита нормеперидина, который стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период полувыведения (15–20 ч), поэтому может наблюдаться кумулятивный эффект. Во всех зарубежных руководствах аналог промедола меперидин рекомендуется применять только кратковременно (до 48 ч). Назначение меперидина и тримеперидина онкологическим больным с почечной недостаточностью (например, после многочисленных курсов химиотерапии) может привести к накоплению метаболита и развитию нормеперидиновой интоксикации [1, 4, 5, 7–9]. В связи с этим предпочтительно подкожное введение морфина гидрохлорида, который выпускается в виде 1% раствора в ампулах для инъекций по 1,0 мл (10 мг), или омнопона. Омнопон является смесью морфина и других алкалоидов пиперидинового ряда. В 1,0 мл 2% раствора омнопона содержится: морфина гидрохлорида – 13,4 мг, наркотина – 5,4 мг, папаверина гидрохлорида – 0,72 мг, кодеина – 1,44 мг, тебаина – 0,1 мг. Кроме того, проме-

дол необходимо хранить в холодильнике при температуре 14–16 °С или до 20 °С.

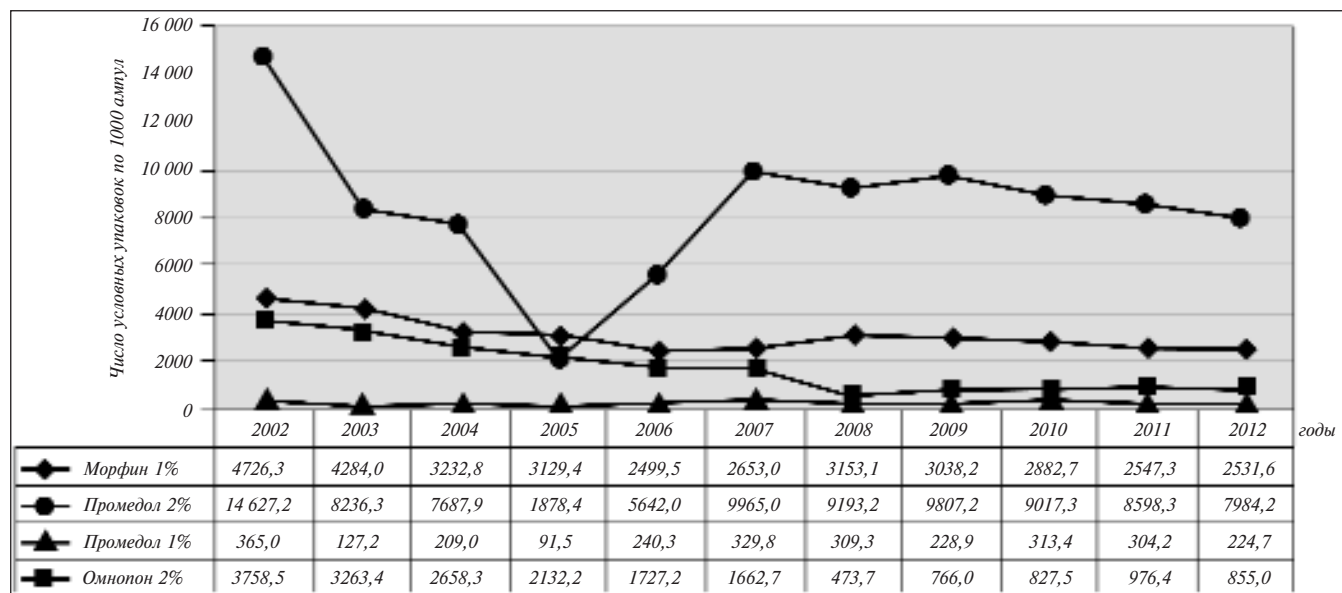
Мы не располагали данными о поставках этих наркотических анальгетиков в аптечные сети для использования в амбулаторной практике для терапии боли в онкологии. Мы могли только косвенно судить о доступности ампулированных форм по динамике общих объемов их поставок в целом по России, что наглядно представлено на рис. 3.

Приведенные объективные данные свидетельствуют о том, что наиболее востребованным в нашей стране наркотическим анальгетиком является промедол 2% в ампулах по 1,0 мл, однако его поставки сократились с 2002 по 2012 г. на 45,4% (почти в 2 раза). Соответственно уменьшилось использование промедола 1% – на 38,6% (на 1/3), омнопона – на 77% (в 4,3 раза), морфина гидрохлорида – на 46% (в 1,9 раза). Таким образом, в последние 10 лет происходит постепенное сокращение общего объема использования всех инъекционных наркотических анальгетиков, которые применяются в широкой медицинской практике в стационарах и амбулаторно. Из этого следует, что ампулированные формы наркотических анальгетиков не восполняют существующий дефицит НАНФ.

В ходе исследования был также проведен анализ использования НАНФ в 79 из 83 субъектов Российской Федерации за 2011–2012 гг. При расчете применяли те же критерии. Рассчитывали условное количество больных, нуждающихся в НАНФ, в соответствии с числом умерших от ЗНО за 2011 г. Эти показатели были сопоставлены с объемами поставок препаратов для обезболивания.

Полученные данные позволили распределить все регионы на 5 основных групп по количеству условных онкологических больных, получавших НАНФ в течение 1 мес (табл. 3).

Лидером в использовании современных опиоидов для обезболивания у онкологических больных по-прежнему является Москва, где 47% больных от общего числа



**Рис. 3.** Поставки основных ампулированных наркотических анальгетиков для медицинских целей в России за 2002–2012 гг. Учтены объемы поставок промедола 2% и 1%, осуществленных ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» отдельно от ФГУП «Московский эндокринный завод»

умерших за исследуемый период получали НАНФ на протяжении 30 дней терапии. Во II группе (10 регионов) этот показатель превышал 10%, но не достиг 30%. Еще в 25 регионах (III группа) использовали НАНФ для терапии боли только у 2,1–9,9% онкологических больных. В регионах IV группы, которая была наиболее многочисленной, использовали НАНФ менее чем у 2% онкологических больных.

В остальных 8 субъектах Российской Федерации (V группа) в 2012 г. НАНФ вообще не применяли: Алтайский край, Кабардино-Балкария, Чукотка, Саха (Якутия), Тыва, Хабаровский край, Еврейская автономная область, Чувашия.

**Обсуждение.** Представленные объективные результаты объясняют, почему Россия, согласно данным опубликованного в 2010 г. доклада [2] для Организации Объединенных Наций, занимает лишь 38-е место из 42 в Европе (81-е из 179 в мире) по использованию опиоидных анальгетиков в медицинских целях (табл. 4).

Если Германия или Австрия используют 16–19 тыс. условных доз наркотических анальгетиков на 1 млн населения ежедневно, то во Франции этот показатель составляет неполные 7 тыс., а в Греции – немногим более 4 тыс. К сожалению, в России уровень медицинского использования опиоидных анальгетиков пока составляет

**Таблица 3.** Поставки НАНФ в отдельные регионы Российской Федерации за 2011–2012 гг.

Группа регионов	Регион	Расчетное количество больных, получавших НАНФ, относительно умерших от ЗНО, %
I	г. Москва	47
II	1. Магаданская область	28,5
	2. Новгородская область	20
	3. Оренбургская область	16,9
	4. Кемеровская область	15,6
	5. Хакасия	14,2
	6. Приморский край	12,5
	7. Иркутская область	10,5
	8. Татарстан	10,5
	9. Ставропольский край	10,2
	10. Смоленская область	10
III	25 регионов	2–10
IV	36 регионов	Менее 2% онкологических больных получали НАНФ
V	1. Алтайский край	Не применяли НАНФ
	2. Кабардино-Балкария	
	3. Чукотка	
	4. Саха (Якутия)	
	5. Тыва	
	6. Хабаровский край	
	7. Еврейская автономная область	
	8. Чувашия	

Таблица 4. Среднее медицинское потребление наркотических средств в Европе за 2007–2009 гг. (извлечение)

Место в Европе (из 42)	Место в мире (из 179)	Государство	Статистические условные суточные дозы наркотических анальгетиков на 1 млн человек в сутки			
			фентанил	морфин	прочие	всего
1-е	3-е	Германия	12 772	619	5928	19 319
2-е	4-е	Австрия	10 252	4593	1315	16 160
14-е	17-е	Франция	5055	1024	685	6764
17-е	21-е	Греция	4217	14	39	4270
37-е	74-е	Беларусь	118	14	24	156
38-е	81-е	<b>Россия</b>	75	12	20	107
39-е	98-е	Албания	28	20	21	69
40-е	101-е	Молдова	30	27	9	66
41-е	122-е	Украина	11	6	15	32
42-е	127-е	Македония	25	1	–	26

всего 107 условных доз, а в Беларуси – 156, что в 177 раз меньше, чем в Германии [2].

Наши данные позволяют определить, насколько выполняются рекомендации ВОЗ по терапии боли при раке. В России в настоящее время имеется только две лекарственные формы сильных неинвазивных анальгетиков для терапии хронической боли.

Около половины объема поставок всех имеющихся в России НАНФ используется для обезболивания у онкологических больных в пределах Москвы. Этот факт диктует необходимость анализировать обеспеченность больных в Москве отдельно от других субъектов Российской Федерации.

Уровни удовлетворения потребности онкологических больных в современных сильных анальгетиках в различных субъектах Российской Федерации сильно различаются.

Более половины регионов России (54%) не учитывают рекомендации ВОЗ по обезболиванию при раке, поскольку расчетное использование НАНФ такими больными составляет 0–2% от всех больных, умерших от ЗНО; в 1/3 регионов (25, или 31%) применяют НАНФ крайне редко (от 2,1 до 9,9% больных). Только в 10 (12,7%) субъектах применяют НАНФ, но в недостаточном количестве – только у 10–30% онкологических больных.

Использование всех инъекционных форм наркотических анальгетиков за последние 10 лет сократилось более чем вдвое. Это дает основание утверждать, что такие формы наркотических анальгетиков не могут восполнить существующий дефицит НАНФ.

Максимально НАНФ у онкологических больных применялись в Москве в 2008 г. – 68%. За последующие 3 года это число сократилось до 47%. Однако данные за первое полугодие 2013 г. позволяют сделать более оптимистичные прогнозы.

Начиная нашу работу в 2009 г., мы основывались на средней продолжительности терапии боли НАНФ у каждого онкологического больного, равной 30 дням, что является реальностью для нашей страны как по нашему собственному опыту, так и по опросам районных врачей, выписывающих НАНФ. Однако в свете имеющихся иностранных публикаций на эту тему [10] следует признать, что

средняя продолжительность применения наркотических анальгетиков у онкологических больных может достигать 3 мес (91 день) при средней суточной дозе применяемого *per os* морфина 67,5 мг. Таким образом, все приведенные нами данные по обеспечению потребности в этих средствах можно уменьшить в 3 раза. Хотя это утверждение требует собственных исследований, его тоже следует учитывать.

**Послесловие.** Тема, поднятая в представленной публикации, крайне актуальна. Ее дальнейшее исследование требует анализа отдельных причин сложившейся ситуации, степени их влияния и значимости для всей проблемы доступности НАНФ для больных. Для этого требуются более точные сведения о количестве инъекционных наркотических анальгетиков, поставляемых в аптеки для амбулаторного использования, числе получавших их больных и пр., что в итоге диктует необходимость создания единой базы данных аналогично созданной в области онкологии (канцерорегистр) в статистическом центре при ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России.

У каждого гражданина нашей страны есть право на «облегчение боли, связанной с заболеванием и(или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами» (Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», гл. 4, ст. 19.5.4). Однако, как свидетельствуют результаты нашего исследования, это право не всегда реализуется в полной мере. Причин для этого много, и финансовая – не самая значимая из них.

В этом же законе (№ 323-ФЗ от 21.11.2011, ст. 32 и 36) впервые в России введено понятие паллиативной помощи как одного из видов медицинской помощи: «Паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан. Паллиативная медицинская помощь может оказываться в амбулаторных и стационарных условиях медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи». Спустя год был разработан и подписан приказ Минздрава России № 1343н от 21.12.2012

«Об утверждении порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению», начала свою работу по обучению врачей кафедра паллиативной помощи при ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (зав. кафедрой – проф. Г.А. Новиков). Эти глобальные пе-

ремены стоили огромных усилий большому числу людей-единомышленников, не равнодушных к описанной проблеме. Это позволило создать фундамент, на котором предстоит выстроить отечественную систему паллиативной помощи, которая будет служить не только онкологическим больным, но и всем, кто в ней нуждается.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абузарова Г.Р., Осипова Н.А., Данилова Т.В., Петрова Г.В. Возвращение отечественного опиоидного анальгетика просидола в клиническую практику российской онкологии. Рос онкол журн 2010;6:42–6.
2. Доклад международного комитета по контролю над наркотиками «Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских целей». Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций, 2011;90 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.:

- ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2013;288 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 12-е изд. Т. 1. М.: Медицина, 1998;736 с.
5. Abeloff M.D., Abeloff Xs Clinical oncology. 4th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier Inc, 2008;1075–127.
6. Bennet M. What evidence do we have that the WHO analgesic ladder effective in cancer pain? In: Systematic reviews in pain research; methodology refined. H.J. McQuay, R. Moore, E. Kalso (eds). Seattle: IASP Press, 2008;303–16.
7. Cancer Pain. Assessment and management. 2nd ed. E.D. Bruera, R.K. Poteno. Cambridge: Cambridge

- University Press, 2010;643 p.
8. Cancer-related Breakthrough Pain. Oxford Pain Management Library. A. Davies (ed.). Oxford: Oxford University Press, 2006;113 p.
9. Clinical Pain Management. Cancer Pain. 2nd ed. N. Sykes, M.I. Bennett, C. Yuan. (eds). London: Hodder Arnold, 2008;443 p.
10. Foley K.M., Wagner J.L., Joranson D.E., Gelband H. Pain control for people with cancer and aids. In: Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 2006;981–94.
11. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO, 1996;70 p.

## ПОЗИЦИЯ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ОБОРОТОМ НАРКОТИКОВ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

**Position of Federal Service of the Russian Federation for the Control of Drug Trafficking about problems of providing patient for potent drugs**  
**Contacts: Guzel Rafailovna Abuzarova abuzarova\_mnioi@bk.ru**

*По материалам выступления заместителя начальника Координационно-аналитического управления Государственного антинаркотического комитета (ГАК) Ю.Б. Шевцовой на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Паллиативная медицинская помощь в Российской Федерации», проходившей 5 июня 2013 г. в рамках IV Международного медицинского конгресса «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы», Москва, Россия*

Россия в течение многих десятилетий является полноправным участником международных соглашений и трех конвенций по наркотическим средствам и психотропным веществам, четко выполняет решения Международного комитета по наркотикам, Генеральной Ассамблеи и других органов системы ООН. В рекомендациях ООН прямо указывается, что целью многосторонних конвенций наряду с противодействием незаконному обороту наркотиков и контролем их легального, разрешенного оборота является максимально возможное обеспечение противоболевыми средствами опиоидного ряда тех, кто в них нуждается. Мы целиком разделяем положения о необходимости полноценного устранения хронической боли у неизлечимо больных раком.

В докладе Международного комитета по контролю за наркотиками «Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских целей» за 2010 г. отмечается, что в 2007–2009 гг. Российская Федерация занимала 38-е место (из 42) в Европе по среднему медицинскому потреблению наркотических средств. Уровень медицин-

ского потребления наркотических анальгетиков в нашей стране более чем в 60 раз ниже, чем в странах Западной Европы, США и Канаде.

К сожалению, эти препараты, кроме лечебного болеутоляющего действия, имеют еще одну особенность – они являются средствами для злоупотребления наркозависимыми лицами, которые идут на любые правонарушения, чтобы получить желаемую дозу «кайфа». Поэтому органам государственной власти необходимо соблюдать баланс между насущными потребностями больных людей, действительно нуждающихся в обезболивании, и риском утечек опиоидных анальгетиков из легального оборота в нелегальный, тем более что число наркозависимых лиц, заинтересованных в такой утечке, велико. Высокий спрос на опийные наркотики провоцирует и нарушение правил их легального оборота. Например, в 2011 г. Росздравнадзором было проведено 407 проверок соблюдения лицензионных требований при осуществлении деятельности по обороту наркотиков. В ходе проверочных мероприятий в 86 (21%) организациях выявлены нарушения законодательства в ходе такой деятельности.

Не так давно мы уже были свидетелями того, к чему приводит отсутствие должного контроля за оборотом отдельных видов наркосодержащих лекарственных препаратов. Так, до 1 июня 2012 г. в свободной продаже находились кодеинсодержащие лекарственные средства, такие как солпадеин, пенталгин-Н, седалгин-нео и др., в которых количество кодеина не превышало 8 мг в одной таблетке. Пользуясь их доступностью, потребители наркотиков скупали эти анальгетики в больших объемах и при помощи средств бытовой химии изготавливали из них в кустарных условиях наркотическое средство дезоморфин.

Доступность данного вида наркотика и его низкая стоимость привели к тому, что наркозависимые лица, ранее употреблявшие героин и другие опийные наркотики, стали массово переходить на употребление дезоморфина. В 2011 г. дезоморфин изымался на территории большинства субъектов Российской Федерации. Масса изъятого правоохранительными органами дезоморфина с 2006 по 2011 г. увеличилась более чем в 300 раз: с 314 г в 2006 г. до 100,3 кг в 2011 г. В ряде субъектов Российской Федерации из общего числа лиц, впервые поставленных на учет в связи с потреблением наркотиков, доля дезоморфиновых наркоманов достигала  $\geq 80\%$ . Так общедоступный анальгетик, содержащий минимальное количество (всего 8 мг в одной таблетке) наркотического опиоида кодеина, стал причиной массового злоупотребления в нелегальном обороте наркотиков.

Данное негативное явление было пресечено только после введения рецептурного отпуска кодеинсодержащих препаратов с 1 июня 2012 г. на специальных номерных рецептурных бланках (форма №148-у). Эта история прямо свидетельствует об опасности ненадлежащего отношения к контролю за наркотиками, в том числе содержащимися в лекарственных препаратах.

Из сведений, поступающих от медицинской общественности, известно и о ряде других лекарственных препаратов, которые активно используются во вред здоровью. Порой злоупотребление ими является эпизодическим, но в некоторых регионах оно приобретает эпидемический характер.

Необходимо отметить, что каких-либо ограничений на легальный оборот наркотических анальгетиков и других необходимых лекарств, включая закупки и обоснованное медицинское применение, в российском законодательстве нет. Запрет на применение наркотических средств из Списков I и II действует только при лечении наркозависимых, потому что в России, как и в большинстве других стран, помощь им оказывается в свободной от наркотиков обстановке. В рамках закона врачи имеют право на выписывание рецептов и назначение любых наркотических препаратов (исключая препараты Списка I) при наличии показаний для их использования и обоснования в медицинской документации.

Проблема недостаточности снабжения онкологических больных опийными анальгетиками начала подниматься медицинской общественностью и организациями пациентов с конца 2011 г. Федеральная служба по контролю за оборотом наркотиков (ФСКН) живо откликнулась на призывы помочь устранить трудности, хотя призывы шли явно не по адресу. С февраля 2012 г. по распоряжению директора ФСКН России В.П. Иванова в работу для решения проблемы были включены сотрудники 4 подразделе-

ний ФСКН России (2, 3, 5-й департаменты, аппарат Государственного антинаркотического комитета – ГАК).

За год нами проведен ряд ведомственных и межведомственных мероприятий. В их числе направление писем с предложениями организационного характера в Администрацию Президента Российской Федерации, министру здравоохранения и социального развития Т.А. Голиковой, министру здравоохранения В.И. Скворцовой, а также на рабочие совещания с представителями Минздравсоцразвития и Минздрава России.

При изучении причин недостаточности снабжения наркотиками было выявлено их разнообразие. Среди них и недостаточная осведомленность врачей в области паллиативной помощи, и существующие сложности легального оборота наркотиков, и ненадлежащее исполнение чиновниками в регионах своих непосредственных обязанностей (например, невыкупание заказанных на регион наркотических средств).

Плохую роль играет и коммерциализация аптечного дела, стремительно превращающегося в бизнес. Один из самых драматических моментов оборота опиоидов – это отсутствие наркотиков в аптеках на момент прихода туда конкретного больного, которому обезболивание нужно не через 5 или даже 10 дней, а тогда, когда он пришел. Финансирование аптек должно быть достаточным, а организация работы – гуманной; аптека – не магазин развлекательных товаров.

В итоге анализа сложившейся проблемы мы пришли к общему выводу, что основные направления улучшения тревожной ситуации с наркотическими анальгетиками лежат в сфере совершенствования законодательства и администрирования легального оборота наркотиков.

Поэтому при поддержке ФСКН приказом Министрства здравоохранения № 427 от 22.10.2012 была создана рабочая группа по подготовке предложений о внесении изменений в нормативные правовые акты в сфере оборота наркотических и психотропных лекарственных средств. Приказом № 269 от 29.04.2013 в ее состав введены три сотрудника ФСКН Российской Федерации.

Рабочая группа формируется из представителей Министерства, органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, федеральных государственных учреждений, находящихся в ведении Министерства и Российской академии медицинских наук, организаций – производителей наркотических лекарственных препаратов, образовательных, медицинских и общественных организаций, специалистов в области противоболевой терапии.

В функции группы входят:

а) подготовка предложений по внесению изменений в нормативные правовые акты в сфере оборота наркотических и психотропных лекарственных средств;

б) проработка вопроса по номенклатуре наркотических и психотропных лекарственных средств, для которых необходим пересмотр расчетных нормативов потребности, а также конкретных нормативов для каждого наркотического и психотропного лекарственного средства;

в) подготовка предложений по вопросам совершенствования противоболевой терапии.

На ближайшее время в качестве приоритетных прорабатываются следующие направления:

– увеличение срока действия рецептов на препараты Списка II с 5 до 10 дней;

– упрощение процедуры назначения и выписывания наркотических анальгетиков, в том числе посредством разрешения единоличного их назначения врачам, прошедшим специальную подготовку по терапии боли;

– исключение принципа «прикрепленности» пациента к конкретной аптечной организации;

– увеличение запаса наркотических анальгетиков и соответствующих рецептурных бланков в медицинских организациях и аптеках в сельской местности;

– исключение необходимости заверения рецепта главным врачом амбулаторно-поликлинического учреждения.

На более глобальном уровне к рассматриваемым задачам относятся:

– совершенствование методик исчисления российских потребностей в наркотических анальгетиках в соответствии с рекомендациями ООН;

– совершенствование планирования потребности в наркотических анальгетиках и методики ее расчета для стационарных и амбулаторных учреждений;

– разработка и внедрение производства лекарственных форм, безопасных в плане утечек в нелегальный оборот (трансдермальных систем, масляных форм);

– углубленное изучение врачами вопросов рациональной фармакотерапии болевого синдрома.

Последнее из указанных направлений – специальное обучение врачей – мы считаем важным и целиком поддерживаем, поскольку если врач не знает, какие анальгетики, когда и кому надо назначать, возникает «низовая» часть проблемы. Если нет назначений, нет и заявок из региона. В 2013 г. в федеральных округах запланированы конференции и лекции по паллиативной помощи и обезболиванию.

Мы принимаем участие и в общественных мероприятиях по данному направлению, например во Всероссийской научно-практической конференции «Паллиативная медицинская помощь. Современное состояние и перспективы развития» (июнь 2012 г.), в круглом столе «Хоспис, паллиативная помощь и боль» в Общественной палате (февраль 2013 г.).

Руководящий состав ФСКН и ее директор неоднократно разъясняли позицию службы относительно опиоидных анальгетиков в средствах массовой информации: в интервью директора ФСКН «Российской газете», передачах «Маросейка, 12» радиостанции «Эхо Москвы», на 1-м канале телевидения.

Продолжается совместная с другими ведомствами законотворческая работа. ФСКН рассмотрены и согласованы два проекта нормативных правовых актов, подготовленных Минздравом России:

– проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон "О наркотических средствах и психотропных веществах"», предусматривающий увеличение срока действия рецепта на наркотические анальгетики Списка II с 5 до 10 дней;

– проект постановления Правительства Российской Федерации «О внесении изменений в Правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 31.12.2009 № 1148», предусматривающий увеличение запаса наркотических анальгетиков в медицинских и аптечных учреждениях.

Непосредственно ФСКН был инициирован и подготовлен Федеральный закон № 305-ФЗ от 30.12.2012 «О внесении изменений в Федеральный закон "О наркотических средствах и психотропных веществах"», в соответствии с которым расширен круг юридических лиц, имеющих право осуществлять оборот наркотических средств и психотропных веществ Списков II и III путем отмены государственной монополии на отдельные виды их оборота. Этим законом монополия на уничтожение наркотических средств и психотропных веществ Списка II частично отменяется за счет привлечения унитарных предприятий и учреждений, входящих в муниципальную систему здравоохранения. Что касается психотропных веществ Списка III, право на их уничтожение, распределение и ввоз (вывоз) получают все юридические лица независимо от их формы собственности.

Запланировано рассмотрение вопроса об облегчении мер контроля по отношению к трансдермальным системам – пластырям, содержащим наркотики. В таком разумном решении видится альтернатива навязываемой инициативы по расширению закупок таблетированного морфина.

В Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 г. указано, что «формируется система мер, обеспечивающих разработку и производство новых лекарственных средств, содержащих наркотики (в масляных формах, пластырях и др.), извлечение которых легкодоступным путем невозможно и применение которых в немедицинских целях затруднено».

По отчетам международных организаций таблетированные наркотики – самая «утекающая» на черный рынок форма легальных опиоидов. Действительно, таблетки морфина – наиболее дешевая форма наркотиков. В условиях рыночной экономики мы привыкли думать об «окупаемости проектов». Однако обеспечение умирающих больных необходимыми лекарствами и безопасность общества не должны рассматриваться с этой точки зрения.

Резюмируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что ФСКН Российской Федерации как правоохранительная структура обеспечивала и будет обеспечивать должный контроль за легальным оборотом наркотиков – это уже 10 лет входит в ее основные задачи, в этом заключена одна из целей создания данной службы.

В разработке изменений законодательства, смягчающих те или иные регламенты в области оборота наркотиков, мы принимаем участие как соисполнители с другими ведомствами, но не более. Основным действующим лицом по данной проблематике было и остается Министерство здравоохранения Российской Федерации, которое может и должно обеспечить наличие и доступность наркотических средств для медицинских целей, как того требуют врачи и общественность.

Мы со своей стороны при Вашей инициативе можем вынести тему на обсуждение на одном из заседаний ГАК – органа, координирующего антинаркотическую деятельность на федеральном уровне.

Кроме того, при ФСКН функционирует Общественный совет, который может выслушать мнения самых разных специалистов, представителей общественных организаций и благотворительных фондов, работающих в этой области. В целом ФСКН открыта к диалогу и сотрудничеству и готова в рамках своей компетенции принимать участие в совершенствовании законодательства в сфере легального оборота наркотиков.

*Материал подготовила Гузель Рафаиловна Абузарова  
Контакты: abuzarova\_mnioi@bk.ru*



# ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ – НАСУЩНАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ

(по материалам XIX Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема» 15–17 мая 2013 г., Екатеринбург)

Л.И. Волкова

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург

**Контакты:** Лариса Ивановна Волкова [vli@okb1.ru](mailto:vli@okb1.ru)

**Organization of pain management in Russian Federation – compelling need  
(adapted from XIX Russian training conference with international participation «Pain – multidisciplinary problem»)**

L.I. Volkova

Ural State Medical University, Ekaterinburg

**Contacts:** Larisa Ivanovna Volkova [vli@okb1.ru](mailto:vli@okb1.ru)

В рамках XIX Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема», состоявшейся 15–17 мая 2013 г. в Екатеринбурге, прошло совещание врачей – главных специалистов регионов России и врачей, специализирующихся в вопросах оказания помощи больным с болевыми синдромами, посвященное перспективам развития специализированной противоболевой помощи в России.

Согласно эпидемиологическим данным, боль – это «молчаливая эпидемия». Около 70 млн россиян когда-либо имели боль в спине, 12 млн страдают мигренью, 10 млн – хроническими болезнями суставов, 6 млн – невропатической болью. 85% населения испытывают боль в спине на протяжении жизни. В структуре неврологического приема больные с жалобами на боль составляют 46,6%, на приеме у терапевтов – 41%. Распространенность хронической боли в спине и шее в России составляет 42,4–56,7%.

Боль приводит к значительным медико-социальным проблемам: снижению качества жизни (физическое здоровье, возможность вести активный образ жизни, работать, отдыхать), нейропсихологическим расстройствам (депрессия, тревога, злое расположение духа, расстройства сна, потеря самоуважения), затруднениям социального общения (брак, отношения в семье, сексуальная активность, социальная изоляция) и др.

Несмотря на высокую распространенность хронической боли, многие пациенты страдают из-за неправильной диагностики и неадекватного лечения. У 66% пациентов отмечается нерациональное использование анальгетиков, у 60% проведены необоснованные исследования, 70% обратившихся получали от врачей неверное объяснение происхождения боли.

К основным целям в лечении болевых синдромов относятся оптимизация медикаментозной терапии, восстановление повседневной активности, повышение уровня физиологического здоровья, снижение уровня нетрудоспособности, профилактика рецидивов и хронизации и др.

Благодаря имеющимся достижениям в купировании (устранении) боли страдания многих пациентов можно было бы предотвратить. Лечение данной категории больных представляет большие трудности и требует особых подходов и специальной подготовки врача. Однако опыт ведущих клиник мира по лечению боли показывает, что затраты, связанные с лечением, окупаются, так как пациенты после прохождения специальных лечебных программ возвращаются к работе.

Среди основных причин неэффективности лечения хронических болевых синдромов и отсутствия адекватной медицинской помощи в нашей стране для пациентов, страдающих длительной, хронической или рецидивирующей

болью, можно выделить следующие:

- отсутствие федеральной или областных программ по изучению и лечению хронической боли;
- отсутствие системы организации специализированной помощи пациентам с болевыми синдромами;
- недостаточный уровень образования врачей в области диагностики болевых синдромов и современных методов их лечения;
- отсутствие квалифицированных специалистов по лечению хронической боли;
- отсутствие комплексного подхода к лечению хронической боли;
- отсутствие у населения достоверной информации о хронической боли, способах ее лечения, специалистах по лечению хронических болевых синдромов.

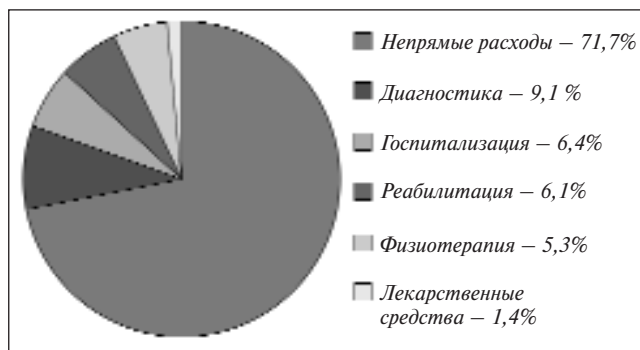
В различных регионах России специализированная противоболевая помощь чаще всего предоставляется в рамках оказания помощи пациентам с каким-либо видом болевых синдромов: головной, вертеброгенной, онкологической и другой болью, реже – врачами различных специальностей (неврологи, анестезиологи, врачи восстановительной медицины и др.), создаются специализированные отделения, придерживающиеся мультидисциплинарного подхода к лечению данной категории больных.

Опытном по организации специализированной помощи пациентам с головной болью поделились Ю.М. Немченко (Екатеринбург) и Е.В. Пархоменко (Барнаул).

А.П. Спасовой и Л.Г. Симоновой из Республиканского онкологического диспансера Петрозаводска был охарактеризован 20-летний опыт работы противоболевого кабинета, организованного на основании приказа Минздрава России № 270 от 12.09.1997 «О создании центров паллиативной помощи на базе лечебных учреждений онкологического и общетерапевтического профиля». По данным авторов, у онкологических больных хронический болевой синдром носит смешанный характер, у большинства (36%) он обусловлен 3 причинами (соматической, невропатической, висцеральной), у 32% – 2 причинами, у 7% – 4 причинами и только у 25% выявляется 1 причина. Важным аспектом обезболивания у онкологических пациентов является выбор адьювантной терапии. В работе кабинета применяется следующая тактика назначения адьювантной терапии: оптимизация режима приема наркотических препаратов; выбор различных методик по критериям вред/польза; замена наркотического анальгетика; более агрессивное лечение; регионарные блокады; нефармакологическое лечение – психологическая поддержка, реабилитация; выбор наиболее подходящего типа адьюванта с учетом ведущего типа и сопутствующей патологии; начало лечения с низких



**Рис. 1.** Маршрутизация пациентов с болевыми синдромами в ОСД поликлиники восстановительного лечения (ПВЛ) №7 (МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, филиал №6, Москва). м/с – медицинская сестра



**Рис. 2.** Экономические затраты на оказание противоболевой помощи

доз; регулярный контроль эффективности и переносимости препарата.

Опыт специализированной помощи спортсменам с болевыми синдромами был представлен заведующей кафедрой спортивной медицины и реабилитологии Пермской государственной медицинской академии проф. В.Г. Черкасовой. Несоответствие между функциональными возможностями организма и предлагаемыми спортсмену физическими нагрузками становится причиной развития патологии костно-мышечной системы, сопровождающейся болевыми синдромами. Среди них наибольшее распространение имеют эпикондилез медиального надмыщелка плечевой кости при метании копья; эпикондилез латерального надмыщелка плечевой кости при игре в большой и настольный теннис; эпикондилез обоих надмыщелков у гимнастов; деформирующий остеоартроз в пястно-запястном суставе у боксеров; тендопатия в месте прикрепления сухожилий в области таза у футболистов (синдром тонкой мышцы и приводящих мышц); хондропатия в области коленного сустава при глубоком приседании с штангой, у футболистов, прыгунов; крепитирующий паратено-

нит разгибателей пальцев стопы при беге и ходьбе и др.

О большом опыте становления отделения лечения боли Челябинской областной клинической больницы сообщил заведующий отделением М.А. Силаев. Организация противоболевой помощи в Челябинской области прошла несколько последовательных этапов. 1-й этап – создание коммерческой «Клиники лечения боли» (1992), где к применяемым методикам лечения относились блокады корешков, фасеточных суставов, внутрисуставные и миофасциальные блокады. Однако, несмотря на высокую эффективность лечения болевых синдромов блокадами, были выявлены случаи, плохо поддающиеся лечению (например, авульсия плечевого сплетения, фантомно-болевого синдром, полиневропатии и т. д.). Поэтому для освоения более сложных блокад, обеспечения возможности оказания неотложной помощи в случаях развития осложнений и улучшения взаимодействия со смежными специалистами было принято решение об организации противоболевой структуры в составе

крупного лечебного учреждения. Сложным оказалось и содержание коммерческого предприятия для лечения больных с болевыми синдромами. Следующим был 2-й этап (1995–2002): кабинет противоболевой помощи в структуре Челябинской областной клинической больницы, главные задачи которого включали оказание противоболевой терапии преимущественно пациентам стационара из разнопрофильных отделений. Появление мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов позволило освоить новые методики лечения, в том числе длительное эпидуральное введение местных анестетиков для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите, блокаду и невролиз чревного сплетения для купирования хронической панкреатогенной боли, блокаду и невролиз поясничных симпатических ганглиев для улучшения кровообращения в нижних конечностях. На 3-м этапе (с 2002 г.) было создано отделение противоболевой терапии (в рамках реанимационно-анестезиологической помощи), что позволило увеличить контингент больных (стационар + амбулаторная помощь), расширить объем помощи (в том числе с использованием методов нейровизуализации), заниматься научно-исследовательской и преподавательской работой, участвовать в конференциях, проводить школы-семинары и пр.

Наиболее интересный опыт организации специализированной противоболевой помощи на базе поликлиники восстановительного лечения № 7 (Московский научно-практический центр – МНПЦ – медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, филиал №6, Москва) был описан Е.М. Костенко. В отделении «Стационар на дому» (ОСД) для пациентов с болевыми синдромами вертеброгенного характера работают 7 неврологов, 1 физиотерапевт, 2 мануальных терапевта, 2 рефлексотерапевта, 1 врач ЛФК, 2 массажиста, 2 инструктора ЛФК, 7 медицинских сестер. Отделение оснащено санитарным транспортом. Задачи ОСД: диагностические мероприятия для уточнения причины болевого синдрома; меры для купирования болевого синдрома на дому; полное или

частичное восстановление трудоспособности больного; направление в другие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) при необходимости (по показаниям); экспертиза временной нетрудоспособности; динамическое наблюдение за пациентами. На рис. 1 представлена маршрутизация пациентов с болевыми синдромами. Технология лечения и реабилитации пациентов с дорсопатиями включает 3 основных этапа, среди которых деятельность ОСД — 1-й этап оказания специализированной помощи.

Следует отметить высокую эффективность работы ОСД: большинство пациентов сообщают о снижении болевого синдрома в пределах первых 2 нед на фоне лечения; через 1 мес после появления болевого синдрома у 33% пациентов сохраняется легкая боль; у 20–25% наблюдается ограничение двигательных функций из-за боли. По мнению докладчика, организация системы оказания противоболевой помощи в России прошла следующие этапы:

- 1-й этап: неврологический. В этот период появились работы в области неврологии вегетативной нервной системы, фантомных болей, каузалгий и других болевых синдромов, обусловленных очевидными или предполагаемыми поражениями нервной системы;

- 2-й этап: вертеброневрологический, в основе которого лежит интенсивное развитие учения о межпозвоночном остеохондрозе как ведущей причине большинства болевых синдромов. Создание специализированных вертеброневрологических отделений с использованием методов иглорефлексотерапии, мануальной терапии и других методов;

- 3-й этап: интегративный, потребовавший привлечения к диагностике и лечению других специалистов — ортопедов, психотерапевтов, нейрохирургов. Организация междисциплинарных центров;

- 4-й этап: алготерапевтический (перспективный), заключающийся в выделении отдельной специальности алготерапевта (алголога) и организации алготерапевтических медицинских центров.

Конкретные предложения по развитию противоболевой помощи в России были представлены в докладе М.В. Чурюканова, Э.А. Катушкиной (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, ООО «МЕДИЛЮКС-ТМ», Москва). По данным авторов, из 1998 пациентов, обратившихся к неврологу в течение года, 20% страдали хроническими болевыми синдромами, из них 47% пациентов беспокоила хроническая (более 3 мес) боль в спине или шее, в 35% случаев диагностирована хроническая головная боль (более 15 дней в течение 1 мес), у 18% пациентов выявлена другая хроническая боль (в конечностях, тазовая боль и др.). Экономические затраты на противоболевую помощь складываются преимущественно из непрямых расходов — 71,7% (рис. 2), связанных с утратой трудоспособности. В связи с этим в 2011 г. в резолюции Европарламента, касающейся профилактики и контроля за неинфекционными заболеваниями, отмечено: «Парламент Евросоюза признает, что хроническая боль является распространенным симптомом большинства неинфекционных заболеваний и рассматривается как проблема, требующая решения».

М.В. Чурюкановым предложена модель организации противоболевой помощи в России, включающая 4 уровня:

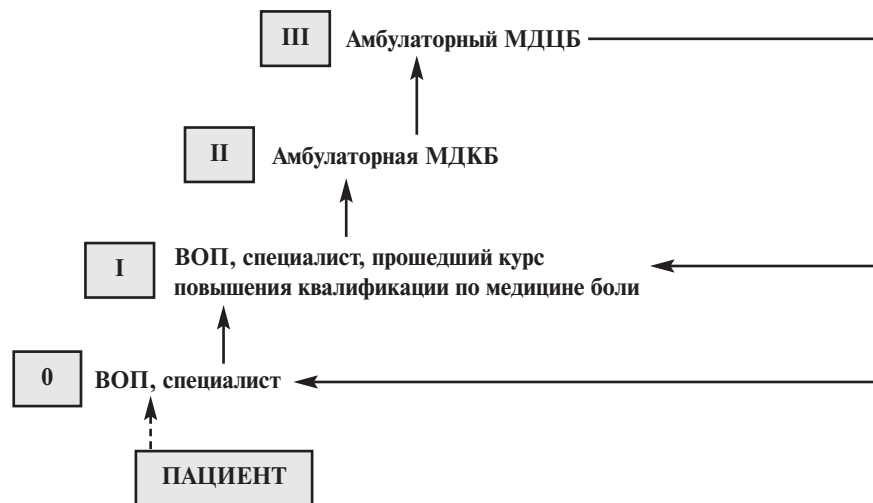


Рис. 3. Модель организации противоболевой помощи в России

врач общей практики (ВОП), ВОП, прошедший специализацию по медицине боли, амбулаторная мультидисциплинарная клиника боли (МДКБ) и амбулаторный мультидисциплинарный центр боли (МДЦБ) с кочным фондом (рис. 3).

**Заслушав и обсудив доклады ведущих специалистов, участники совещания считают необходимым:**

- объединить усилия врачей разных специальностей, органов исполнительной власти, научного сообщества для улучшения оказания медицинской помощи пациентам с хроническим болевым синдромом;

- создать условия для улучшения качества жизни пациентов с хроническим болевым синдромом.

Это позволит снизить затраты государства на медицинскую и социальную помощь за счет сокращения длительности пребывания в стационаре, снижения социальной дезадаптации, уровня инвалидизации и временной нетрудоспособности.

**В результате обсуждения было принято решение:**

1. Актуализировать проблему оказания помощи пациентам с болевым синдромом на уровне руководителей/исполнительной власти субъектов Уральского федерального округа (УрФО).

2. Содействовать развитию системы оказания противоболевой помощи в субъектах УрФО с созданием противоболевых кабинетов, отделений, центров. Рассмотреть возможность включения раздела по созданию системы оказания противоболевой помощи (противоболевые центры, отделения, кабинеты) в региональные и федеральные программы «Развитие здравоохранения до 2020 г.».

3. Содействовать внедрению в практику федеральных стандартов оказания помощи пациентам с неврологическими заболеваниями и болевыми синдромами (диабетическая полиневропатия, радикулопатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, мононевропатия конечностей и др.).

4. Разработать и включить в программу последипломного образования (интернатура, ординатура) и курсов повышения квалификации специалистов (неврологи, анестезиологи-реаниматологи, ревматологи, онкологи и др.) модульные циклы по диагностике и лечению болевых синдромов. В течение 2013 г. под эгидой Российского общества по изучению боли начать подготовку и выполнение в УрФО медицинских образовательных программ, направленных на повышение квалификации врачей в области диагностики и лечения болевых синдромов.

# Памяти Юрия Дмитриевича Игнатова

( 1 9 4 0 – 2 0 1 3 )

27 июня 2013 г. ушел из жизни заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (СПбГМУ), директор НИИ фармакологии им. А.В. Вальдмана СПбГМУ, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, вице-президент Российского научного общества фармакологов, доктор медицинских наук, профессор Юрий Дмитриевич ИГНАТОВ.



После окончания в 1963 г. лечебного факультета I Ленинградского медицинского института им. И.П. Павлова (сегодня — СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) Юрий Дмитриевич Игнатов бесценно работал в этом вузе. С 1963 по 1966 г. он учился в аспирантуре на кафедре фармакологии. В 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1977 г. — докторскую. В период с 1966 по 1970 г. работал ассистентом кафедры фармакологии, с 1970 по 1977 г. — доцентом. В 1977—1978 гг. занимал должность профессора кафедры. С 1978 г. до последнего дня он заведовал кафедрой фармакологии, а с 1996 г. одновременно был и директором НИИ фармакологии им. А.В. Вальдмана. В 2010 г. Юрию Дмитриевичу было присуждено звание почетного доктора СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Ю.Д. Игнатов являлся одним из ведущих фармакологов России. Он приобрел широкую известность в нашей стране и за рубежом благодаря выдающимся фундаментальным и прикладным исследованиям по проблеме боли и обезболиванию.

Им получены приоритетные данные о дифференцированном участии различных опиатных рецепторов в регуляции эмоционально-аффективных компонентов острой боли различного генеза, выявлены особенности опиоидергической регуляции системной и регионарной гемодинамики, проводящей системы сердца, тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Научно обоснована оригинальная концепция рецепторной разобщенности опиоидергической регуляции боли и ее сердечно-сосудистых (вегетативных) проявлений, предопределившая поиск новых опиатов и опиоидов с направленным рецепторным действием с целью расширения спектра анальгетиков за счет более эффективных и безопасных средств.

Ю.Д. Игнатовым обоснована гипотеза о существовании альтернативных (неопиатных) нейромодуляторных систем регуляции боли и выявлены принципы функционирования адренергических болеутоляющих механизмов. Получены доказательства, что лекарственные средства с центральным адренопозитивным эффектом обладают отчетливой болеутоляющей активностью, лишены наркотического потенциала и других негативных эффектов морфиноподобных анальгетиков. С позиций сформулированного им положения об адренергической болеутоляющей системе обосновано применение нового класса неопиатных анальгетиков в анестезиологии и при болевых синдромах в различных областях практической медицины. Выявлены перспективные классы производных имидазолина и гуанидина, которые являются основой для получения новых отечественных центральных анальгетиков неопиатного действия. Все разработки, осуществлявшиеся под руководством Ю.Д. Игнатова, — это высокий вклад в совершенствование средств и методов обезбоживания в кардиологии, неврологии, стоматологии, акушерской практике, так как они проводились в тесной кооперации с кафедрами и учреждениями лечебного профиля.

Под руководством Ю.Д. Игнатова активно изучались особенности изменений трансмембранных ионных токов изолированных нейронов при действии 50 фармакологических средств. Показаны механизмы мембранного действия сердечных гликозидов, нового антиоксиданта афобазола, антигипоксических средств алмида, бемитила и мексидола, а также основные особенности мембранотропного действия: дозозависимые активации и блокирование потенциально управляемых ионных каналов, влияние на кинетику их открывания-закрывания, влияние на потенциал поверхностного заряда мембраны и неспецифические токи утечки мембраны, свидетельствующие о стабильности мембраны.

В научные интересы Ю.Д. Игнатова входило и изучение нейрофизиологических механизмов краниальной нейрососудистой боли. Показано нисходящее тормозное влияние центрального серого вещества среднего мозга на вызванную электрической стимуляцией сосудов твердой мозговой оболочки активность нейронов тригеминального комплекса. Установлено, что сенситизация рецепторов твердой мозговой оболочки приводит к обратимому увеличению фоновой и вызванной активности нейронов ядер тройничного нерва. Результаты экспериментальных исследований явились основанием для клинической апробации антиконвульсантов (вальпроат, топирамат, карбамазепин) при лечении хронической мигрени.

В рамках мониторинга практики использования опиоидных анальгетиков в Санкт-Петербурге у больных с хроническими болевыми синдромами обнаружено, что в на-

стоящее время недостаточно применяются сильнодействующие опиоиды в неинвазивных, пролонгированных лекарственных формах (энтеральная, трансдермальная). Полученные фармакоэпидемиологические данные позволяют обосновать предложения по качественной и количественной оптимизации лечения опиатами пациентов с хронической болью.

Юрий Дмитриевич всегда активно участвовал в научно-общественной работе. Он являлся членом редколлегии и редакционных советов 4 научных журналов, заместителем председателя Правления Российского и Санкт-Петербургского научных обществ фармакологов, членом Международной и Российской ассоциаций по изучению боли.

Ю.Д. Игнатовым организованы одни из первых в России лабораторий фармакоэпидемиологии и Информационный центр по клинической фармакологии.

Акад. РАН Ю.Д. Игнатов внес большой вклад в отечественную фармакологию. Им опубликовано 425 научных работ, в том числе 12 монографий, 7 сборников научных трудов, 13 справочников для врачей, 15 учебных пособий, получено 6 авторских свидетельств на изобретения. На базе кафедры фармакологии проведено 8 Всероссийских конференций с международным участием по нейрофармакологии боли, клинической фармакологии болеутоляющих средств и фундаментально-прикладным аспектам наркоманий. Весом его вклад в подготовку научно-педагогических кадров. Им подготовлено 15 докторов и 44 кандидата наук. Он был председателем диссертационного совета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, членом диссертационного совета Института экспериментальной медицины (ИЭМ) РАН.

Более 30 лет (1977—2008) Юрий Дмитриевич был проректором по учебной работе и первым проректором СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Он внес огромный вклад в становление и развитие медицинского образования в университете, совершенствование структуры факультетов, учебной части, подготовки и расстановки научно-педагогических кадров. Как руководитель учебной работы медицинского вуза он пользовался авторитетом не только в Санкт-Петербурге, но и среди руководителей медицинских вузов Российской Федерации.

Заслуги Юрия Дмитриевича перед медицинской наукой и образованием получили достойное признание. В 1991 г. он избран членом-корреспондентом РАН, а в 2000 г. — действительным членом (академиком) РАН. В 1994 г. удостоен диплома «Академик Международной академии наук высшей школы». В 1991 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РСФСР». Юрий Дмитриевич имеет 3 правительственные награды: медаль «За трудовые отличия», ордена «Знак Почета» и «За заслуги перед Отечеством» II степени. В мае 2013 г. он также получил премию правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся достижения в области высшего и среднего профессионального образования.

Не стало не только исключительного ученого, талантливого педагога, внесшего огромный вклад в развитие медицинского образования. От нас ушел удивительно чуткий и добрый человек, коллега, друг. Светлая память о Юрии Дмитриевиче навсегда сохранится в сердцах его близких и друзей.