

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ

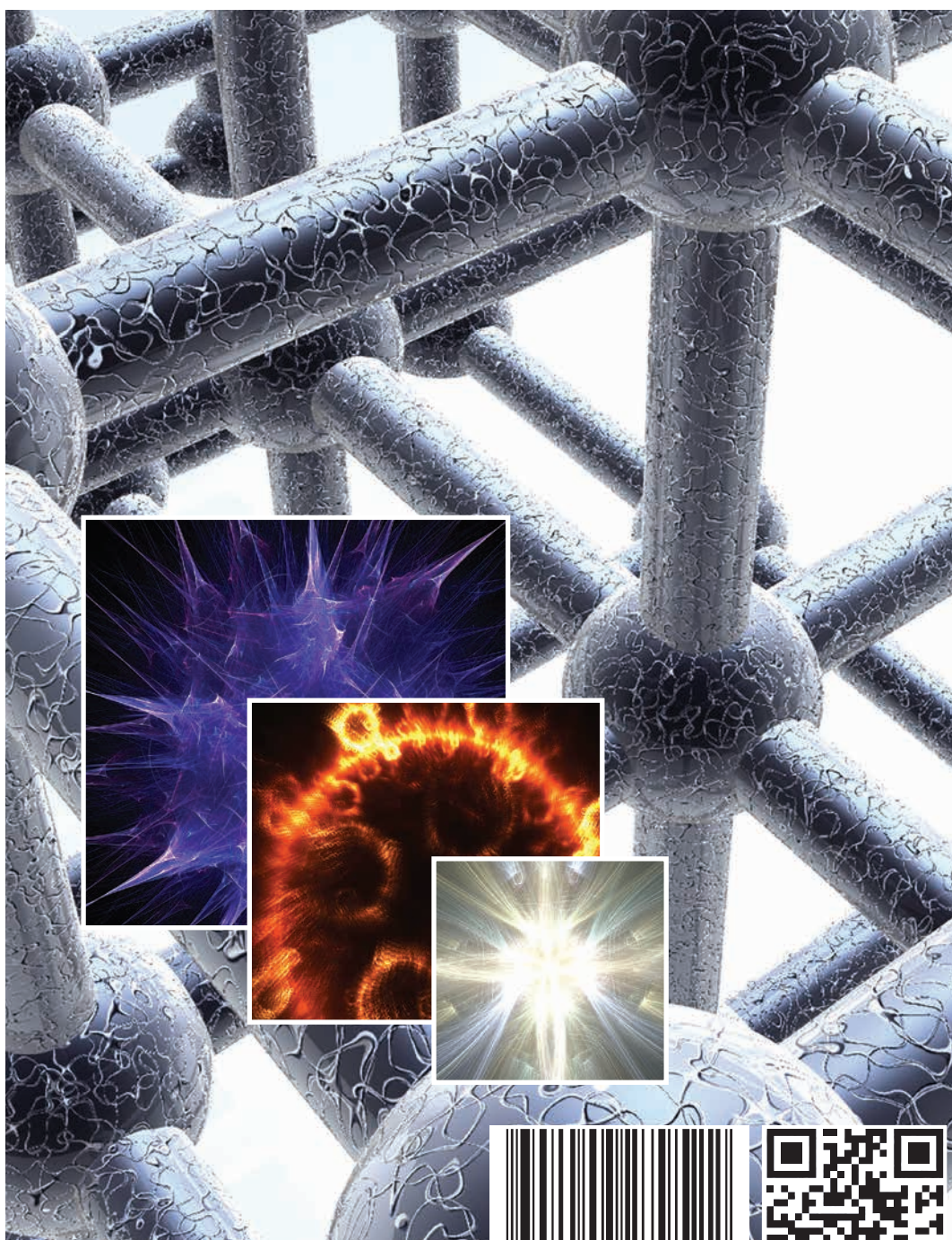
Дифференциальная диагностика лицевых болей; стратегия хирургического лечения невралгии тройничного нерва, ассоциированной с менингиомами задней черепной ямки

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Причины цервикокраниалгии; роль цереброваскулярных заболеваний; лечение пациентов с мигренью без ауры и головной болью напряжения

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ведение коморбидных пациентов с хроническим болевым синдромом; взаимоотношения боли и сна; болевой синдром при болезни Фабри



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 9, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 15 000 экз. Заказ № 268664

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

08.11.2019

Содержание

ОРОФАЦИАЛЬНАЯ И ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема

Ф.И. Девликамова, Д.Х. Хайбуллина,

Ю.Н. Максимов, Б.Э. Губеев 4

Цереброваскулярные заболевания и головная боль

Е.В. Екушева 11

Дифференциальная диагностика лицевых болей

Г.Ш. Раянова, Л.Р. Ахмадеева 16

Невралгия тройничного нерва, ассоциированная с менингиомами задней черепной ямки: стратегия успешного хирургического лечения

В.Н. Шиманский, В.В. Карнауков, С.В. Тяняшин,

В.К. Пошатаев, С.С. Гаспарян, К.В. Шевченко,

М.В. Кольчева, Ф.Д. Абдурахимов, В.А. Рыбаков,

А.Д. Донской, Ш.Х. Тохчуков 20

Лечение пациентов с мигренью без ауры и головной болью напряжения в условиях реальной клинической практики комбинированными препаратами

М.И. Корешкина 25

БОЛЬ В СПИНЕ

Боль в спине у детей и подростков

А.В. Сергеев, Е.В. Екушева 28

Боли в спине и остеопороз

А.И. Исайкин, О.Ю. Исайкина 33

Стеноз поясничного канала

А.И. Исайкин, О.А. Черненко, А.И. Розен 40

БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ДРУГОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Коморбидный пациент с хроническим болевым синдромом

Е.В. Екушева 44

Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение

В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева 50

Взаимоотношения боли и сна в клинической практике

М.Г. Полуэктов, Н.А. Шувахина, И.А. Ламкова 56

Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ**(Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор)**

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева, А.М. Лиля,

В.Н. Амирджанова, Е.С. Филатова 62

Ацетил-L-карнитин при болевой форме периферической нейропатии: систематический обзор (реферат) 67



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Общественная организация
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНЦ

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России



III Всероссийская конференция
с международным участием

Сахарный диабет: его осложнения и хирургические инфекции

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ БАЗИРУЕТСЯ НА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ И ОБСУЖДЕНИИ КЛЮЧЕВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ, МОНИТОРИНГ И РЕАБИЛИТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ЕГО МИКРОСОСУДИСТЫХ И МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА.

- Сахарный диабет и его осложнения.
- Сахарный диабет и хирургические инфекции – тяжелейшая проблема современной медицины.
- Синдром диабетической стопы: консервативное, хирургическое лечение, клеточные технологии в лечении ран. Дистальная и автономная нейропатия: инновации в диагностике и лечении.
- Диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек: диагностика, лечение, прогнозирование.
- Диабетическая ретинопатия и другие заболевания органа зрения при сахарном диабете.
- Нарушение костного метаболизма как осложнения сахарного диабета.
- Ожирение как фактор риска множественных осложнений сахарного диабета.
- Структурированные программы индивидуального и группового обучения больных диабетом и трансляционные методы обучения самоконтролю – как долгосрочное удержание гликемического контроля.
- Многоцентровые рандомизированные исследования по сердечно-сосудистым исходам при сахарном диабете. Коморбидный пациент.
- Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета, и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов.
- Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога и хирурга.
- Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения;
- Междисциплинарная интеграция эндокринологов и врачей смежных специальностей.
- Особенности анестезии и интенсивной терапии у больных сахарным диабетом.
- Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации.

Темы Конференции представляют интерес, как для эндокринологов, диабетологов, нефрологов, кардиологов, офтальмологов, хирургов, сосудистых хирургов, реаниматологов, так и для врачей смежных специальностей - терапевтов, семейных врачей, урологов, генетиков, врачей функциональной диагностики, организаторов здравоохранения и др.

Традиционно работу Конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, оборудования, изделий медицинского и профилактического назначения, медицинской литературы и периодических специализированных изданий.

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:
19–21 ноября 2019 г

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ ОТКРЫТА НА ОФИЦИАЛЬНОМ САЙТЕ КОНФЕРЕНЦИИ ДО 10 НОЯБРЯ 2019 WWW.RAE-ORG.RU

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается очередной специализированный выпуск журнала, посвященного сложным и недостаточно изученным вопросам болевого синдрома, рассматриваемого сквозь призму профессионального взгляда клиницистов разных специальностей. Традиционно рассматриваются вопросы орочасной и головной боли, являющиеся медицинской проблемой для многих специалистов. Лидирующие по степени дезадаптации и нетрудоспособности населения, боли в спине проанализированы с позиций остеопороза и поясничного стеноза как факторов, значимо влияющих на течение болевого синдрома и дальнейший прогноз заболевания. Представлены клинические алгоритмы диагностики и терапии часто наблюдаемых в клинической практике болей в спине у детей и подростков.

Несмотря на развитие современной медицины за последние годы и существенный прогресс в изучении механизмов боли, разработку сложных диагностических методов исследования и инновационных видов терапии, число пациентов не становится меньше, особенно с хронической болью. Остаются актуальными не только проблемы уменьшения интенсивности хронического болевого синдрома, но и вопросы улучшения функциональной активности и качества жизни этой категории пациентов, особенно с текущей коморбидной патологией. При лечении таких больных далеко не всегда достигается адекватный и продолжительный результат, что обуславливает необходимость поиска более эффективных и безопасных средств терапии болевого синдрома, в частности биологически активных адъювантов. Я выражаю искреннюю признательность и благодарю всем авторам представленных материалов и надеюсь, что данный выпуск журнала будет интересен и полезен читателям в поиске новых решений качественной диагностики и эффективного лечения заболеваний, сопровождающихся болью, а также послужит улучшению междисциплинарного диалога между клиницистами различных специальностей.

*С уважением,
главный редактор «РМЖ «Болевой синдром»
д.м.н. Евгения Викторовна Екушева*

Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема

Профессор Ф.И. Девликамова¹, к.м.н. Д.Х. Хайбуллина¹, к.м.н. Ю.Н. Максимов¹,
к.м.н. Б.Э. Губеев^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

²ГАУЗ «РКНЦ», Казань

РЕЗЮМЕ

Цель: выявление роли функциональных нарушений в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) шейного отдела позвоночника и уточнение значения каждой из анатомических структур в формировании клинической картины цервикогенной головной боли (ЦГБ).

Материал и методы: в исследование включили 110 пациентов (68 женщин, 42 мужчины; средний возраст всех пациентов — $38,7 \pm 2,3$ года), предъявлявших жалобы на боль в шее с иррадиацией в голову. Всем пациентам выполнили неврологическое и нейроортопедическое обследование. Верификация диагноза ЦГБ проводилась согласно диагностическим критериям, рекомендованным Международной ассоциацией по изучению головной боли.

Результат: длительность заболевания на момент обращения варьировала от 20 дней до 11 лет. У 91 (82,7%) пациента головная боль носила односторонний характер. По данным нейроортопедического обследования, ограничения движений в шейном отделе позвоночника диагностировали у всех пациентов. В подавляющем большинстве случаев функциональное блокирование имело сочетанный характер: C_0-C_1 и C_1-C_2 ; C_0-C_2 , C_1-C_2 и $C_{VII}-Th_1$, Th_1-Th_2 ; $C_{III}-C_{IV}$, $Th_1-Th_2-Th_3$. У пациентов с изменениями верхнешейного отдела позвоночника ($C_0-C_1-C_2$) блокирование сопровождалось зрительными и акустическими симптомами, головокружением, гипертензией коротких субоципитальных мышц и развитием миофасциальных триггерных зон (МТЗ) в нижней косой мышце головы и прямых мышцах головы с гомолатеральной стороны, а также в грудино-ключично-сосцевидной мышце. При блокировании ПДС $C_{III}-C_{IV}$ головная боль имела выраженную вегетативную окраску, сопровождалась тошнотой и рвотой. У пациентов с блокированием ПДС нижнешейного отдела позвоночника ($C_{III}-C_{VII}$) диагностировали МТЗ в ременной мышце головы на уровне блокированного ПДС.

Вывод: ЦГБ — неоднородная группа головных болей, одной из главных причин которых является функциональное блокирование в ПДС шейного отдела позвоночника. Уровень функционального блокирования определяет клиническую картину ЦГБ. Развитие МТЗ в мышцах шеи и субоципитальной области сопровождается функциональным блокированием ПДС шейного отдела позвоночника.

Ключевые слова: цервикогенная головная боль, шейный отдел позвоночника, биомеханика, функциональные нарушения, миофасциальные триггерные зоны, мануальная терапия.

Для цитирования: Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Губеев Б.Э. Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема. РМЖ. 2019;9:4–10.

ABSTRACT

Cervicocranialgia: a multitude of reasons, but only one issue

F.I. Devlikamova¹, D.Kh. Khaybullina¹, Yu.N. Maximov¹, B.E. Gubeyev^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan

²Republican Clinical Neurological Center, Kazan

Aim: to identify the functional disorders role of the spinal motion segment (SMS) in the cervical spine and significance clarification of each anatomical structure in the formation of the cervicogenic headache (CGH) clinical picture.

Patients and methods: the study included 110 patients (68 women, 42 men; the average age of all patients — 38.7 ± 2.3 years) who complained of neck pain with irradiation to the head. All patients underwent the neurological and neuro-orthopaedic examination. CGH verification was conducted according to the CGH diagnostic criteria recommended by the International Headache Society.

Results: disease duration at the time of visit ranged from 20 days to 11 years. In 91 (82.7%) patients, the headache was unilateral. According to neuro-orthopaedic examination, movement restrictions in the cervical spine were diagnosed in all patients. In the vast majority of cases functional blocking had a concomitant character: C_0-C_1 and C_1-C_2 ; C_0-C_2 , C_1-C_2 and $C_{VII}-Th_1$, Th_1-Th_2 ; $C_{III}-C_{IV}$, $Th_1-Th_2-Th_3$. In patients with changes in the upper cervical spine ($C_0-C_1-C_2$), blocking was accompanied by visual and acoustic symptoms, dizziness, suboccipital muscles hypertonicity and the myofascial trigger zones (MTZ) development in the obliquus capitis inferior muscle and rectus capitis lateralis muscles, as well as in the sternocleidomastoid muscle. When blocking SMS $C_{III}-C_{IV}$ the headache had a pronounced vegetative colour, accompanied by nausea and vomiting. Patients with lower cervical spine ($C_{III}-C_{VII}$) blockage were diagnosed with MTZ in the splenius capitis muscle at the level of blocked SMS.

Conclusion: CGH is a heterogeneous group of headaches, one of the main causes of which is functional blocking of the SMS in the cervical spine. The CGH clinical picture depends on the level of the functional blocking site. SMS functional blocking in the cervical spine is accompanied by the MTZ development in the muscles of the neck and suboccipital region.

Keywords: cervicogenic headache, cervical spine, biomechanics, functional disorders, myofascial trigger zones, manual therapy.

For citation: Devlikamova F.I., Khaybullina D.Kh., Maximov Yu.N., Gubeyev B.E. Cervicocranialgia: a multitude of reasons, but only one issue. RMJ. 2019;9:4–10.

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль является одним из наиболее часто встречающихся симптомов в клинической практике врачей разных специальностей. Она же является одним из самых сложных симптомов для изучения и трактовки.

Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) на сегодняшний день выделяют первичные головные боли (мигрень, головная боль напряжения, тригеминальная вегетативная цефалгия, другие первичные головные боли), большую неоднородную группу вторичных головных болей, включающих в частности, головные боли, связанные с патологией шейного отдела позвоночника, и третью группу, в которую входят головные и лицевые боли, связанные с поражением черепных нервов или другими заболеваниями [1]. Впервые о существовании цервикогенной головной боли (ЦГБ) заговорили в 1925 г., когда J.A. Barre сообщил о заболевании, которое назвал «задний шейный симпатический синдром», а в 1928 г. его ученик Y.C. Lieou опубликовал диссертацию «Задний шейный симпатический синдром». Затем в 1949 г. M. Barteh-Rochaix описал в монографии «Шейная мигрень» клинко-рентгенологическую картину заболевания. Термин и формулировку диагноза ЦГБ предложили в 1983 г. A. Sjaastadetal [2], а в 1988 г. в Международной классификации головных болей появился соответствующий раздел.

Частота встречаемости ЦГБ колеблется, по данным разных авторов, от 2,5 до 70% [3, 4]. По данным N. Nilsson (1995), 70% пациентов с болевым синдромом в шейном отделе позвоночника одновременно испытывают головную боль, но лишь в 18% случаев она рассматривается как следствие боли в шее [5]. В то же время N. Vogdak указывал, что 15–20% пациентов с хронической головной болью имеют цервикогенный характер боли [6]. Изолированная боль в шее — частое явление. Периодически жалобы на боли в шейном отделе позвоночника предъявляют 40–70% взрослых людей в популяции [7]. Довольно продолжительное время считалось, что головная боль у детей встречается реже, чем у взрослых [8, 9]. Однако исследования последних десятилетий показали, что распространенность головной боли у детей составляет от 40% до 75% в популяции [10]. В генезе головной боли детского и подросткового возраста значительную роль играют функциональные нарушения в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) шейного отдела позвоночника, в частности нарушения в структурах верхнешейного отдела позвоночника.

Согласно мнению большинства авторов ЦГБ — это болевой синдром, локализующийся в шейно-затылочной области, который может распространяться на лобно-височную область и область глаза с гомолатеральной стороны. Боль всегда носит односторонний характер. У ряда пациентов возможно появление таких симптомов, как фото- и фонофобия, слезотечение, что иногда может расцениваться как проявление мигрени. Особенностью ЦГБ является то, что она провоцируется движениями в шейном отделе позвоночника, а после выполнения определенных разминочных движений в шее может купироваться. Для постановки диагноза ЦГБ используются **диагностические критерии, представленные в МКГБ-3 [1]:**

A. Боль, исходящая из области шеи и ощущаемая в одной или нескольких зонах головы и/или лица, отвечающая критериям C и D.

B. Клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки нарушения или повреждения в области

шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые являются достоверной или возможной причиной головной боли.

C. Причинная связь головной боли с патологией шейной области основывается по меньшей мере на одном из следующих симптомов:

- 1) клинические признаки подтверждают, что источник боли располагается в области шеи;
- 2) прекращение боли после диагностической блокады структур шеи или нервных образований (при адекватном сравнительном исследовании с плацебо).

D. Головная боль прекращается в течение 3 мес. после успешного лечения нарушения или повреждения, вызвавшего болевой синдром.

Считается, что патофизиологические механизмы ЦГБ хорошо изучены [11, 12]. На протяжении нескольких десятилетий главенствующая роль отводилась дегенеративно-дистрофическим изменениям позвоночника, таким как остеохондроз, спондилоартроз, спондилез, унковертебральный артроз. При этом имеются лишь единичные указания на роль функциональных нарушений в ПДС в развитии ЦГБ [13]. С нашей точки зрения, ЦГБ — неоднородная по своей сути группа головных болей, в основе которых лежат функциональные и органические изменения различных анатомических структур шейного отдела позвоночника: суставов, связок, фасций, мышц, нервов.

Целью исследования явилось выявление роли функциональных нарушений в ПДС шейного отдела позвоночника и уточнение значения каждой из анатомических структур в формировании клинической картины ЦГБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 110 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст — $38,7 \pm 2,3$ года) в соответствии с критериями включения и исключения. Критериями включения в исследование служили: жалобы на боль в шее с иррадиацией в голову, согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были: изолированная головная боль или боль в шее, лихорадочное состояние, беременность и период лактации, а также наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, онкологических заболеваний, заболеваний крови. Всем пациентам было проведено клиническое неврологическое и нейроортопедическое обследование. Верификация диагноза «ЦГБ» проводилась согласно диагностическим критериям, рекомендованным специалистами Международной ассоциации по изучению головной боли [1]. В качестве дополнительного метода обследования всем пациентам было проведено транс- и экстракраниальное дуплексное сканирование по общепринятой методике. По показаниям части пациентов проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела позвоночника, мультиспиральная компьютерная томография.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных преобладали женщины (68 человек, 61,8%), мужчин было 42 (38,2%). Длительность заболевания на момент обращения варьировала от 20 дней до 11 лет. Жалобы, предъявляемые пациентами, представлены в таблице 1.

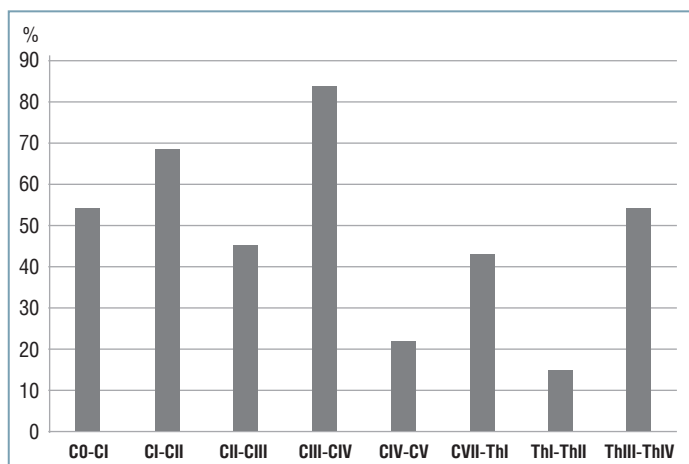
Таблица 1. Жалобы обследованных пациентов с цервикокраниалгией

Жалобы	n (%)
Боль в шее	65 (59,1%)
Чувство дискомфорта в шее	45 (44,5%)
Чувство усталости и напряжения в области шеи	94 (85,5%)
Хруст в шее при движениях	31 (28,1%)
Ограничение объема движений в шее, из них:	57 (51,8%)
- ограничение ротации	38 (66,7%)
- ограничение наклона назад	19 (33,3%)
Эпизодическое головокружение	54 (49%)
Зрительные нарушения, из них:	66 (60%)
- мелькание мушек перед глазами	23 (34,8%)
- нечеткость изображения	31 (47,0%)
- скотома	12 (18,2%)
Односторонний шум в ухе	16 (14,5%)

Жалобу на дискомфорт и/или боль в шее предъявляли все пациенты. Около трети из них отмечали наличие акустического феномена (хруста), возникающего при движении. При этом боль в области головы у обследованных нами пациентов имела односторонний характер в 91 (82,7%) случае. Половину пациентов беспокоило ограничение объема движения в шейном отделе позвоночника. Наличие зрительных и слуховых нарушений, связанных с движением в шее или положением головы, отмечали у себя 60% и 14,5% соответственно. Эпизодическое головокружение описывалось пациентами как ощущение преходящей неустойчивости и неуверенности походки, также возникающее при перемене положения головы, ротации или гиперэкстензии шейного отдела позвоночника (ШОП).

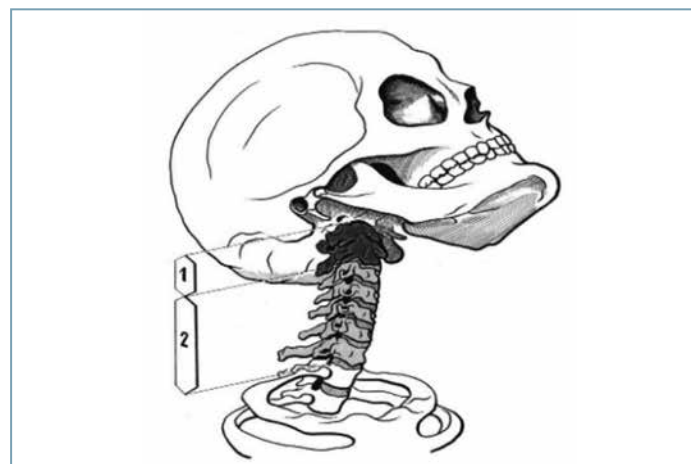
При проведении нейроортопедического исследования ограничение объема тех или иных видов движений в ШОП выявили у всех пациентов. Частота локализации функциональных блокад представлена на рисунке 1.

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев функциональное блокирование имело сочетанный характер: C_0-C_1 и C_1-C_{II} ; C_0-C_I , C_1-C_{II} и $C_{VII}-Th_I$, Th_I-Th_{II} ; $C_{III}-C_{IV}$, $Th_I-Th_{II}-Th_{III}$.

**Рис. 1.** Частота (%) локализаций функциональных блокад в позвоночно-двигательных сегментах шейного отдела позвоночника у обследованных пациентов

Следует отметить, что изменение объема конкретных видов движения в ШОП является важным диагностическим критерием. В шейном отделе движения осуществляются вокруг всех трех осей: флексия — экстензия, латерофлексия и ротация. Примерно половина движений сгибаний и разгибаний (флексии — экстензии) происходит в суставе головы — $C_0-C_1-C_{II}$, т.е. между затылком, атлантом и аксисом. Остальной объем движения распределяется между нижележащими позвонками, с наибольшей амплитудой на уровне сегментов $C_V-C_{VI}-C_{VII}$. В латерофлексии все шейные сегменты участвуют равномерно. Для измерения объема латерофлексии берется угол между межключичной и межорбитальной линией, который в норме составляет 35–45° [14]. Половина ротационных движений происходит между атлантом и аксисом, остальные равномерно распределены между нижележащими позвонками. При этом изолированная ротация или латерофлексия невозможна из-за ориентации суставных поверхностей позвонков в пространстве. Ротация обязательно сопровождается латерофлексией, а латерофлексия шейного отдела позвоночника обязательно сочетается с движением ротации и небольшим смещением по типу скольжения. Объем ротационных движений напрямую зависит от степени выраженности шейного лордоза. Так, при сохраненном шейном лордозе ротация шеи сопровождается содружественной ротацией грудного отдела позвоночника до уровня Th_{IV} . При выпрямленном шейном лордозе (достигается легким наклоном головы) в ротации принимают участие только шейные сегменты. При полном сгибании шеи, когда подбородок приближен к груди, ротация происходит на уровне ПДС C_I-C_{II} . При уменьшении объема флексии с сохранением приближения подбородка к шее в ротационное движение включается ПДС $C_{II}-C_{III}$. При максимальном разгибании шейного отдела ротация происходит на уровне ПДС $C_{VI}-C_{VII}$. В соответствии с выполняемыми биомеханическими задачами ШОП подразделяется на верхнешейный и нижнешейный отделы (рис. 2) [13].

Сочетанная работа обоих отделов обеспечивает поддержку головы в статике и выполнение сложных видов движений во всех плоскостях. Верхнешейный отдел уникален по своему анатомическому строению, т.к. его составляют два атипичных позвонка — атлант (C_1) и аксис (C_2). Эти позвонки образуют между собой и с основанием черепа два ПДС: C_0-C_1 и C_1-C_2 , которые в совокупности носят название «сустав головы».

**Рис. 2.** Верхнешейный (1) и нижнешейный (2) отделы позвоночника [14]

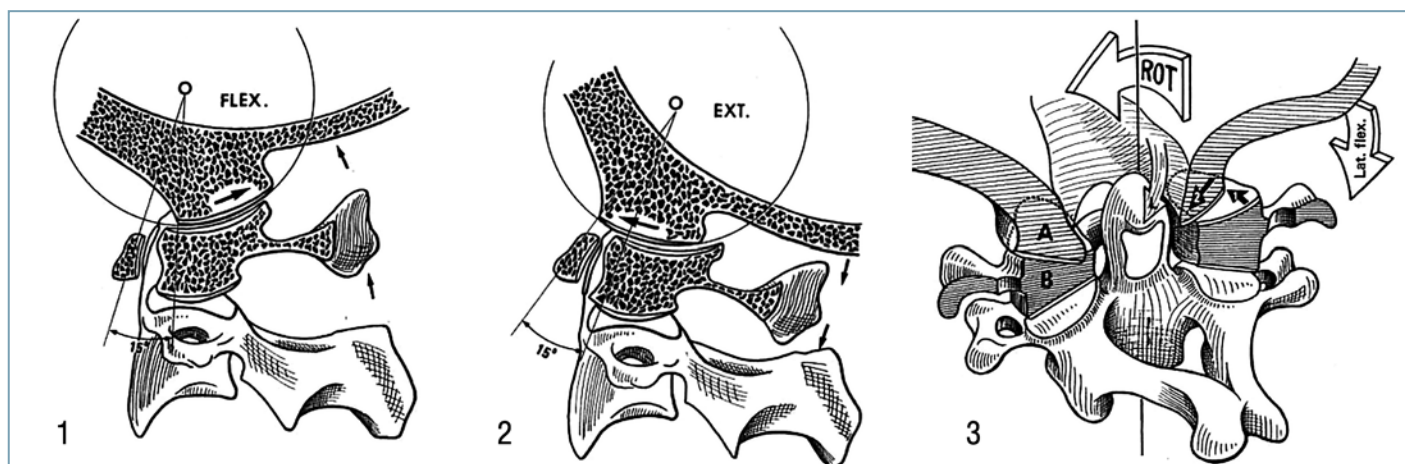


Рис. 3. Движения в атлантозатылочном суставе: флексия (1), экстензия (2), ротация (3) [14]

ПДС C_{0-1} состоит из двух симметричных атлантозатылочных суставов, образованных суставными поверхностями мыщелков затылочной кости и верхними суставными поверхностями боковых масс атланта. По строению они относятся к истинным синовиальным суставам, каждый из которых имеет индивидуальную суставную капсулу. Таким образом, пара атлантозатылочных суставов образует один комбинированный сустав, в котором возможны движения вокруг трех осей (флексия — экстензия, латерофлексия и ротация), но с незначительной амплитудой (рис. 3).

ПДС C_{1-2} имеет более сложное строение. Помимо двух парных боковых атлантоаксиальных суставов, образованных нижними поверхностями боковых масс атланта и верхними суставными поверхностями аксиса, здесь имеется третий — срединный (осевой) атлантоаксиальный сустав. Зубовидный отросток аксиса имеет две суставные поверхности — переднюю и заднюю. Передняя сочленяется с задней суставной поверхностью передней дуги атланта, образуя истинный синовиальный сустав. В свою очередь задняя суставная поверхность охватывается поперечной связкой атланта, где в месте контакта имеются фиброзно-хрящевые поверхности, создающие сустав без капсулы. По наличию двух суставных поверхностей срединный атлантоаксиальный сустав относится к сложным. Срединный атлантоаксиальный сустав (сустав Крювелье), помимо ротации, участвует в движении флексии — экстензии (рис. 4).

Все виды движения происходят одновременно в трех изолированных атлантоаксиальных суставах, т. е. функционально они объединены в один комбинированный сустав.

Вследствие того, что межпозвоночные диски отсутствуют между затылочной костью и атлантом, между атлантом и аксисом, стабильность верхнешейного отдела позвоночника обеспечивается многочисленными связками, которые по расположению и функции можно объединить в несколько групп. Передняя группа связок расположена на затылочной кости и вентральной поверхности тел двух верхних позвонков; их основная функция — ограничение экстензии верхнешейного отдела позвоночника. В эту группу входят передняя продольная связка, передняя атлантозатылочная мембрана, передняя атлантоаксиальная связка, передняя латеральная атлантозатылочная связка. Задняя группа связок представлена задней атлантозатылочной мембраной, атлантозатылочной связкой, задней атлантоаксиальной связкой, межкостистыми связками, выйной связкой, которые удерживают голову при флексии. Глубокие связ-

ки в основном укрепляют срединный атлантоаксиальный сустав и стабилизируют комплекс в латеро-латеральном направлении. К ним относятся: крыловидные связки, поперечная связка, верхушечная связка зубовидного отростка, поперечно-аксиальная и поперечно-затылочная связки.

Движения в суставе головы обеспечиваются мышцами головы и шеи. Флексию осуществляют глубокие предпозвоночные мышцы боковой и вентральной поверхности шеи при двухстороннем сокращении (длинная мышца головы, передняя прямая мышца головы, боковая прямая мышца головы, двубрюшная мышца, подбородочно-подъязычная мышца). Экстензия головы происходит при одновременном двухстороннем сокращении глубоких и поверхностных мышц дорзальной поверхности и поверхностных мышц латеральных поверхностей шеи

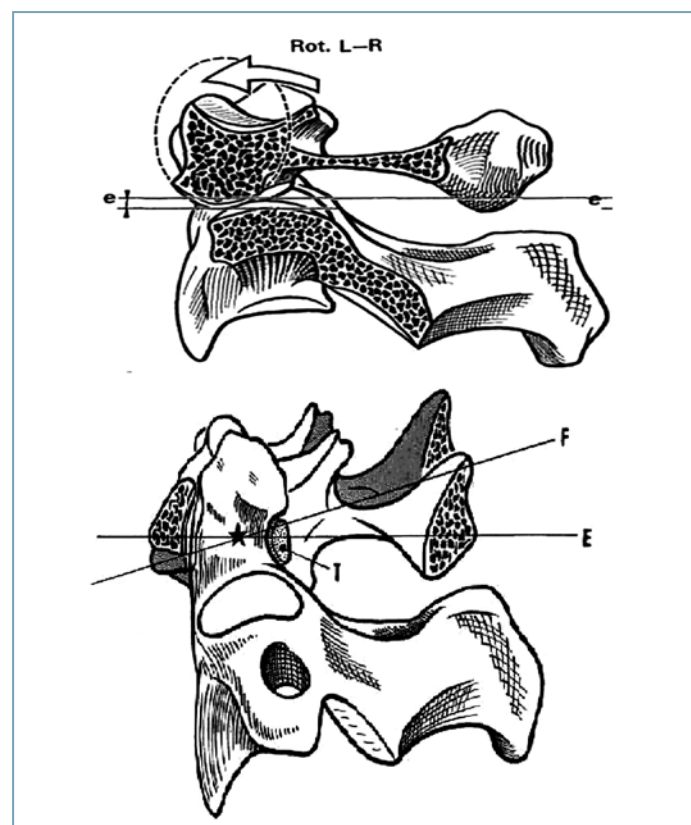


Рис. 4. Движения в атлантоаксиальном суставе (суставе Крювелье) [14]

(выпрямитель позвоночника, поперечно-остистая мышца, ременная мышца головы, верхняя порция трапециевидной мышцы, грудино-ключично-сосцевидная мышца). Латерофлексия осуществляется одновременным сокращением мышц латеральной, дорзальной и вентральной поверхности шеи на стороне наклона (выпрямитель позвоночника, поперечно-остистая мышца, верхняя порция трапециевидной мышцы, длинная мышца головы, передняя прямая мышца головы, боковая прямая мышца головы). В ротации головы участвуют мышцы вентральной, латеральной и дорзальной поверхности шеи (поперечно-остистая мышца, ременная мышца головы, грудино-ключично-сосцевидная мышца). Если указанные мышцы осуществляют преимущественно глобальные движения в суставе головы, то тонкие движения происходят при участии мышц субокципитальной группы, к которой относятся парные большая прямая, малая прямая, нижняя косая и верхняя косая мышцы головы.

Субокципитальные мышцы принимают участие в экстензии, латерофлексии и ротации головы. Также они включаются изометрическим сокращением при удержании головы в положении флексии, что при нарушении их функции играет большую роль в патогенезе цервикокраниалгии.

Комбинированное краниоцервикальное сочленение обладает биомеханическими особенностями движений. Биомеханически главным движением в парных атлanto-затылочных суставах является сгибание и разгибание, в значительно меньшем объеме проводится латерофлексия и ротация. В комбинированном атлantoаксиальном суставе основным движением является ротация, а другие движения имеют меньший объем. Тотальный объем сгибания — разгибания на уровне сустава головы $C_0-C_1-C_{II}$ составляет $20-30^\circ$. Общий объем латерофлексии на уровне сустава головы составляет 8° , из них 5° — между аксисом и третьим шейным позвонком, 3° — между атлантом и затылочной костью. Общий объем ротации в комплексе $C_0-C_1-C_{II}$ составляет 45° [14].

Вышесказанное объясняет и клиническую картину ЦГБ, связанную преимущественно с изменениями в верхнешейном отделе позвоночника ($C_0-C_1-C_{II}$). Данный подтип ЦГБ чаще встречается в молодом возрасте, в нашем исследовании — у 49 (44,5%) пациентов. Провоцирующим фактором являлась длительная статическая перегрузка в положении флексии, что было характерным для работников «сидячих» профессий и учащихся. В диагностике данного вида головной боли целесообразно использовать тест Левита [13], позволяющий вычлнять суставной и связочный компоненты: подбородок пациента максимально приближается к груди, и голова задерживается в таком положении на 1–2 мин. Если типичная головная боль появляется к концу 2-й мин, то это свидетельствует о связочном характере боли, если в начале проведения теста — это указывает на блокирование атлanto-окципитального сустава. В чистом виде суставная патология («цервикаго», или острый шейный прострел) в нашем исследовании не наблюдалась, что, вероятно, было обусловлено временем обращения пациентов за медицинской помощью. Сочетание суставного и связочного компонентов выявлялось у всех обследованных.

В подавляющем числе наблюдений пациенты предъявляли жалобы на зрительные нарушения, что было характерно для лиц моложе 45 лет. Если же данный вариант встречается у лиц старше 45 лет, то в клинической картине появляются акустические симптомы. Кроме того, для

ЦГБ, обусловленной блокированием в атлanto-аксиальном комплексе, характерным является головокружение. Клинически головокружение имеет четкую связь с изменением положения в ПДС шейного отдела позвоночника, т. е. возникает при ротации или переразгибании в ШОП; продолжительность головокружения колеблется от нескольких секунд до нескольких часов и имеет тенденцию к регрессированию по мере восстановления биомеханики в пораженных ПДС. Головокружение не сопровождается какими-либо координаторными нарушениями; исключение составляет исследование пациента в позе Ромберга, при выполнении теста перкуссии при синдроме позвоночной артерии или с иной неврологической симптоматикой. В подавляющем большинстве случаев блокирование сопровождалось гипертонусом коротких субокципитальных мышц и развитием миофасциальных триггерных зон (МТЗ) в нижней косой мышце головы и прямых мышцах головы с гомолатеральной стороны при длительном течении болезни. Если у пациента оказывалась заинтересованной грудино-ключично-сосцевидная мышца, то появлялись жалобы на шум в ухе с гомолатеральной стороны и головокружение. Грудино-ключично-сосцевидная мышца представляет собой довольно толстый и слегка уплощенный мышечный тяж, который косо спиралеобразно пересекает область шеи от сосцевидного отростка и латерального отрезка верхней выйной линии в направлении к грудино-ключичному сочленению, где и начинается двумя ножками: медиальной — от передней поверхности рукоятки грудины и латеральной — от грудинного конца ключицы. Функция мышцы заключается во вращении головы и шеи, в котором также принимают участие ременная мышца головы, трапециевидная мышца, длиннейшая мышца головы и нижняя косая мышца головы; при одностороннем сокращении грудино-ключично-сосцевидной мышцы происходит наклон головы в сторону сокращения мышцы с поворотом лица в противоположную сторону [15]. МТЗ наиболее часто у обследованных пациентов выявляли в области верхнего прикрепления мышцы (рис. 5), однако возможно расположение МТЗ и в области нижнего прикрепления мышцы, а также посередине любой головки мышцы, что требует от врача тщательного обследования всей мышцы. Во время пальпации грудино-ключично-сосцевидной мышцы можно случайно активировать МТЗ, локализованные в подкожной мышце шеи, что сопровождается возникновением ощущения покалывания в нижней челюсти.

Цервикальная головная боль, связанная с патологическими изменениями в ПДС нижнешейного отдела по-

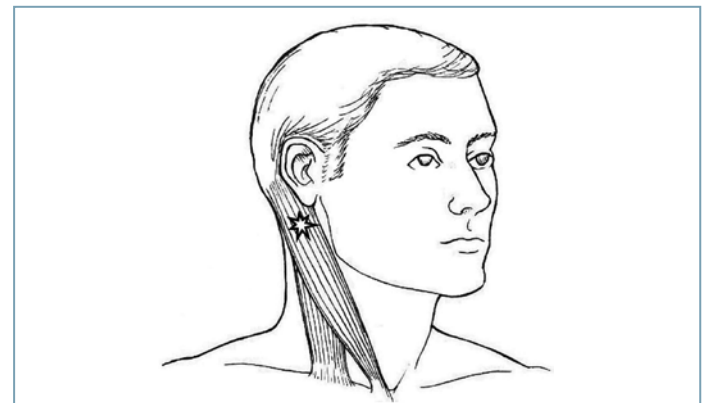


Рис. 5. Типичное место локализации миофасциальной триггерной зоны в грудино-ключично-сосцевидной мышце

звончика, имела у обследованных пациентов иную клиническую картину. Нижнейшей отдел позвоночника составляют типичные шейные позвонки — с третьего по седьмой включительно, образуя ПДС C_{II-III} , C_{III-IV} , C_{IV-V} , C_{V-VI} , C_{VI-VII} и C_{VII-Th_1} .

Боковые отделы верхних поверхностей тел позвонков имеют вытянутые кверху и слегка наклоненные внутрь крючковидные, или унковертебральные, отростки. Они охватывают нижнебоковые углы вышележащего позвонка, образуя унковертебральные сочленения — суставы Люшка. Эти небольшие суставы заключены в капсулу, которая продолжается медиально в межпозвонковый диск. Такие суставы наблюдаются исключительно на уровне типичных шейных позвонков в нижнем шейном отделе позвоночника. Их функция заключается в ограничении чрезмерной латерофлексии нижнейшейных позвонков.

Поперечные отростки состоят из двух частей: собственно поперечного отростка и реберного отростка, который является рудиментом ребра. В месте сращения этих двух частей образуется отверстие. Из совокупности этих отверстий формируется канал, который служит для прохождения позвоночной артерии и вены с каждой стороны. Позвоночная артерия имеет большое значение для кровообращения головного мозга, т. к. она относится к магистральным артериям, обеспечивающим кровоснабжение головного мозга.

Типичные шейные позвонки имеют короткие суставные отростки, расположенные косо между фронтальной и горизонтальной плоскостями. Эти отростки образуют межпозвонковые суставы, которые и обеспечивают движения шейных позвонков. Диски на уровне шейного отдела позвоночника имеют меньшие поперечные размеры, чем тела позвонков, что отличает их от других отделов позвоночника, где поперечные размеры дисков равны размерам позвонков. При этом они имеют наибольшую относительную высоту по сравнению с другими уровнями позвоночного столба. Самая большая высота дисков отмечается в сегментах $C_{IV}-C_V$ и C_V-C_{VI} [16]. Межпозвонковый диск выполняет соединительную и амортизационную функции, являясь «центром движения» этого отдела позвоночника. Связочный аппарат нижнейшейного отдела позвоночника представлен передней продольной, задней продольной, желтыми, межпоперечными, межостистыми и выйной связками. Движения в нижнейшейном отделе осуществляются за счет сокращения тех же мышц, что и в верхнейшейном, за исключением субокципитальной группы мышц. В нижнейшейном отделе позвоночника возможны движения флексии — экстензии, а также комбинированное движение ротации — латерофлексии — экстензии, что обусловлено формой и ориентацией суставных поверхностей межпозвонковых суставов в пространстве.

Особенностью головной боли, связанной с блокированием в ПДС $C_{III}-C_{IV}$, является ее выраженная вегетативная окраска. В клинике преобладала интенсивная головная боль, имеющая типичные черты ЦГБ (односторонность, связь с позиционным положением шеи), иррадирующая в лобно-височную область с гомолатеральной стороны, которая зачастую сопровождалась тошнотой, иногда рвотой, приносящей некоторое облегчение, покраснением или побледнением лица. Боль носила пульсирующий характер, ее интенсивность имела четкую позиционную зависимость. Отмечалось ограничение активных и пассивных движений в шейном отделе позвоночника, пальпация ПДС $C_{III}-C_{IV}$ со

стороны локализации головной боли приводила к выраженному усилению клинических проявлений. Пальпация дугоотростчатых суставов провоцировала значительное усиление симптомов, при этом пальпация остистых отростков провоцировала усиление симптомов в значительно меньшей степени. Описанный клинический вариант ЦГБ встречается преимущественно у женщин среднего возраста, в проведенном исследовании мы наблюдали его в 27 (24,5%) случаях.

У всех пациентов мы диагностировали МТЗ в ременной мышце головы на уровне заблокированного ПДС (рис. 6). Эта мышца имеет существенное представительство на уровне ШОП, т. к. берет начало от выйной связки и остистых отростков с $C_{III}-Th_{III}$, прикрепляется на боковых отделах верхней выйной линии и вдоль заднего края сосцевидного отростка [17]. При сокращении на одной стороне мышца поворачивает голову и склоняет ее в ту же сторону, при двустороннем сокращении — тянет голову назад, т. е. разгибает ее. Наиболее частыми жалобами пациентов с активными МТЗ в ременной мышце головы были головокружение и упорная головная боль в лобно-теменно-затылочной области и верхнейшейном отделе позвоночника на стороне МТЗ. Исследование МТЗ в этой мышце наиболее эффективно проводить посредством глубокой пальпации. Типичное расположение МТЗ в той части мышцы, которая лежит подкожно в пределах мышечного треугольника, образованного трапециевидной мышцей, — сзади, грудино-ключично-сосцевидной мышцей — спереди и мышцей, поднимающей лопатку, — снизу. Возможна локализация МТЗ в области прикрепления мышцы к сосцевидному отростку.

Проведение сеанса мануальной терапии, направленного на нормализацию тонуса укороченных мышц и снятие функциональной блокады, практически у всех пациентов сразу уменьшало выраженность головной боли и сопутствующих симптомов. У всех пациентов с блокированием ПДС $C_{III}-C_{IV}$ при применении лучевых методов диагностики выявлялись дегенеративные изменения в межпозвонковых суставах.

Нередко встречающийся вариант ЦГБ (27,2% наблюдений) — сочетание блокирования атланта-аксиального комплекса и ПДС $C_{III}-C_{IV}$. В этом случае в клинике преобладала односторонняя головная боль в гомолатеральной затылочно-теменной зоне с иррадиацией в лобно-височно-глазничную область, которая нередко имеет вегетативную окраску, сопровождается головокружением, тошнотой, симулируя приступ мигрени. Данный подтип не имеет четкой зависимости от позиции головы и чаще зависит от движений в шейном отделе позвоночника.

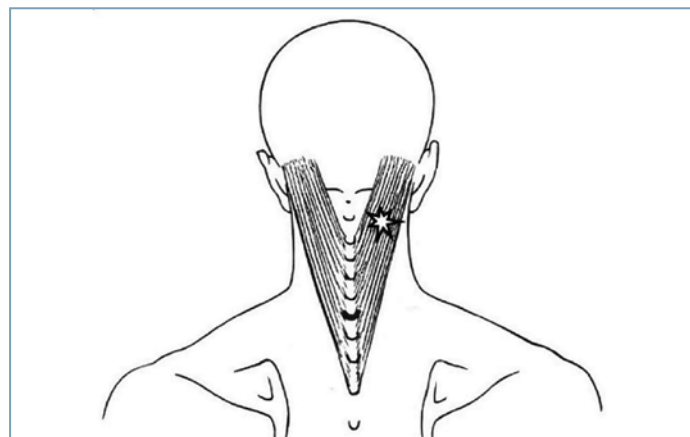


Рис. 6. Миофасциальная триггерная зона в ременной мышце головы

Таким образом, локализация уровня функциональной блокады оказывала влияние на клиническую картину ЦГБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения ЦГБ напрямую зависит от комплексности подхода, не существует одного эффективного препарата или метода лечения. Комплексный подход подразумевает использование рациональной фармакотерапии, инъекционных методов лечения, мануальной терапии, лечебной физкультуры, методов физиотерапии с учетом ведущих механизмов развития ЦГБ у каждого конкретного пациента. В фармакотерапии ЦГБ используются нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, антидепрессанты и, в ряде случаев, антиконвульсанты [18]. Из немедикаментозных методов лечения используются когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь, массаж, лечебная физкультура. Так как в патогенезе ЦГБ важную роль играют биомеханические нарушения в шейном отделе позвоночника, необходимым и целесообразным является включение в комплекс лечебных мероприятий методик мануальной терапии.

Согласно современным рекомендациям методом первого выбора при лечении ЦГБ являются мануальная терапия с использованием низкоскоростных высокоамплитудных техник, постизометрической релаксации и лечебная физкультура [19]. В ряде контролируемых клинических исследований была показана высокая эффективность этих методов [20, 21]. Мы использовали мягкотканевые, релаксационные и мобилизационные техники. Манипуляции проводились при наличии показаний, с использованием специальных технических приемов, позволяющих проводить узконаправленное воздействие на заблокированный сустав вектором, зависящим от направления блокирования. В случаях острого течения заболевания при его дебюте, при четком указании пациентом на наличие провоцирующего фактора в области шейного отдела позвоночника (неадекватное движение) и при коротком периоде с начала заболевания до момента обращения за медицинской помощью объектом мануального лечения были ПДС шейного отдела позвоночника, мышцы задней поверхности шеи, надплечий и субокципитальной области. При более длительном течении острого периода, в дополнение к перечисленным зонам присоединялись верхнегрудной отдел позвоночника и верхние ребра. При наличии хронического процесса в стадии обострения или его стабильного течения проводилось полное нейроортопедическое обследование пациента с целью выявления связи ЦГБ с неадекватным двигательным стереотипом и последующей его коррекцией. При этом биомеханические изменения, носящие патогенизирующий характер, чаще других выявлялись в регионе таза. Всем пациентам перед мануальной терапией обязательно проводилось рентгенологическое исследование в стандартных проекциях, которое дополнялось рентгенограммами с функциональными пробами при подозрении на нестабильность ШОП. Непосредственно перед первым сеансом проводилось тестирование для выявления возможных противопоказаний к мануальной терапии. Для этого использовались тесты: Спурлинга, позвоночной артерии, разгибательный и сгибательный компрессионные, Вальсальвы. Пациентам с подозрени-

ем на патологию верхнешейного отдела позвоночника (застарелый ротационный подвывих C_1-C_{II} , дисплазия суставного комплекса на том же уровне) проводилась мультиспиральная компьютерная томография. Для исключения патологии невральных структур (аномалия Арнольда — Киари, компрессия корешков) отдельным пациентам по показаниям проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела позвоночника. Продолжительность курса лечения составляла от 2–3 сеансов при острой патологии до 10–12 сеансов при лечении хронического процесса. Эффективность оценивалась по совокупности субъективных данных (уменьшение или исчезновение болевого синдрома, тугоподвижности, улучшение самочувствия пациента) и результатов объективного исследования (увеличение объема движения, уменьшение мышечного гипертонуса).

Кроме того, с целью восстановления оптимального двигательного стереотипа и двигательной активности мышечного аппарата шейного отдела позвоночника у пациентов с ЦГБ использовался метод кинезиотейпирования. Данный метод позволяет обеспечить ограничение болезненных и чрезмерных нагрузок шейного отдела позвоночника, фиксацию пораженной мышцы и ее фасции, а также создать обратную проприоцептивную связь. Клинические исследования показали, что в основе механизма действия кинезиотейпа лежит создание благоприятных условий для саногенетических процессов: уменьшение болевого синдрома, улучшение микроциркуляции, восстановление функциональной активности мышц и нормализация функции сустава. В задачи кинезиотейпирования входят структурная коррекция, нейросенсорная стимуляция и лимфодренаж. Для лечения пациентов с ЦГБ мы применяли кинезиотейпирование в комплексном лечении в сочетании с медикаментозным лечением и методами мануальной терапии, однако оно может применяться и как самостоятельный метод. Показанием для использования данного метода являются: миофасциальные болевые синдромы, вертеброгенные заболевания нервной системы, посттравматические болевые синдромы, деформации позвоночника и периферических суставов, нарушения лимфодинамики. Противопоказаниями для применения являются: индивидуальная непереносимость, открытые раны и трофические язвы, экзема, I триместр беременности [22, 23].

Выводы

Цервикогенная головная боль — неоднородная группа головных болей, одной из главных причин которых является функциональное блокирование в ПДС шейного отдела позвоночника. Клиническая картина ЦГБ зависит от уровня локализации функционального блокирования. Функциональное блокирование ПДС шейного отдела позвоночника сопровождается развитием миофасциальных триггерных зон в мышцах шеи и субокципитальной области.

Лечение ЦГБ должно быть патогенетически обусловленным, комплексным и включать в себя рациональную фармакотерапию, инъекционные методы лечения, мануальную терапию, лечебную физкультуру, физиотерапию и кинезиотейпирование, что позволяет воздействовать на ведущие механизмы развития ЦГБ у каждого конкретного пациента.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Цереброваскулярные заболевания и головная боль

Профессор Е.В. Екушева

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и головная боль (ГБ) — частые причины обращения пациентов за медицинской помощью. ЦВЗ являются одними из наиболее социально значимых в современном мире в связи с широкой распространенностью, высокой частотой смертности и инвалидизации. Среди всех существующих вариантов болевого синдрома ГБ занимает одну из ведущих позиций: около 90% населения хотя бы один раз в жизни испытывали ГБ, и в 25–40% случаев она имеет хронический характер. С жалобами на ГБ пациенты с цереброваскулярной патологией чаще всего обращаются к врачам общей практики, терапевтам первичного амбулаторного звена и неврологам, основная задача которых — установить правильный диагноз и назначить эффективное лечение. Эти коморбидные расстройства находятся в зоне особого внимания врачей разных специальностей. Наиболее эффективной и стратегически значимой тактикой ведения данной категории коморбидных пациентов считается комплексный и мультидисциплинарный подход и терапия препаратами с доказанной эффективностью, безопасностью и широким терапевтическим спектром. В статье представлены клинические сценарии у пациента с жалобами на ГБ и диагнозом хронической ишемии головного мозга, описана тактика ведения данных пациентов.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, хроническая ишемия головного мозга, головная боль, Вазобрал.

Для цитирования: Екушева Е.В. Цереброваскулярные заболевания и головная боль. РМЖ. 2019;9:11–16.

ABSTRACT

Cerebrovascular diseases and cephalalgia

Ye.V. Yekusheva

Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical Biological Academy, Moscow

Cerebrovascular diseases (CVDs) and cephalalgia (CA) are common causes of patients seeking medical care. CVDs are one of the most socially significant problem in the modern world due to the wide prevalence, high mortality and disability incidences. Among all the existing options for pain syndrome, CA takes one of the leading positions: about 90% of the population experienced a headache at least once in a lifetime, and in 25–40% of cases, it was chronic. Commonly, patients with CVDs and complaints of CA visit general practitioners, primary care physicians and neurologists, whose main task is to establish the correct diagnosis and assign an effective treatment. These comorbid disorders are in the area of special attention of different medical specialists. The most effective and strategically significant management tactics of this comorbid patient category is considered to be a comprehensive and multidisciplinary approach, including therapy with drugs with proven efficacy, safety and a wide therapeutic spectrum. The article presents clinical pictures in patients with complaints of CA and chronic cerebrovascular ischaemia diagnosis and describes the management tactics of such patients.

Keywords: cerebrovascular diseases, cerebrovascular accident, chronic cerebrovascular ischaemia, cephalalgia, Vasobral.

For citation: Yekusheva Ye.V. Cerebrovascular diseases and cephalalgia. RMJ. 2019;9:11–16.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины, с которой сталкиваются клиницисты различного профиля в повседневной практике. Это обусловлено широкой распространенностью ЦВЗ и большой социальной значимостью в связи с выраженной инвалидизацией, особенно у лиц старших возрастных групп, имеющих разнообразную коморбидную патологию. В последние годы наблюдаются определенные успехи при лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, что связано с внедрением и совершенствованием программ медицинской помощи в России для этой категории больных [1]. Вместе с тем процент хронических форм сосудистой патологии неуклонно растет, в т. ч. среди лиц более молодого возраста, что обуславливает необходимость более ранней диагностики и адекватного лечения пациентов с начальными проявлениями хронических ЦВЗ,

традиционно обозначаемых как хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ).

Среди всех существующих вариантов болевого синдрома головная боль (ГБ) занимает одну из ведущих позиций: около 90% населения хотя бы один раз в жизни испытывали ГБ, и в 25–40% случаев она носит хронический характер [2]. С жалобами на ГБ пациенты с цереброваскулярной патологией обращаются чаще всего к врачам общей практики, терапевтам первичного амбулаторного звена и неврологам, основная задача которых — установить правильный диагноз и назначить эффективное лечение. Эти коморбидные расстройства находятся в зоне особого внимания врачей разных специальностей.

Головная боль и ХИГМ

Существует несколько клинических сценариев у пациента с жалобами на ГБ и диагнозом ХИГМ. Начальная стадия

хронической прогрессирующей формы цереброваскулярной патологии, обусловленной многоочаговым или диффузным поражением головного мозга, клинически характеризуется разнообразными и неспецифическими жалобами, лидирующими среди которых являются ГБ, головокружение, шум в голове и ушах, рассеянность, снижение работоспособности и утомляемость. Несмотря на то, что пациенты с ХИГМ, особенно на начальных стадиях, обычно акцентируют внимание врача на разнообразных и полиморфных ГБ или несистемном головокружении, именно нарастающее снижение когнитивных, а потом и двигательных функций определяет степень дезадаптации и тяжесть состояния пациентов [3]. Общая слабость, утомляемость и ГБ беспокоят до 75% пациентов с ХИГМ [4], головокружение и нарушения равновесия — до 88%, причем в половине случаев при неврологическом обследовании не обнаруживается какого-либо подтверждения [5].

Гетерогенность и динамичность клинической картины ХИГМ связаны с различными когнитивными и аффективными нарушениями, развивающимися на фоне патологии артерий головного мозга малого диаметра (церебральная микроангиопатия), в первую очередь перетривающих медуллярных артерий больших полушарий и ствола мозга [3], и разнообразных по характеру, степени и расположению патологических изменений паренхимы головного мозга. Сосудистые когнитивные нарушения (КН), наблюдаемые у пациентов с ХИГМ, отличаются нарушением исполнительных функций, программирования и контроля при относительной сохранности памяти. Это проявляется, особенно на ранних стадиях, снижением темпа познавательных процессов, нарушением концентрации внимания, повышенной утомляемостью при выполнении умственной работы и затруднением переключения внимания между различными видами деятельности. Важно заметить, что сосудистые КН на начальных стадиях развития ХИГМ рассматриваются как потенциально обратимые, поэтому ранняя диагностика и адекватная терапия данных нарушений, как и коррекция сосудистых факторов риска (в первую очередь артериальной гипертензии, сахарного диабета и атеросклероза) позволяют существенно повлиять на качество жизни этой категории пациентов.

Частым сценарием в клинической практике является ошибочно установленный диагноз ХИГМ у пациентов с первичной формой ГБ, в частности с мигренью, головной болью напряжения или лекарственно-индуцированной ГБ, диагностика и лечение которых представляют определенные трудности, в первую очередь на уровне первичного звена здравоохранения. Клиническая картина приступа мигрени известна врачам различных специальностей, однако на практике терапевты, врачи общей практики и даже неврологи ошибочно диагностируют у этих больных иную патологию, например, дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника, венозную дисфункцию и др. [6]. Удивительно, что даже после правильно установленного диагноза «мигрень» врачи не назначают адекватные лекарственные средства с доказанной эффективностью для купирования и профилактики приступов ГБ.

Следует обратить внимание на то, что мигрень является потенциальным фактором риска развития ЦВЗ, в частности транзиторной ишемической атаки, инсульта, ишемической болезни сердца и стенокардии [7].

Это обусловлено общими патогенетическими механизмами, в частности эндотелиальной дисфункцией, протромботическими и прокоагулянтными состояниями (гиперкоагуляцией, агрегацией тромбоцитов), митохондриальной дисфункцией, генетической предрасположенностью, использованием нестероидных противовоспалительных препаратов и другими факторами [7, 8]. В зоне наибольшего церебро- и кардиоваскулярного риска находятся женщины молодого возраста, пациенты, имеющие мигрень с аурой, использующие оральные контрацептивы, курящие [9]. В нескольких метаанализах [10–12] у больных с мигренью с аурой было продемонстрировано увеличение риска возникновения ишемического инсульта, а у пациентов с мигренью без ауры — диссекции внутренней сонной или позвоночной артерий [7]. Для пациентов с мигренью характерны такие коморбидные заболевания, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и другие болезни [13], которые могут в дальнейшем самостоятельно приводить к развитию ЦВЗ или прогрессированию имеющейся ХИГМ. С другой стороны, у больных с мигренью, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в 4–59% случаев наблюдается поражение вещества головного мозга в виде небольших множественных «немых» очагов, гиперинтенсивных в T2-взвешенном и FLAIR режимах, которые расположены перивентрикулярно и в глубинных отделах лобной, теменной доли или лимбической области [7, 14, 15]. Это на фоне существующей коморбидной патологии может предрасполагать к последующей патологии паренхимы головного мозга, микроангиопатии церебральных артерий и развитию ХИГМ. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В последние годы головная боль напряжения рассматривается как фактор риска развития церебральной патологии, в частности КН. Так, в широкомасштабном исследовании на протяжении 6 лет с участием около 14 тыс. больных с установленным диагнозом первичной ГБ и более 50 тыс. респондентов в группе сравнения была продемонстрирована достоверно большая распространенность КН, в т. ч. деменции, у пациентов с головной болью напряжения, особенно в женской популяции и при хронической форме ГБ [16]. Таким образом, при наличии у больных таких первичных вариантов ГБ, как мигрень и головная боль напряжения, необходимо более пристальное внимание к этой категории пациентов, особенно при существовании иных факторов риска развития ЦВЗ.

Другим вариантом является сочетание у пациента симптомокомплекса ХИГМ и одной из первичных форм ГБ, что важно учитывать при диагностическом поиске, выборе дальнейшей лечебной тактики и определении профилактических мероприятий с точки зрения прогрессирования имеющихся нарушений у этих больных.

Значительно реже наблюдаются вторичные ГБ, диагностировать которые не всегда просто, особенно если боль является единственным симптомом потенциально опасного состояния, как это возможно при ряде ЦВЗ [2]. К факторам, негативно влияющим на выявление ургентной патологии, также относятся отсутствие четких характеристик и схожее с первичными ГБ течение болевого синдрома, напоминающее приступ мигрени, кластерной головной боли или головную боль напряжения; локализация боли и положительный ответ на обезболивающие средства. Вторичные ГБ,

Таблица 1. Головные боли, связанные с поражением сосудов головного мозга и шейного отдела позвоночника [17]

6.	Головные боли, связанные с поражением сосудов головного мозга и шейного отдела позвоночника
6.1.	Головные боли, связанные с церебральными ишемическими нарушениями
6.1.1.	Головные боли, связанные с ишемическим инсультом (церебральным инфарктом)
6.1.2.	Головные боли, связанные с транзиторной ишемической атакой
6.2.	Головные боли, связанные с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием
6.3.	Головные боли, связанные с неразорвавшейся сосудистой мальформацией
6.4.	Головные боли, связанные с артериитом
6.5.	Головные боли, связанные с поражением внутренней сонной или позвоночной артерий
6.6.	Головные боли, связанные с поражением вен головного мозга
6.7.	Головные боли, связанные с другими острыми внутричерепными сосудистыми нарушениями
6.8.	Головные боли и/или мигреноподобная аура, связанные с хронической внутричерепной васкулопатией
6.9.	Головные боли, связанные с апоплексией гипофиза

обусловленные различными ЦВЗ, рассмотрены в 6-м разделе Международной классификации головной боли (табл. 1) [17].

Вторичные ГБ могут возникать остро, быстро достигая максимальной интенсивности боли (как «гром среди ясного неба»), например, при субарахноидальном кровоизлиянии (САК), синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ), реже — при диссекции церебральных артерий (табл. 2). Вместе с тем характеристики и течение болевого синдрома могут напоминать клинические проявления мигрени, головной боли напряжения или кластерной головной боли, возникновение клинической картины последней наблюдается при диссекции

внутренней сонной и позвоночной артерий, сосудистых мальформациях или иной патологии церебральных сосудов [2].

Остро начавшаяся, высокоинтенсивная, громкоподобная ГБ, обусловленная САК, в типичных случаях сопровождается нарушением сознания, рвотой, ригидностью мышц шеи и фотофобией. При этом в 15–95% случаев ГБ может предшествовать собственно кровоизлиянию на протяжении дней и даже недель [2]. У 30% пациентов с САК единственным симптомом заболевания может быть ГБ, что приводит нередко к неправильному диагнозу, например, мигрени. Использование обезболивающих в 5% случаев может полностью купировать болевой синдром на 24 ч, а в 10% — на 48 ч [18], что также способствует ошибочной диагностике других заболеваний.

При интенсивных и кратковременных ГБ при СОЦВ обычно наблюдаются рвота, расстройство зрения и нарушение сознания [2]. Эпизоды «громкоподобных» ГБ могут возникать на протяжении 2–4 нед. [19], однако описаны рецидивы интенсивной цефалгии и через 3–4 года [20]. В 75% случаев ГБ является единственным симптомом СОЦВ [2], ассоциированным у 6–39% пациентов с развитием ишемического инсульта [21]. Возникновение на фоне рецидивирующего течения ГБ сопутствующих преходящих очаговых неврологических симптомов, феноменологически напоминающих транзиторную ишемическую атаку или мигренозную ауру, создает дополнительные трудности для диагностики СОЦВ.

Диссекция, или расслоение, внутренней сонной и позвоночной артерий развивается у молодых людей, считающих себя практически здоровыми. Спонтанное возникновение ургентного состояния возможно примерно в 60% случаев, а последующее развитие ишемических инсультов — у 20–25% пациентов молодого возраста [21]. ГБ может быть единственным симптомом данной патологии в 15–20% случаев [22]. К ошибочному диагнозу приводит мигреноподобное, реже — кластероподобное течение ГБ (нередко предшествующее основному цереброваскулярному событию) на протяжении дней, реже месяцев, интенсивность болевого синдрома — менее 5 баллов по визуальной аналоговой шкале, как и возникновение двухсторонней или изолированной интенсивной боли в области шеи [23].

Таблица 2. Особенности головной боли при некоторых цереброваскулярных заболеваниях (с измен. [2])

Особенности ГБ Цереброваскулярные заболевания	Начало			Интенсивность		Локализация		Течение	
	Острое	Подострое	Хроническое	Умеренная	Выраженная	Односторонняя	Двухсторонняя	Длительно текущая	Рецидивирующая
Субарахноидальное кровоизлияние	+				+			+	
Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции	+				+				+
Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий	+					+			
Тромбоз венозных синусов	+	+					+	+	
Первичный ангиит ЦНС			+	+			+	+	
Внутричерепные сосудистые мальформации						+	+		

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.

Клиническая картина тромбоза венозных синусов достаточно вариабельна, при этом ГБ возникает в 90% случаев, а в 25% является единственным симптомом заболевания; она чаще имеет подострый, нарастающий по интенсивности характер, реже — «громоподобный» [24]. Вместе с тем ГБ при данной патологии может напоминать типичный приступ мигрени, реже — эпизод головной боли напряжения [2]. Локализация, выраженность, характер и течение ГБ могут отличаться, как правило, отсутствует эффект от анальгетической терапии [25]. Высокая распространенность данного заболевания у женщин репродуктивного возраста, вероятно, обусловлена беременностью, послеродовым периодом и применением эстроген-содержащих оральных контрацептивов. Несмотря на то, что летальный исход при тромбозе мозговых вен и венозных синусов возможен до 30% случаев, вовремя начатое на ранних стадиях лечение приводит более чем у 90% больных к благоприятному прогнозу [2, 26].

Клинические проявления редкой формы васкулита — первичного ангиита центральной нервной системы (ПАЦНС) — весьма гетерогенны и зависят от выраженности и локализации поражения церебральных сосудов. В ряде исследований [27, 28] у большинства пациентов с ПАЦНС показано подострое и прогрессирующее развитие диффузного поражения центральной нервной системы (ЦНС), среди которых умеренная ГБ и КН наиболее часто отмечаются в дебюте заболевания (в 50–78% и 50% случаев соответственно), в дальнейшем выраженность этих симптомов прогрессивно нарастает. На поздних стадиях ПАЦНС развивается очаговая неврологическая симптоматика, чаще представленная гемипарезом вследствие инсульта (в 40% случаев). Предположение о наличии у больного ПАЦНС может возникнуть при постепенном прогрессирующем развитии общемозговых проявлений, включающих легкую или умеренную ГБ, имеющую хроническое течение с периодами улучшений, и нарушение когнитивных функций, ассоциированных с присоединившейся позднее очаговой неврологической симптоматикой в сочетании с многоочаговым поражением подкорковых областей и глубоких отделов головного мозга, по данным диффузионно-взвешенного режима МРТ [2]. Вместе с тем точный диагноз может быть установлен только после гистологического исследования биоптата головного мозга [28].

ГБ является распространенным симптомом у пациентов с внутричерепными сосудистыми мальформациями, наиболее часто среди которых встречаются дуральная артериовенозная фистула (10–15%), кавернозная ангиома (10–15%) и артериовенозная мальформация (АВМ) [2]. Разнообразные ГБ могут быть единственным проявлением данной патологии на протяжении многих лет, с другой стороны, возможно случайное обнаружение сосудистой мальформации у пациента при нейровизуализационном исследовании, при отсутствии каких-либо симптомов или жалоб.

Клинические проявления синдрома кавернозного синуса, обусловленного дуральной артериовенозной фистулой, могут имитировать симптомы невралгии тройничного нерва, височного артериита или кластерной головной боли [29]. Причиной развития схожего симптомокомплекса может также быть кавернозная ангиома, описанная у пациентов с длительно существующей фармакорезистентной ГБ [30]. Лишь в 6% случаев

единственным симптомом неразрывавшейся АВМ может быть одно- или двухсторонняя ГБ неспецифического характера, которая отмечается при разрыве врожденной сосудистой патологии до 31% случаев [2]. Описано возникновение хронической мигреноподобной ГБ со зрительной аурой, обусловленной АВМ в теменно-затылочной области [31].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

Общими принципами ведения этой категории больных являются определение этиопатогенетической причины существующих нарушений, тщательный диагностический поиск с целью выявления первичных или вторичных форм ГБ, лечение имеющихся заболеваний и модификация факторов риска развития ЦВЗ и прогрессирования хронических нарушений мозгового кровообращения. В частности, необходимы контроль уровня глюкозы и артериального давления, адекватная гипотензивная терапия, коррекция метаболических расстройств, прекращение курения, прием статинов и антиагрегантной терапии, регулярная физическая активность.

Выбор дальнейшей лечебной тактики у больных с ХИГМ основан на определении характера и выраженности имеющихся расстройств, уменьшении степени и предупреждении прогрессирования обнаруженных нарушений. Терапия больных с ХИГМ должна быть направлена, по возможности, на патологические механизмы развития заболевания, что в реальной клинической практике не всегда представляется возможным. Наиболее доступным лекарственным методом воздействия является симптоматическая терапия, позволяющая уменьшить выраженность разнообразных нарушений у пациента, особенно на самых ранних стадиях патологического процесса, тем самым существенно повысить качество его жизни.

Начальная стадия ХИГМ нередко возникает у достаточно молодых пациентов трудоспособного возраста, у которых ГБ, головокружение, астенические и вегетативные проявления, как и КН в виде замедления темпа познавательных процессов, снижения концентрации внимания и нарушения исполнительных функций, существенно влияют на профессиональную, а с течением времени — и на бытовую деятельность. В этом случае применение лекарственных средств с мультимодальным механизмом действия, позволяющих эффективно, безопасно и патогенетически обоснованно влиять на существующие нарушения, имеет важное значение для пациентов с ХИГМ.

Одним из таких препаратов является Вазобрал® (ООО «Къези Фармасьютикалс»), представляющий собой комбинацию дигидрированного производного спорыньи α -дигидроэргокриптина и улучшающего его всасывание кофеина. Большая часть универсальных эффектов препарата Вазобрал® обусловлена блокадой α -дигидроэргокриптином α_1 - и α_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток сосудов и стимулирующим влиянием на дофаминовые и серотониновые рецепторы [32]. Согласно экспериментальным данным при использовании препарата Вазобрал® уменьшается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, снижается проницаемость сосудистой стенки, улучшаются процессы метаболизма в головном мозге

и повышается устойчивость церебральных тканей к гипоксии [3]. Второй компонент — кофеин оказывает прямое стимулирующее действие на ЦНС, главным образом на нейроны коры головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшая усталость и сонливость, а также увеличивает биодоступность α -дигидроэргокрипина [32].

В одном из исследований [3] с участием 293 пациентов с начальными стадиями ХИГМ на фоне 3-месячного применения препарата Вазобрал® было показано достоверное уменьшение выраженности КН и субъективных проявлений в виде ГБ, головокружения и других неспецифических симптомов, улучшение качества жизни этих больных. Авторы исследования [3] продемонстрировали целесообразность длительной терапии препаратом Вазобрал®, поскольку позитивная клиническая динамика нарастала на протяжении всех 3 мес. терапии и была более существенной, чем через 1 мес. применения этого лекарственного средства. Кроме того, отмечалась высокая приверженность пациентов терапии препаратом Вазобрал® и его хорошая переносимость у больных с ХИГМ при наличии артериальной гипертензии, на фоне антигипертензивной терапии.

В другом открытом многоцентровом исследовании [33] препарата Вазобрал® у 1341 пациента (средний возраст — 59 лет) с I и II стадиями ХИГМ на протяжении 1 мес. было показано существенное улучшение состояния у подавляющего большинства пациентов — в 82,1% случаев. Это проявлялось в снижении интенсивности и частоты ГБ, улучшении концентрации внимания, памяти и повышении умственной работоспособности. Наилучший эффект наблюдался при назначении высоких доз препарата, при хорошей переносимости лечения, отсутствии зарегистрированных побочных эффектов или нежелательных взаимодействий с иными лекарственными средствами, используемыми больными с ХИГМ [33].

Опрос 1189 пациентов с ЦВЗ, принимающих Вазобрал® как основной препарат или в составе комплексной терапии, с использованием специально разработанной анкеты обнаружил, что наиболее ценными свойствами препарата, по их мнению, были положительное влияние на память, мышление, головокружение и другие симптомы, нарушающие их привычное функционирование (75% больных), а также доступная цена (69%) и практически постоянное наличие препарата в аптечной сети (70%) [34]. Аналогичное тестирование 419 неврологов показало, что 22% опрошенных считают данный препарат наиболее эффективным препаратом среди других медикаментозных средств, особенно при начальных стадиях ХИГМ. К достоинствам лекарственного средства врачи относили хорошую переносимость курсового лечения (18%), широкий спектр показаний и наблюдаемых на практике клинических эффектов (17%) [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, своевременная диагностика, эффективное лечение ХИГМ и профилактика дальнейшего прогрессирования заболевания с учетом сосудистых факторов риска имеет для этой категории пациентов стратегически важное значение. При наличии у пациентов с мигренью высокого риска развития ЦВЗ или имеющейся ХИГМ при рассмотрении вопросов терапии необходимо контролировать сосудистые факторы риска, учитывать сопутствующие ко-

ВАЗОБРАЛ

α -дигидроэргокрипин + кофеин

**ВАЗОАКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ
С КОМБИНИРОВАННЫМ
МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**



- 1. Улучшает** память и концентрацию внимания^{1,2,3}
- 2. Уменьшает** выраженность астении и повышает работоспособность^{4,5}
- 3. Снижает** интенсивность и частоту приступов головокружения^{2,3,6}
- 4. Улучшает** качество жизни пациентов с ЦВЗ^{*3,7}



**ВАЗОБРАЛ® –
РАСПУТАЕТ КЛУБОК
СОСУДИСТЫХ
ПРОБЛЕМ**

Chiesi
People and Ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, корп. 13, 3 этаж
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

1. Le Poncin M, Migeon P, Jamot JC, Lesparre B, Vollant M, Blanchard B, Greyl J, Rapin JR. Evaluation clinique et psychométrique de l'activité du Vasobral dans les troubles cognitifs du vieillissement. Sem Hop Paris. 1988 ; 64 (27) : 1893- 41. 2. Babeau P, Serizet A. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésylate de dihydroergokryptine et de caféine (Vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence. Sem Hop Paris. 1986; 62 (16) : 1137-42. 3. Левин О.С. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(10): 25-29. 4. А.С. Аведисова и др. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом. Клиническая фармакология и терапия, ТОМ 13, №2, 2004, стр. 1-4. 5. Марченко И.В. Эффективность препарата Вазобрал у пожилых больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. Новые лекарства и новости фармакотерапии, №4, 2002. 6. Морозова С.В. Особенности медикаментозной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств в возрастном аспекте //Справочник поликлинического врача. 2007. №5. 7. Камчатнов П.Р. Вазобрал при сосудистых поражениях головного мозга с точки зрения врачей и пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(1):23-25.

* ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания

Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

морбидные состояния и заболевания, исключить триптаны и эрготы для купирования приступов ГБ, как и прием гормональной заместительной терапии [7, 9]. При существовании у пациента с мигренью артериальной гипертензии целесообразно использовать лекарственные средства из нескольких групп: β -блокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, имеющих высокий уровень доказанной эффективности в профилактической терапии мигрени, лечении артериальной гипертензии, что позволит предотвратить дальнейшее развитие и/или прогрессирование цереброваскулярной патологии.

Широкий терапевтический потенциал и приемлемый профиль безопасности позволяют обоснованно использовать препарат Вазобрал® в комплексной терапии пациентов с ХИГМ и ГБ, что будет способствовать снижению интенсивности и частоты возникновения цефалгии [35], головокружения и других сопутствующих вегетативных, астенических и когнитивных проявлений, повышая при этом приверженность больного длительной терапии и существенно улучшая качество его жизни.

Литература

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(1):4–10. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Decrease in mortality from acute cerebrovascular accidents as a result of a set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. Preventative medicine. 2018;21(1):4–10 (in Russ.)].
2. Diamanti S., Longoni M., Agostoni E.C. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci.* 2019;40 (Suppl 1):147–152.
3. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркулярной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;10:25–29. [Levin O.S., Barantsevich E.R., Belskaya G.N. and others. The effectiveness of the combined drug vazobral with dyscirculatory encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry. named after S.S. Korsakov.* 2014;10:25–29 (in Russ.)].
4. Боголепова А.Н. Современные подходы к терапии хронической ишемии мозга. Неврология и ревматология. 2019;1:7–11. [Bogolepova A.N. Modern approaches to the treatment of chronic cerebral ischemia. *Neurology and rheumatology.* 2019;1:7–11 (in Russ.)].
5. Житкова Ю.В. Клинико-этиологические ассоциации при хронической и ишемии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):11–17. [Zhitkova Yu.V. Clinical and etiological associations in chronic and cerebral ischemia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015;7(4):11–17 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Дифференциальная диагностика лицевых болей

К.М.н. Г.Ш. Раянова¹, профессор Л.Р. Ахмадеева²

¹ООО «Клиника неврологии и педиатрии», Уфа

²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕЗЮМЕ

Представлены основные виды лицевых болей и принципы их клинической диагностики с учетом патофизиологических особенностей. В соответствии с терминологией Международной ассоциации изучения боли (International Association for the Study of Pain IASP) лицевая, или орофациальная, боль (прозопалгия) — это боль или другие неприятные ощущения, локализованные на передней поверхности головы выше уровня шеи до ушной области наружу и до надбровных дуг сверху. Ввиду сложности морфологического строения лица орофациальная боль имеет разные патофизиологические особенности. Главное в диагностике лицевых болей — тщательный сбор анамнеза. Параклинические методы диагностики не являются основными и в большинстве случаев не выявляют органического поражения мозга. Методы нейровизуализации могут быть рекомендованы для дифференциации специфической причины (опухоль, рассеянный склероз и т. д.), в случае усиления болевого синдрома, изменения характера прозопалгии, а также при отсутствии положительного эффекта терапии. С учетом многочисленных данных о коморбидности прозопалгий с гетерогенной психической патологией для диагностики и лечения лицевых болей следует рекомендовать мультидисциплинарный подход с обязательной консультацией пациента у стоматолога, невролога, нейрохирурга, отоларинголога, офтальмолога, психиатра или психотерапевта.

Ключевые слова: лицевая боль, прозопалгия, орофациальная боль, тригеминальная невралгия, неондонтогенные болевые синдромы.
Для цитирования: Раянова Г.Ш., Ахмадеева Л.Р. Дифференциальная диагностика лицевых болей. РМЖ. 2019;9:16–19.

ABSTRACT

Differential diagnosis of facial pain
G.Sh. Rayanova¹, L.R. Akhmadeeva²

¹Clinic of Neurology and Pediatrics LLC, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

The review describes the main types of facial pain and clinical diagnosis principles, taking into account the pathophysiological patterns. According to the terminology of the International Association for the Study of Pain (IASP), facial or orofacial pain (prosoptalgia) is pain or other unpleasant sensations localized on the anterior surface of the head above the cervicus area to the otic area outwards and superciliary

ridge upwards. Due to the morphological structure complexity of the face, orofacial pain has different pathophysiological patterns. The main thing in facial pain diagnostics is a careful history taking. Paraclinical diagnostic methods are not major and in most cases do not reveal organic brain lesions. Neuroimaging methods can be recommended to differentiate a specific cause (tumour, multiple sclerosis, etc.), in the case of increased pain syndrome, prosopalgia changing nature, as well as in the absence of a positive therapeutic effect. Taking into account the numerous data on the prosopalgia comorbidity with heterogeneous mental pathology for the diagnosis and treatment of facial pain, a multidisciplinary approach should be recommended with mandatory consultation with a dentist, neurologist, neurosurgeon, otolaryngologist, ophthalmologist, psychiatrist or psychotherapist.

Keywords: facial pain, prosopalgia, orofacial pain, trigeminal neuralgia, non odontogenic pain syndromes.

For citation: Rayanova G.Sh., Akhmadeeva L.R. Differential diagnosis of facial pain. RMJ. 2019;9:16–19.

ВВЕДЕНИЕ

Лицевая боль (прозопалгия, орофасциальная боль) — это условный собирательный клинический термин, объединяющий все болевые синдромы, локализующиеся в лицевой области. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) лицевые боли подразделяются на связанные с патологией анатомических структур головы и шеи, краниальные невралгии и центральные боли; лицевая боль стоит под шифром G 50.1 — атипичная лицевая боль [1]. В соответствии с терминологией Международной ассоциации изучения боли (International Association for the Study of Pain IASP) орофасциальная боль — это вид боли, которая ощущается в лице и/или полости рта [2].

При обсуждении проблем лицевой боли появляется все больше доказательств того, что психосоциальные факторы оказывают значительное влияние не только на результаты лечения, но и действуют как прогностические факторы развития болевого синдрома [3]. У многих пациентов с данной проблемой выявляются коморбидные состояния, также встречаются психические или личностные расстройства, которые предрасполагают к хронизации боли и тем самым влияют на результат лечения [4]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что наряду с болевыми синдромами различной локализации лицевые боли являются одной из причин утраты трудоспособности. Также следует отметить, что в основном прозопалгиями страдают женщины трудоспособного возраста (от 27 до 50 лет) [5, 6]. Только 46% пациентов с орофасциальной болью обращаются за медицинской помощью, при этом среди специалистов преобладают врачи-стоматологи, неврологи и семейные врачи [5, 7]. У 17% пациентов боль значительно ограничивает их трудоспособность [8, 9]. До настоящего времени многие авторы указывали на доминирующую роль тригеминальной невралгии среди прозопалгий, в то время как болевой синдром в области лица представлен значительно большим количеством нозологических форм [10]. Так, в работе R.W. Evans (2006) было показано, что у пациентов с лицевой болью в 83% случаев имеет место гипердиагностика тригеминальной невралгии, в 100% случаев — неудовлетворительная диагностика идиопатической персистирующей лицевой боли как диагноза исключения [11]. S. Marklund et al. (2010) в популяционном исследовании, используя строго определенные критерии болевого синдрома и исследуя неврологический статус пациентов, страдающих головной болью, показали, что невралгия тройничного нерва встречается чаще, чем хроническая идиопатическая лицевая боль, но оба состояния встречаются редко, а распространенность невралгии тройничного нерва в течение жизни составляет 0,3% по сравнению с 0,03% персистирующей идиопатической лицевой боли [12].

J.S. Koopman et al., используя исследовательские базы данных всех врачей первичной медицинской помощи в Нидерландах, проверили все случаи тригеминальной невралгии и персистирующей идиопатической боли лица и обнаружили, что частота ее возникновения составляет 38,7% на 100 000 человек [13]. Диагноз был подтвержден диагностическими критериями болевого синдрома, при этом обнаружили, что диагнозы приблизительно 48% пациентов врачами первичной медицинской помощи были поставлены неправильно. Невралгия тройничного нерва и кластерная головная боль были наиболее распространенными типами. С другой стороны, боль в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) и миофасциальный болевой синдром лица (МФБСЛ) распространены примерно у 10–15% взрослого населения [14, 15].

По данным S. Wirz et al., среди пациентов с хронической болью в лице персистирующая идиопатическая лицевая боль представлена в 5,8% случаев и входит в тройку самых частых причин хронической прозопалгии [16]. В последнее десятилетие многие авторы сообщают о более широкой представленности как МФБСЛ, так и дисфункции ВНЧС среди пациентов с лицевыми болями, указывается на доминирующую роль (у 75% пациентов) мышечно-тонического и дисфункционального компонентов в формировании прозопалгий [6]. Несомненно, что состояние психического здоровья влияет на болевые ощущения, особенно значительными при этом являются депрессия и тревога. В настоящее время известно, что существуют маркеры страха и тревоги, которые усиливают хроническую боль [17, 18].

Обнаружено, что у пациентов с пограничными личностными расстройствами отмечаются более высокие уровни восприятия боли, чем у других пациентов с той же самой болью [19].

T. Taiminen et al. сообщали, что из 63 пациентов с синдромом жжения во рту или атипичной лицевой болью более 50% в течение жизни страдали расстройствами психического здоровья, в том числе депрессией. Исследователи указали, что данные расстройства предшествовали появлению лицевой боли. По мнению авторов, данные синдромы могут быть опосредованы дисфункциональной активностью допамина в мозге [3]. Недавние рекомендации по реабилитации пациентов с височно-нижнечелюстными расстройствами также подчеркивают необходимость выявления пациентов с проблемами психического здоровья (так называемые «красные/желтые флажки») [20].

Подобную неоднородность эпидемиологической особенности орофасциальной боли можно объяснить сложностью анатомо-функциональной организации лица, трудностью объективного выявления причин при большин-

стве типов лицевых болей, отсутствием морфологической причины заболевания, сопутствующими психоэмоциональными расстройствами, такими как депрессия, у рассматриваемого контингента больных.

Классификация прозопалгий

Выделяют три основных типа развития боли: ноцицептивная, невропатическая и психогенная (дисфункциональная).

Ноцицептивная боль

Наиболее частыми причинами ноцицептивной боли в лице являются заболевания зубов и периодонтальной ткани [5, 21]. Одонтогенная боль — одна из наиболее частых и мучительных. Она способна не только к иррадиации, но и к реперкуссии (отражение в другие зоны). Немногие стоматологические заболевания являются хроническими, но, учитывая их высокую распространенность, их необходимо диагностировать у пациентов с хронической лицевой болью [22, 23].

Так, известно, что при поражении зуба мудрости или даже его трудном прорезывании боль может ощущаться в ухе и области ВНЧС. При поражении коренных зубов верхней челюсти может возникать боль, распространяющаяся в височную область, верхнюю челюсть. Поражение коренных зубов нижней челюсти может вызывать боль, отраженную в область гортани и темени, подъязычную область. При патологии резцов боль обычно отражается в область носа и подбородка [24]. Также встречается интраоральная боль, не связанная с зубными тканями (при повреждении слизистой оболочки полости рта, языка, пародонтальной ткани). В литературе описаны случаи повреждения нерва либо из-за стоматологических процедур, либо из-за травмы. Недавно международная группа экспертов предложила использовать термин «постоянное зубочелюстное болевое расстройство», чтобы классифицировать постоянную боль без локального заболевания (встречаются и другие названия — «атипичная одонтология» или «фантомная зубная боль») [25]. Такие термины, как посттравматическая невропатия тройничного нерва, периферическая болезненная травматическая невропатия тройничного нерва могут быть использованы в тех случаях, когда существует четкая корреляция между травмой и развитием боли [21].

Невропатическая боль

Эпизодическая невропатическая боль включает пароксизмальные невралгии, из которых наиболее частая — тригеминальная невралгия (ТН). Основной причиной ее развития является локальная демиелинизация тройничного нерва вследствие механической компрессии (сосудом) или аутоиммунного процесса, например, при рассеянном склерозе. Во втором случае морфологически обнаруживается локальная демиелинизация и формирование эфаптической передачи; известно, что ТН может быть единственным ранним признаком рассеянного склероза. Эпидемиологическая особенность ТН состоит в том, что ее частота выше у женщин и пожилых пациентов. Клиническая картина ТН характеризуется короткими пароксизмами боли жгучего, простреливающего, молниеносного характера (длительность — несколько секунд), обычно провоцируемыми раздражением триггерных точек в области лица. Однако

это часто ограничивается только ветвью нерва, вовлеченной в болевой синдром. Характерен рефрактерный период (от 30 с до 5 мин) и жесты-антагонисты при раздражении курковых зон непосредственно после окончания предыдущего приступа. Особенности данного болевого синдрома являются сокращение мышц соответствующей половины лица и оттягивание угла рта. Эти сокращения мышц обозначают как тонические и клонические судороги, появляющиеся в результате передачи возбуждения из тригеминального ядра на лицевой нерв [10].

Отдельно выделяется *паратригеминальный синдром Редера*, при котором чаще поражаются глазничная и верхнечелюстная ветки тройничного нерва в сочетании с волокнами переднего симпатического сплетения. Одной из наиболее серьезных причин возникновения данного синдрома является опухоль в непосредственной близости от Гассерова узла. При этом характер боли отличается от классической невралгии: приступы очень резкие, стреляющие в области глазницы на пораженной стороне, чаще начинаются в утренние часы и длятся непрерывно до нескольких часов, иногда сопровождаются тошнотой или рвотой и синдромом Бернара — Горнера [22].

Синдром Толосы — Ханта (болезненная офтальмоплегия). Заболевание описали F.J. Tolosa (1954) и, подробнее, W.E. Hunt (1961) [26]. В настоящее время причиной данного синдрома считается инфекционно-аллергическое поражение твердой мозговой оболочки в области верхней глазничной щели с вовлечением в процесс глазничного, отводящего, блокового, глазодвигательного нервов, стенки внутренней сонной артерии (периартериит) и лежащих на ней симпатических волокон. Картина болевого синдрома носит яркую вегетативную окраску, боли постоянного характера в области лба, глазницы, ретробульбарного пространства описываются, как «мозжащие», «грызущие», «сверлящие». Часто выявляются чувствительные расстройства, такие как симптомы выпадения — гипостезия в области иннервации I ветки тройничного нерва. Изредка, при распространении процесса на верхушку глазницы, отмечается снижение остроты зрения с признаками атрофии на глазном дне. Длительность заболевания составляет от нескольких дней до недель [26].

SUNCT-синдром (англ. Short-lasting, Unilateral, Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing) — кратковременная односторонняя, невралгического типа головная боль с покраснением конъюнктивы глаза и слезотечением. Эта довольно редкая форма первичной головной боли впервые была описана норвежским исследователем O. Sjaastad в 1978 г. [27]. SUNCT-синдром характеризуется приступообразной, односторонней болью, локализованной пери- или ретроорбитально, длительностью около 60 с, сопровождающейся локальными вегетативными расстройствами. Известно, что данное заболевание чаще всего протекает с ремиссиями и обострениями: в сутки отмечается до 20 болевых атак, большинство из которых возникают во время бодрствования, хотя возможны и ночные приступы боли (1,2%) [27].

Невралгия барабанного нерва. Описана в 1933 г. F. Reichert [28]. Встречается достаточно редко. Ее рассматривают как разновидность невралгии языкоглоточного нерва, что обусловлено его анатомией. Этиология и патогенез достоверно не известны. Локализация боли — наружный слуховой проход, ВНЧС на стороне поражения и прилежащая к нему область, иногда — в глубине уха.

Болевые пароксизмы при данной патологии возникают спонтанно, без провоцирующих факторов, характеризуются отсутствием курковых зон; при этом после приступа больные отмечают зуд и тупую боль в наружном слуховом проходе.

Миогенные боли и миофасциальные болевые синдромы

Известно, что миофасциальные расстройства в лицевой мускулатуре развиваются по тем же механизмам, что и в скелетных мышцах, и обуславливают 10–20% болевых синдромов на лице [12]. При длительном фиксированном локальном гипертонусе в жевательных, височных и крыло-видных мышцах возникают вторичные локальные расстройства, такие как сосудистые, обменные, воспалительные, их расценивают как триггерные точки. К наиболее частым этиологическим факторам, вызывающим миофасциальные расстройства на лице, относятся нарушения прикуса (синдром Костена), характеризующиеся болями в области ВНЧС и специфическими звуковыми сигналами во внутреннем ухе (хлопанье, писк, звон), возникающими при открытии рта и глотании, а также отраженные боли от мышц шеи и верхнего плечевого пояса и всем известный психофизиологический феномен — бруксизм [29].

Психогенная боль. Психогенная боль является диагнозом исключения. Лицевая психалгия может возникать при депрессивном расстройстве, в том числе при «маскированной» депрессии. Патогенез данного вида болей полностью не ясен, вероятно, имеет место снижение активности антиноцицептивных систем головного мозга [6].

В лечении таких пациентов применяют когнитивно-поведенческую терапию, а также различные релаксирующие методики [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наблюдении пациента с болевым синдромом, локализующимся в орофациальной области, необходимо исключать наличие тригеминальной невралгии, инфекционного поражения черепных нервов, новообразований лицевого скелета, последствий стоматологических вмешательств в челюстно-лицевой зоне, а также демиелинизирующего процесса в головном мозге. Главное в диагностике лицевых болей — тщательный сбор анамнеза. К сожалению, параклинические методы диагностики не являются основными и в большинстве случаев не выявляют органического поражения мозга. Однако методы нейровизуализации могут быть рекомендованы для дифференциации специфической причины (опухоль, рассеянный склероз и т. д.), в случае усиления болевого синдрома, изменения характера прозопалгии, а также при отсутствии положительного эффекта от терапии.

Некоторые хронические лицевые боли строго односторонние и возникают в зоне иннервации пораженного нерва, тогда как другие могут отражаться и иррадиировать. Venoliel et al. в клиническом исследовании с участием 328 человек показали, что хроническая орофациальная боль может быть определена так же, как хроническая ежедневная головная боль, однако они подчеркивают, что хроническая лицевая боль включает очень разнородную группу симптомов [31]. Существует целый ряд состояний, которые могут привести не только к боли, но и к сопутствующей невропатии, обнаруживаемой либо путем тщательного клини-

ческого обследования, либо с помощью более подробных нейрофизиологических исследований. Причиной могут стать различные состояния, такие как травматическое повреждение, воспалительные аутоиммунные расстройства, например системная склеродермия, синдром Шегрена, саркоидоз, рассеянный склероз, редкие пороки развития сосудов, новообразования тройничного нерва и его инфекционные поражения (вирусная болезнь Лайма, сифилис, герпетическое заболевание).

С учетом многочисленных данных о коморбидности с гетерогенной психической патологией для диагностики и лечения лицевой боли следует рекомендовать мультидисциплинарный подход с обязательной консультацией пациента у стоматолога, невролога, нейрохирурга, отоларинголога, офтальмолога, психиатра или психотерапевта.

Литература

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Поражения тройничного нерва (G50) (Электронный ресурс). URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=5191> (дата обращения 23.10.2019). [International classification of diseases of the 10th revision. Lesions of the trigeminal nerve (G50). (Electronic resource). URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=5191> (access date October 23, 2019) (in Russ.)].
2. Orofacial pain. IASP (Электронный ресурс). URL: <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/GYAP.aspx?ItemNumber=5058> (дата доступа 23.10.2019).
3. Taiminen T., Kuusalo L., Lehtinen L. et al. Psychiatric (axis I) and personality (axisII) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scandinavian J Pain*. 2011;14:155–160.
4. Smith J.H., Cutrer F.M. Numbness matters: a clinical review of trigeminal neuropathy. *Cephalalgia*. 2011;14:1131–1144.
5. Bastos J.L., Gigante D.P., Peres K.G. et al. Social determinants of odontalgia in epidemiological studies: theoretical review and proposed conceptual model. *CienSaude Colet*. 2007;12(6):1611–1621.
6. Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
7. Nixdorf D.R., Drangsholt M.T., Ettlin D.A. Classifying orofacial pains: a new proposal of taxonomy based on ontology. *J Oral Rehabil*. 2012;14:161–169.
8. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe. *Eur. J. Pain*. 2006;10(4):287–333.
9. Patel A., Kassam A., Horowitz M., Chang Y.F. Microvascular decompression in the management of glossopharyngeal neuralgia: analysis of 217 cases. *Neurosurgery*. 2002;14:705–710.
10. Зусман А.А., Турбина Л.Г., Гордеев С.А. Современный подход к лечению тригеминальной невралгии. *Лечащий врач*. 2011;5:5–9 [Zusman A.A., Turbina L.G., Gordeev S.A. Modern approach to the treatment of trigeminal neuralgia. *Journal Attending doctor*. 2011;(5):5–9 (in Russ.)].
11. Evans R.W. Persistent idiopathic facial pain. *Headache*. 2006;46:1298–1300.
12. Marklund S., Wänman A. Risk factors associated with incidence and persistence of signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand*. 2010;68(5):289–299.
13. Koopman J.S., Dieleman J.P., Huygen F.J. et al. Incidence of facial pain in the general population. *Pain*. 2009;14:122–127.
14. Drangsholt M., LeResche L. In: *Epidemiology of Pain*. Crombie I.K., Croft P.R., Linton S.J., LeResche L., editor. Seattle: IASP; 1999. Temporomandibular disorder pain.
15. Janal M.N., Raphael K.G., Nayak S., Klausner J. Prevalence of myofascial temporomandibular disorder in US community women. *J Oral Rehabil*. 2008;14:801–809.
16. Wirz S., Ellerkmann R.K., Buecheler M. et al. Management of chronic orofacial pain: a survey of general dentists in german university hospitals. *Pain Med*. 2010;11:416–424.
17. Gerrits M.M., Vogelzangs N., van Oppen P. et al. Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2012;14:429–436.
18. Ochsner K.N., Ludlow D.H., Knierim K. et al. Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain*. 2006;14:69–77.
19. Sansone R.A., Sansone L.A. Chronic pain syndromes and borderline personality. *Innov Clin Neurosci*. 2012;14:10–14.
20. Cairns B., List T., Michelotti A., Ohrbach R., Svensson P. JOR-CORE recommendations on rehabilitation of temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2010;14:481–489.
21. Durham J., Exley C., John M.T., Nixdorf D.R. Persistent dentoalveolar pain: the patient's experience. *J Orofac Pain*. 2013;14:6–13.
22. Hegarty A.M., Zakrzewska J.M. Differential diagnosis for orofacial pain, including sinusitis, TMD, trigeminal neuralgia. *Dent Update*. 2011;14:396–408.
23. Zakrzewska J.M. *Orofacial Pain*. Oxford: Oxford University Press; 2009.
24. Campanelli C.A., Walton R.E., Williamson A.E. et al. Vital signs of the emergency patient with pulp necrosis and localized acute apical abscess. *J Endod*. 2008;34(3):264–267.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Невралгия тройничного нерва, ассоциированная с менингиомами задней черепной ямки: стратегия успешного хирургического лечения

Профессор В.Н. Шиманский, к.м.н. В.В. Карнаухов, д.м.н. С.В. Тяншин, к.м.н. В.К. Пошатаев, д.м.н. С.С. Гаспарян, к.м.н. К.В. Шевченко, к.м.н. М.В. Колычева, Ф.Д. Абдурахимов, В.А. Рыбаков, А.Д. Донской, Ш.Х. Тохчуков

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: улучшение качества лечения пациентов с тригеминальным болевым синдромом, ассоциированным с опухолями задней черепной ямки.

Материал и методы: с 2012 по 2017 г. были прооперированы по поводу менингиомы задней черепной ямки, ассоциированной с невралгией тройничного нерва, 50 пациентов (43 женщины и 7 мужчин, медиана возраста — 60 лет). В зависимости от локализации опухолей были выделены: петрокливальные менингиомы (19 пациентов, 38%), менингиомы верхушки (16 пациентов, 32%) и задней поверхности пирамиды височной кости (12 пациентов, 24%) и множественные менингиомы (3 пациента, 6%). Интраоперационно было выделено 3 типа нейроваскулярных конфликтов. Тройничный нерв был компримирован опухолью в области его слияния со стволом головного мозга в 35 (70%) случаях, смещенным артериальным сосудом — в 11 (22%) случаях; в 4 (8%) случаях наблюдалось одновременное смещение тройничного нерва опухолью и компримирование его артерией. Всем пациентам было проведено хирургическое удаление опухоли, в 30% случаев выполнялась сосудистая декомпрессия.

Результаты: в ходе хирургического вмешательства у 34 пациентов опухоль была удалена тотально, у 6 — почти тотально и у 10 — частично. В подавляющем большинстве случаев (92%) у пациентов после хирургического вмешательства отмечался полный регресс интенсивного болевого синдрома. У 4 (8%) пациентов наблюдалось частичное облегчение боли, из них у 2 пациентов интраоперационно определялся I тип компрессии тройничного нерва, еще у 2 — II тип. У всех пациентов с частичным регрессом болевого синдрома проводилось тотальное удаление опухоли. Интраоперационно отек структур задней черепной ямки развился у 1 (2%) пациента и назальная ликворея — у 2 (4%).

Заключение: невралгия тройничного нерва может быть вызвана компрессией корешка тройничного нерва опухолью в месте его слияния со стволом головного мозга или опухолью и артериальным сосудом, располагающимся в этой области. Хирургическое лечение может быть дополнено проведением сосудистой декомпрессии.

Ключевые слова: менингиома основания черепа, петрокливальная менингиома, невралгия тройничного нерва, сосудистая декомпрессия тройничного нерва.

Для цитирования: Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Тяншин С.В. и др. Невралгия тройничного нерва, ассоциированная с менингиомами задней черепной ямки: стратегия успешного хирургического лечения. РМЖ. 2019;9:20–24.

ABSTRACT

Trigeminal neuralgia associated with posterior cranial fossa meningiomas: successful surgical treatment tactics

V.N. Shimanskiy, V.V. Karnaukhov, S.V. Tanyashin, V.K. Poshataev, S.S. Gasparyan, K.V. Shevchenko, M.V. Kolycheva, F.D. Abdurakhimov, V.A. Rybakov, A.D. Donskoy, Sh.Kh. Tokhchukov

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow

Aim: to improve the treatment quality in patients with trigeminal neuralgia associated with tumours of the posterior cranial fossa.

Patients and Methods: from 2012 to 2017 50 patients were operated on the posterior cranial fossa meningiomas associated with trigeminal neuralgia (43 women and 7 men, median age — 60 years). Depending on the localization, the following tumors were presented: petroclival meningiomas (19 patients — 38%), petrous apex meningiomas (16 patients — 32%), posterior petrous meningiomas (12 patients — 24%) and multiple meningiomas (3 patients — 6%). Three types of neurovascular conflicts were identified intraoperatively. The trigeminal nerve was compressed by a tumour in its fusion area with the brain stem in 35 (70%) cases, by the displaced arterial vessel — in 11 (22%) cases, and in 4 (8%) cases, there was a simultaneous trigeminal nerve displacement by the tumour and its artery compression. All patients underwent surgical tumour removal, microvascular decompression was performed in 30% of cases.

Results: during the surgical intervention, the tumour was removed completely in 34 patients, almost completely — in 6 patients and partially — in 10 patients. In the vast majority of cases (92%), patients had a complete intense pain syndrome regression after surgery. Partial pain relief was observed in 4 (8%) patients, of which 2 patients had type I trigeminal nerve compression intraoperatively, and 2 patients — type II. Complete tumour removal was performed to all patients with partial regression of pain syndrome. Intraoperative edema of the posterior cranial fossa structures developed in 1 (2%) patient and nasal liquorrhea — in 2 (4%) patients.

Conclusion: trigeminal neuralgia can be caused by compression of the trigeminal nerve near to REZ (root exit zone) by the tumour at its fusion area with the brain stem or tumour and arterial vessel located in this area. Vascular decompression should be added to surgical intervention.

Keywords: skull base meningioma, petroclival meningioma, trigeminal neuralgia, vascular decompression of trigeminal nerve.

For citation: Shimanskiy V.N., Karnaukhov V.V., Tanyashin S.V. et al. Trigeminal neuralgia associated with posterior cranial fossa meningiomas: successful surgical treatment tactics. RMJ. 2019;9:20–24.

ВВЕДЕНИЕ

Невралгия тройничного нерва (НТН) — заболевание, проявляющееся острыми приступообразными интенсивными и строго односторонними болями в области лица, описываемыми пациентами как прострелы или удары током. Болевой синдром может возникать спонтанно или провоцироваться прикосновениями к коже лица, открыванием рта, жеванием, поворотами и наклонами головы [1]. Частота встречаемости данного заболевания в популяции составляет от 4 до 15 случаев на 100 000 населения [2–4], и чаще оно наблюдается у лиц трудоспособного возраста — после 45 лет.

Клиническая картина НТН хорошо известна, а ее критерии, определенные Международной ассоциацией по изучению боли, позволяют поставить абсолютно точный диагноз [5]. Также достоверно известно, что в 95% случаев причиной возникновения классической НТН является компрессия артериальным или венозным сосудом препонтинной части корешка тройничного нерва, как правило, в месте его слияния со стволом головного мозга [6]. В связи с этим единственным методом патогенетического лечения НТН является васкулярная декомпрессия тройничного нерва, при которой устраняется непосредственная причина заболевания — сосудистая компрессия V нерва в мостомозжечковом углу (ММУ) [7–11].

Однако в нейрохирургической практике помимо классического варианта НТН болевой синдром наблюдается вследствие опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ). По данным литературы [12–14], тригеминальная невралгия может быть либо единственным симптомом новообразования, либо входит в симптомокомплекс опухолей ММУ (в 5% случаев). Чаще характерный для НТН болевой синдром наблюдается при эпидермоидных кистах, менингиомах ЗЧЯ, вестибулярных шванномах [2, 15–18]. Встречаются единичные упоминания возникновения НТН при параганглиоме, липоме, лимфоме и каверноме [19–24]. Таким образом, можно выделить две основные причины для возникновения НТН:

1. Сосудистая компрессия тройничного нерва в препонтинной части корешка.
2. Сдавление препонтинной части корешка тройничного нерва опухолью, достигающей последнего.

До недавнего времени считалось, что единственной причиной возникновения болевого синдрома в области лица при опухолях ЗЧЯ является компрессия корешка тройничного нерва имеющимся новообразованием в полости черепа, и ее удаление приведет к регрессу боли. Т.М. Cheng et al. [25] при анализе результатов лечения 5058 пациентов с лицевыми болями в клинике «Мейо» (Mayo clinic в городе Rochester, Minnesota, USA) с 1976 по 1990 г. обнаружили у 2972 из них НТН, ассоциированную в 9,96% случаев (у 296 человек) с опухолями головного мозга, причем наиболее часто наблюдались менингиомы ЗЧЯ.

В работах последнего десятилетия [14, 24, 26], посвященных данной теме, продемонстрированы различные варианты компрессии корешка тройничного нерва при опухолях ЗЧЯ. В частности, при описании эпидермоидных кист ММУ, сопровождающихся НТН или гемифациальным спазмом, Н. Kobata et al. [27] представляют следующие анатомо-топографические варианты взаимоотношения опухоли и корешка тройничного нерва:

- корешок тройничного нерва включен в строму опухоли без смещения нерва;
- компрессия и смещение тройничного нерва опухолью;

- смещение тройничного нерва опухолью и компрессия его сосудом снаружи от нерва;
- компрессия тройничного нерва непосредственно артерией, смещенной опухолью.

Похожая классификация была предложена отечественными нейрохирургами [24] после проведения исследования с участием 51 пациента с НТН, ассоциированной с опухолью:

- тип I — опухоль полностью окружает корешок тройничного нерва;
- тип II — опухоль смещает корешок тройничного нерва;
- тип III — опухоль располагается внутри корешка тройничного нерва;
- тип IV — опухоль и прилежащий к ней сосуд смещают корешок тройничного нерва;
- тип V — опухоль смещает корешок тройничного нерва по направлению к сосуду;
- тип VI — опухоль не соприкасается с корешком тройничного нерва, который сдавлен сосудом.

Авторами данной классификации были прооперированы все пациенты (51 человек) с НТН и ипсилатеральными опухолями в области ММУ. Объемные образования были представлены менингиомами верхушки пирамиды височной кости (29 человек), эпидермоидными кистами (11), вестибулярными невриномами (9), гемангиомой и кавернозой (1). У 49 пациентов в ходе операции были выявлены сдавление и деформация ствола головного мозга на уровне входа корешка ТН. Сосудистая компрессия корешка ТН (чаще верхней мозжечковой артерией) обнаружена у 15 больных. Всем пациентам проводилось удаление опухоли, а при наличии нейроваскулярного конфликта хирургическое вмешательство дополнялось васкулярной декомпрессией корешка тройничного нерва. У 50 пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдался полный регресс болевого синдрома. В 1 случае удаление эпидермоидной кисты и васкулярная декомпрессия тройничного нерва не привели к существенному снижению частоты и интенсивности боли в области лица, в связи с чем впоследствии пациенту была выполнена радиочастотная ризотомия [24].

Помимо хирургического метода лечения у больных с опухолями ЗЧЯ, ассоциированными с НТН, применяется стереотаксическая лучевая терапия. Она рассматривается у пациентов с опухолями основания черепа в случае фармакорезистентного болевого синдрома при невозможности тотального удаления опухоли, например, при злокачественных опухолях основания черепа или хордомиомах, при противопоказаниях к хирургическому лечению, связанных с отягощенным соматическим статусом. В анализированных нами исследованиях [28, 29] показана достаточно высокая эффективность в отношении контроля роста опухоли — до 90–100%, однако полный регресс лицевых болей отмечался в меньшем, по сравнению с микрохирургическим удалением опухоли, числе случаев — в 25–76%. Наиболее часто у пациентов с опухолями ЗЧЯ, ассоциированными с НТН, встречались небольшие менингиомы ЗЧЯ (не более 15 мм в диаметре), в частности, менингиомы верхушки пирамиды височной кости и петроклиальной локализации [6, 12–15, 24, 26].

В Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2012 г. была разработана следующая классификация компрессии корешка тройничного нерва при опухолях ЗЧЯ:

- I тип — тройничный нерв компримирован опухолью;
- II тип — тройничный нерв смещен опухолью в направлении к какому-либо кровеносному сосуду, что приводит к формированию нейроваскулярного конфликта;

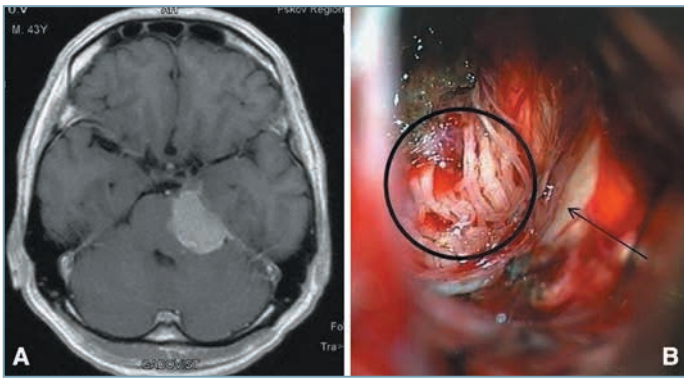


Рис. 1. I тип компрессии тройничного нерва

А – МРТ головного мозга с контрастным усилением (Т1 режим). Менингиома петрокливаляной области слева; **В** – боковая поверхность ствола головного мозга после тотального удаления менингиомы и коагуляции ее матрикса в области петрокливаляного сочленения. Варолиев мост указан стрелкой, в круге – разволокненный корешок тройничного нерва и место их слияния

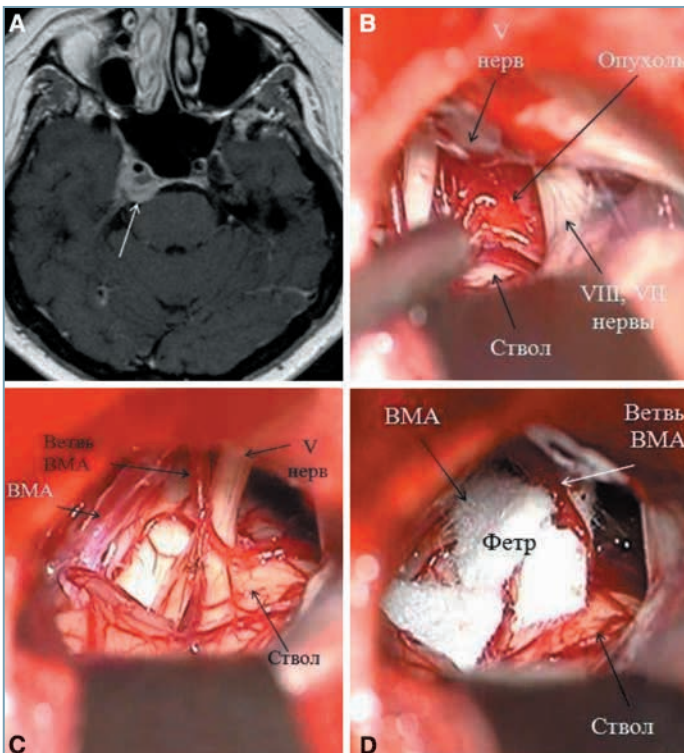


Рис. 2. II тип компрессии тройничного нерва

А – МРТ головного мозга с контрастным усилением (Т1 режим). Визуализируется менингиома петрокливаляной области справа (показана стрелкой); **В** – опухоль в области вершины пирамиды височной кости, компримирующая и смещающая тройничный нерв кверху; **С** – после удаления опухоли визуализируется тройничный нерв, верхняя мозжечковая артерия, по направлению к которой он был смещен, и ее ветвь, компримирующая тройничный нерв; **Д** – проведена васкулярная декомпрессия тройничного нерва при помощи фторопластового фетра

III тип – кровеносный сосуд смещен опухолью и располагается между новообразованием и корешком тройничного нерва, вызывая его сосудистую компрессию.

Представленная классификация лаконична, проста в применении и позволяет в зависимости от типа компрессии корешка тройничного нерва выбрать ту или иную тактику хирургического лечения (рис. 1–3).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2017 г. в Центре нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко было прооперировано 50 больных с менингиомами ЗЧЯ, ассоциированными с НТН (43 женщины и 7 мужчин, в возрасте от 35 лет до 71 года, медиана возраста – 60 лет). В 21 случае опухоль располагалась справа, в 29 – слева. Менингиомы располагались в верхушке пирамиды височной кости у 17 пациентов (34%), петрокливаляно – у 20 (40%), на задней поверхности пирамиды височной кости – у 13 (26%). В 3 случаях (6%) наблюдались множественные менингиомы: у 1 больного отмечалось справа сочетание менингиомы задней поверхности пирамиды височной кости и парасаггитальной менингиомы, у 1 – сочетание петрокливаляной менингиомы и менингиомы задней поверхности пирамиды височной кости и у 1 – менингиома верхушки пирамиды и яремного отверстия. Длительность заболевания от его дебюта до хирургического вмешательства колебалась от 2 мес. до 17 лет (медиана – 33 мес.). Все пациенты для снижения интенсивности имеющегося болевого синдрома принимали препараты карбамазепина в суточной дозе до 2000 мг, т. е. в предельно допустимой дозе этого лекарственного средства в сутки. Хирургическим манипуляциям на периферических ветвях и корешке тройничного нерва с незначительным преходящим эффектом подверглись 4 пациента, а в 2 наблюдениях в качестве первого этапа лечения было выполнено радиологическое лечение.

I тип компрессии по классификации компрессии корешка тройничного нерва при опухолях ЗЧЯ Центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (2012 г.) наблюдался у 35 пациентов, II тип – у 11, III тип – у 4. При II и III типах верхняя мозжечковая артерия в 18% случаев (у 9 больных) являлась компримирующим сосудом, передняя нижняя мозжечковая артерия – в 8% (у 4), задняя нижняя мозжечковая артерия – в 2% (у 1 пациента). Васкулярная декомпрессия тройничного нерва проведена в 30% случаев (у 15 пациентов с II и III типами компрессии). У 40 больных опухоль была удалена totally или почти totally, у 10 больных – частично. Выраженность болевого синдрома до и после операции оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и шкале интенсивности боли Института неврологии Бэрроу (Barrow Neurological Institute Pain Scale, BNI-PS).

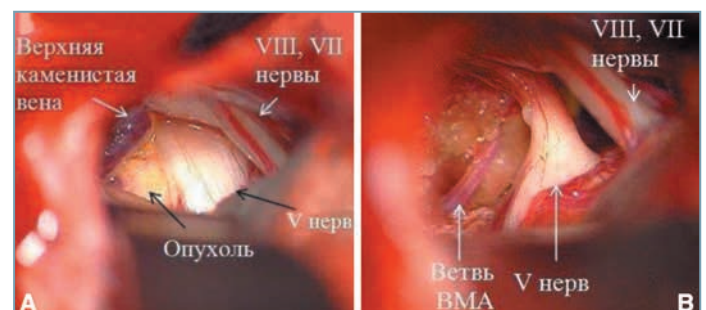


Рис. 3. III тип компрессии тройничного нерва

А – интраоперационное изображение анатомических структур мостомозжечкового угла: стрелками показаны V, VII, VIII черепномозговые нервы, большая каменистая вена, менингиома, компримирующая V; **В** – после удаления менингиомы и рассечения арахноидальных спаек верхняя мозжечковая артерия, смещенная опухолью к тройничному нерву и компримирующая его, сместилась к намету мозжечка. Дополнительной васкулярной декомпрессии не потребовалось

Интенсивность боли при использовании ВАШ оценивается с помощью отрезка прямой длиной 10 см, на которой 0 соответствует отсутствию боли, а 10 см — мучительной и невыносимой боли. Пациенту предлагается поставить на ВАШ отметку, отражающую интенсивность испытываемой им боли. Далее проводится измерение расстояния в сантиметрах между началом отрезка и сделанной пациентом отметкой, результаты округляют до целого. В зависимости от полученных данных различают: слабую боль — до 2 см, умеренную — от 2 до 4 см, сильную — от 4 до 6 см, сильнейшую — от 6 до 8 см, сильнейшую и невыносимую — до 10 см [30].

Шкала BNI-PS позволяет комплексно оценить по 5-балльной системе выраженность болевого синдрома и необходимость использования пациентом медикаментозных средств для его купирования (табл. 1) [31].

Таблица 1. Шкала интенсивности боли Института неврологии Бэрроу (Barrow Neurological Institute Pain Scale, BNI-PS)

Баллы	Описание
I	Болей нет, медикаментозное купирование болей не требуется
II	Периодические боли, медикаментозное купирование не требуется
III	Боли, полностью контролируемые медикаментозно
IV	Боли, не полностью контролируемые медикаментозно
V	Интенсивные боли без улучшения

РЕЗУЛЬТАТЫ

До оперативного вмешательства степень тяжести болевого синдрома по ВАШ оценили как 10 баллов 39 пациентов, как 9 баллов — 5, как 7 баллов — 1, как 6 баллов — 3, как 5 баллов — 2. При оценке боли с помощью шкалы BNI-PS у пациентов в дооперационном периоде были получены следующие данные: у 25 человек (50%) определялось 5 баллов, у 9 (18%) — 4 балла, у 4 (8%) — 3 балла и у 12 (25%) — 2 балла.

В ходе хирургического вмешательства у 34 пациентов опухоль была удалена totally, у 6 — почти totally и у 10 — частично. В подавляющем большинстве случаев (92%) у пациентов после хирургического вмешательства отмечался полный регресс интенсивного болевого синдрома. У 4 (8%) пациентов наблюдалось частичное облегчение боли, из них у 2 пациентов интраоперационно определялся I тип компрессии тройничного нерва, еще у 2 — II тип. У всех пациентов с частичным регрессом болевого синдрома проводилось тотальное удаление опухоли.

Катамнестические данные удалось собрать у 28 (56%) пациентов, из них болевые ощущения по ВАШ на момент сбора катамнеза оценили: 1 балл — 21 пациент, 2 балла — 3, 3 балла — 2 пациента, 4 балла — 1, 10 баллов — 1 пациент. В соответствии с классификацией BNI-PS 21 пациент (75%) отметил полный регресс невралгии тройничного нерва после операции (BNI-PS-1). 5 пациентов (18%) указали на наличие редких эпизодов низкой интенсивности, которые не требуют приема лекарственных препаратов (BNI-PS-2). У 1 пациента (3,5%) сохранилась невралгия тройничного нерва, которая хорошо поддается консервативной терапии (BNI-PS-3). У 1 пациента (3,5%) остались невралгические боли в лице, которые не поддаются адекватной терапии лекарственными препаратами (BNI-PS-4).

Ниже приведены клинические наблюдения, демонстрирующие успешное хирургическое лечение.

Клиническое наблюдение № 1, тип компрессии тройничного нерва I (рис. 1). Пациент, 43 года, с онемением левой половины лица, снижением слуха слева, симптомами НТН и нистагмом при неврологическом осмотре. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностирована менингиома петроклиальной локализации слева. Во время удаления опухоли каких-либо артериальных или венозных сосудов, компримирующих тройничный нерв, обнаружено не было, в связи с чем васкулярная декомпрессия не проводилась. Отмечается полный регресс интенсивности болевого синдрома сразу же после выхода пациента из наркозного сна.

Клиническое наблюдение № 2, тип компрессии тройничного нерва II (рис. 2). Пациентка Б., 54 года. С 2013 г. беспокоят боли по типу удара током в правой половине лица. При МРТ головного мозга диагностирована менингиома петроклиальной локализации справа. В 2013 г. проведено радиохирургическое лечение с помощью аппарата «Гамма-нож», после которого отмечался полный регресс интенсивного болевого синдрома, однако в 2018 г. возник рецидив. В ходе хирургического вмешательства визуализирована опухоль в области верхушки пирамиды височной кости, компримирующая и смещающая тройничный нерв вверх (рис. 2В). После удаления опухоли визуализирован тройничный нерв, ветвь верхней мозжечковой артерии, оказывающая компрессию, а также верхняя мозжечковая артерия, по направлению к которой тройничный нерв был смещен (рис. 2С). Проведенная васкулярная декомпрессия тройничного нерва при помощи фторопластового фетра (рис. 2D) привела к полному регрессу болевого синдрома.

Клиническое наблюдение № 3, тип компрессии тройничного нерва III (рис. 3). Пациентка С., 58 лет, в течение 5 лет отмечает тригеминальный болевой синдром. В 2014 г. при проведении МРТ головного мозга диагностирована менингиома верхушки пирамиды височной кости справа, проведено радиохирургическое лечение с помощью аппарата «Гамма-нож», после которого болевой синдром регрессировал лишь на 6 мес., возобновившись с прежней интенсивностью. Интраоперационно визуализированы V, VII, VIII черепные нервы, верхняя каменитая вена и менингиома, оказывающая компрессию на V нерв и вызывающая его девиацию (рис. 3А). После удаления опухоли визуализирована верхняя мозжечковая артерия, смещенная менингиомой к тройничному нерву и вызывающая его компрессию. После рассечения арахноидальных спаек артерия сместилась к намету мозжечка, дополнительной васкулярной декомпрессии не потребовалось (рис. 3В). Пациентка отмечала полный регресс болевого синдрома после операции.

В раннем послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения:

1. Ранние неврологические осложнения (на момент выписки): гипостезия — у 13 больных (26%), негрубый парез лицевой мускулатуры — у 18 пациентов (36%) и грубый парез — у 1 (2%) (согласно шкале Хауса — Бракмана 2–3 балла и 4–6 баллов соответственно), снижение слуха отмечено у 6 (12%) пациентов, глухота — у 6 (12%) пациентов, бульбарные расстройства и мозжечковая симптоматика — у 7 (14%) и 4 (8%) пациентов соответственно.
2. Хирургические осложнения: отек структур ЗЧЯ во время операции — у 1 (2%) пациента и назальная ликворея — у 2 (4%).

Следует отметить, что к 2019 г. доступны полному катмнезу были 29 больных (58%), из которых 21 пациент не отмечал рецидива болевого синдрома на протяжении всего периода после оперативного вмешательства. У 6 из этих 29 пациентов наблюдаются эпизодические слабоинтенсивные боли, не требующие приема лекарственных средств (по BNI-PS-2), у 1 человека возникающий болевой синдром купируется приемом препаратов в терапевтических дозах, а в 1 случае отмечается минимальная положительная динамика, при которой боли не всегда снимаются приемом анальгетиков (по BNI-PS-4). Рецидив болевого синдрома через 32 мес. наблюдался лишь у 1 женщины (2%) с субтотально удаленной петроклиальной менингиомой и I типом компрессии тройничного нерва, определенным в ходе операции. Данные обстоятельства пациента связывает с проведением лучевого лечения.

При оценке динамики неврологических нарушений в позднем послеоперационном периоде было установлено, что 15 пациентов отмечали гипестезию в зоне иннервации тройничного нерва, среди которых у 10 человек не отмечалось какого-либо сенсорного дефицита в этой области до операции. Из этих 10 больных регресс чувствительных расстройств наблюдался у 4, а у остальных не было изменений. Остальные 5 пациентов имели еще до операции снижение поверхностной чувствительности на ипсилатеральной стороне опухоли половине лица, в дальнейшем не наблюдалось положительной динамики в отношении сенсорных расстройств.

Во всех случаях при наличии признаков пареза лицевого нерва на стороне хирургического вмешательства в той или иной степени отмечалось выпадение его функции после проведения операции. Анализ катamnестических данных удалось собрать у 4 пациентов с указанным вариантом осложнения в послеоперационном периоде, причем у 2 больных со временем регистрировалось улучшение функции лицевого нерва (согласно шкале Хауса — Бракмана у 1 пациента — 4 балла и у 1 — 3), а у 2 человек — сохранение неврологической симптоматики (согласно шкале Хауса — Бракмана у 1 пациента — 5 и у 1 — 3 балла). Снижение слуха было зафиксировано в 6 случаях, причем в 5 из них оно присутствовало до операции, у 6 человек необратимая глухота появилась уже после проведения оперативного вмешательства. При анализе катamnестических данных у 3 пациентов с отсутствием положительной динамики после операции отмечалось нарушение координации. Заслуживает внимания 1 больной с наличием бульбарных расстройств, у которого после операции произошел практически полный регресс имеющихся нарушений и восстановилась функция глотания. Напротив, у другой пациентки сохранились проявления бульбарного симптомокомплекса в виде нарушения глотания на стороне оперативного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Невралгия тройничного нерва при объемных образованиях ЗЧЯ наблюдается достаточно редко [12, 15]. Впервые возникновение интенсивного болевого синдрома при небольших опухолях ММУ, соприкасающихся с корешком тройничного нерва, отметил еще в 1934 г. американский хирург и ученый W.E. Dandy [32]. Позже его соотечественник A.G. Revilla, проанализировав данные 473 пациентов с НТН, прооперированных W.E. Dandy, об-

ратил внимание на то, что опухоли ММУ были обнаружены лишь в 5,1% случаев, тогда как почти у половины больных (46%) определялись невриномы, у 38% — эпидермоидные опухоли и в 16% случаев — менингиомы [33].

Вопросами патогенеза опухоль-ассоциированной НТН активно занимались испанские исследователи [34]. С этой целью они изучали материал биоптата частично резецированной чувствительной порции дислоцированного и растянутого холестеатомой тройничного нерва. Помимо демиелинизации в зоне вхождения корешка тройничного нерва в ствол мозга, в некоторых областях исследуемого нерва было обнаружено тесное прилегание демиелинизированных аксонов, в некоторых участках которых определялся всего один слой миелина. Это приводит, по мнению авторов, к парадоксальному распространению нервного импульса с возбужденного волокна тройничного нерва на интактное. Следует отметить, что результаты данного исследования прямо коррелировали с таковыми при классической НТН, при которой болевой синдром обусловлен имеющимся нейроваскулярным конфликтом [34].

Рассматривая необходимость и возможность хирургического лечения менингиом ЗЧЯ, важно своевременно и правильно диагностировать симптоматические варианты НТН. В частности, у пациента с поражением кавернозного синуса опухолью, радикально удалить которую не представляется возможным, наблюдается клиническая картина невралгии тройничного нерва или атипичной невралгии. В этом случае хирургическое удаление опухоли с большой долей вероятности существенно не повлияет на интенсивность и частоту болевого синдрома. Необходимо четко формулировать показания к хирургическому вмешательству по общим правилам оперативного лечения, определенным для менингиом ЗЧЯ. Если у пациента наблюдается классический тригеминальный болевой синдром, обусловленный имеющейся менингиомой, соприкасающейся с корешком тройничного нерва, то целесообразно проводить хирургическое удаление даже опухолей небольшого размера, выполнив дополнительно васкулярную декомпрессию тройничного нерва с учетом варианта его компрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингиомы ЗЧЯ, компримирующие корешок тройничного нерва, большая часть которых представлена менингиомами верхушки пирамиды височной кости и петроклиальными менингиомами, могут быть причиной интенсивного и мучительного болевого синдрома. У этой категории пациентов успешно и с отличным результатом может быть использовано хирургическое удаление обнаруженных опухолей, при необходимости дополненное декомпрессией корешка тройничного нерва. Стратегически важно в ходе оперативного вмешательства уделять пристальное внимание состоянию корешка тройничного нерва и ствола головного мозга и, в зависимости от вида компрессии указанных структур, выбирать дальнейшую тактику хирургического лечения. При невозможности проведения нейрохирургического вмешательства и неэффективности консервативной терапии следует рассматривать возможность осуществления деструктивных процедур, в частности различных вариантов лучевого лечения или деструкции экстракраниальной части тройничного нерва.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Лечение пациентов с мигренью без ауры и головной болью напряжения в условиях реальной клинической практики комбинированными препаратами

Д.м.н. М.И. Корешкина

ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сбор и оценка данных об эффективности купирования мигрени без ауры и головной боли напряжения (ГБН) препаратом Брустан® (1 таблетка содержит 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола), а также оценка безопасности данного препарата.

Материал и методы: в программе, длительность которой составила 4 нед., приняли участие пациенты в возрасте 18–50 лет (27 женщин, 3 мужчин) с мигренью без ауры ($n=27$) и ГБН ($n=3$) слабой или умеренной интенсивности, перенесшие не более 8 приступов в месяц. При возникновении головной боли пациент заполнял дневник, оценивал интенсивность головной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), после чего принимал *per os* 1 таблетку препарата Брустан® и через 10 мин фиксировал изменения в интенсивности боли (также по ВАШ) во вкладыше к дневнику. Оценивали среднее количество приступов головной боли до и после лечения, среднее снижение интенсивности боли по ВАШ в течение 10 мин после приема препарата, а также удовлетворенность пациента проводимым лечением. Для оценки безопасности регистрировали развитие серьезных нежелательных явлений.

Результаты исследования: средний возраст пациентов составил $41,07 \pm 9,85$ года. Среднее количество приступов головной боли до лечения равнялось $12,77 \pm 9,79$, на фоне применения исследуемого препарата данный показатель снизился до $4,8 \pm 3,93$ ($p < 0,05$). Средний показатель интенсивности головной боли до приема препарата Брустан® составлял $6,43 \pm 1,68$ балла, а через 10 мин после приема — $2,4 \pm 2,13$ балла ($p < 0,05$). При этом 23 пациента из 30 (76,67%) были удовлетворены лечением головной боли препаратом Брустан®. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировали.

Заключение: препарат Брустан® может быть рекомендован как препарат выбора для купирования головной боли у пациентов с мигренью без ауры и ГБН в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: лечение головной боли, лечение мигрени, таблетки от головной боли, обезболивающие, Брустан, сильное обезболивающее, ибупрофен, парацетамол, НПВП при головной боли, анальгетик при головной боли, мигрень без ауры, головная боль напряжения.

Для цитирования: Корешкина М.И. Лечение пациентов с мигренью без ауры и головной болью напряжения в условиях реальной клинической практики комбинированными препаратами. РМЖ. 2019;9:25–28.

ABSTRACT

Treatment of migraine patients without aura and tension type headache in real clinical practice using combined preparations containing ibuprofen and paracetamol

M.I. Koreshkina

AVA-PETER Ltd., St. Petersburg

Aim: to collect and evaluate the data on the effectiveness of relieving migraines without aura and tension type headache (TTH) using Brustan® (1 tablet contains 400 mg of ibuprofen and 325 mg of paracetamol), as well as to assess the safety of this drug in the prospective observational program (hereinafter — Program).

Patients and Methods: the Program, which lasted 4 weeks, involved patients aged 18–50 years (27 women, 3 men) with migraine without aura ($n=27$) and TTH ($n=3$) of mild or moderate intensity, who suffered no more than eight attacks per month. If a headache occurs, the patient will write in the diary, estimates the headache intensity on a visual analog scale (VAS), then take 1 tablet of the drug Brustan® *per os*, and after 10 minutes records changes on pain intensity (also according to VAS) in the diary insert. The following indices were evaluated: average number of headache attacks before and after treatment, the average decrease in pain intensity according to VAS for 10 minutes after taking the drug, as well as patient satisfaction with the treatment. Also, serious adverse events development was recorded to assess safety.

Results: the median age was 41.07 ± 9.85 years. The average number of headache attacks before treatment was 12.77 ± 9.79 . This figure decreased to 4.8 ± 3.93 ($p < 0.05$) against the background of the test drug application. The average headache intensity prior to taking the drug Brustan® was 6.43 ± 1.68 points, and 10 min after administration — 2.4 ± 2.13 points ($p < 0.05$). Whereas 23 patients out of 30 (76,67%) were satisfied with the headache treatment with drug Brustan®. No serious adverse events were reported.

Conclusion: the drug Brustan® can be recommended as the first-line drug for headache relief in patients with migraine without aura and TTH in real clinical practice.

Keywords: headache treatment, migraine treatment, headache tablets, painkillers, Brustan, strong painkillers, ibuprofen, paracetamol, NSAIDs in headache, analgesic in headache, migraine without aura, tension type headache.

For citation: Koreshkina M.I. Treatment of migraine patients without aura and tension type headache in real clinical practice using combined preparations containing ibuprofen and paracetamol. RMJ. 2019;9:25–28.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Головная боль является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств в общей популяции и занимает 3-е место в ряду причин нетрудоспособности населения среди всех заболеваний в мире [1]. Согласно результатам обзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Глобального бремени заболеваний 2015 г. (Global Burden of Disease) мигрень находится на 4-м месте среди ведущих медицинских причин снижения качества жизни населения в мире [2] и на 1-м месте среди причин нетрудоспособности и выраженной дезадаптации среди мужчин и женщин в возрасте от 15 до 49 лет [3]. Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенным вариантом цефалгий в общей популяции. Но, несмотря на высокую распространенность и социальную значимость проблемы, количество исследований, посвященных ей, по-прежнему ограничено. Для купирования головной боли пациенты в основном используют безрецептурные препараты из групп простых (НПВП, ацетаминофен) и комбинированных анальгетиков, руководствуясь собственным или чужим опытом, мнением фармацевта в аптеке, но без каких-либо врачебных консультаций [4]. Основными рекомендациями по симптоматической терапии ГБН являются: использование анальгетиков в начале эпизода; индивидуальный подбор эффективной дозировки анальгетика; применение быстродействующих форм [5]. В отличие от мигрени, ГБН зачастую игнорируется неврологами и специалистами по головной боли [6]. Это связано как с долго существовавшим предположением, что ГБН — это полностью психологическая и мышечная проблема, так и с тем, что длительное время отсутствовало согласованное понимание патофизиологии ГБН [7]. В настоящее время показано, что дисфункция центральных ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов играет ключевую роль в развитии ГБН, особенно хронической формы [8].

В отличие от ГБН, мигрень характеризуется высокой дезадаптацией и существенным снижением качества жизни пациентов в связи с частотой, длительностью и тяжестью приступов головной боли, сопровождающейся тошнотой, фото- и фонофобией и значительным снижением трудоспособности [9]. Несмотря на широкую распространенность заболевания, путь от постановки диагноза до подбора эффективной терапии и значимого улучшения качества жизни больного с мигренью порой занимает много лет. В РФ зачастую вместо мигрени ставятся диагнозы цервикогенной и посттравматической головной боли [10].

Не все пациенты осведомлены о существовании современных анальгетиков или удовлетворены их эффектом, что нередко связано с неправильным применением препаратов во время приступа мигрени [11]. Данные последнего десятилетия значительно расширили наше представление о механизмах развития мигрени и хронизации ГБН, что позволило сформировать эффективные подходы к лечению данных расстройств [12].

Определение необходимости использования анальгетиков при мигрени в настоящее время зависит преимущественно от степени влияния болевого синдрома на повседневную активность и качество жизни. При длительных и частых эпизодах головной боли необходимо как можно быстрее купировать болевой синдром с целью снижения рисков хронизации и скорейшего полного восстановления активности пациента. В этой связи в последнее время для купирования приступов головной боли нашли широкое

применение препараты комбинированного действия, такие как Брустан[®], содержащий 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола. Оба действующих вещества входят в рекомендации Министерства здравоохранения РФ в качестве препаратов для купирования приступов мигрени [13].

Ибупрофен, угнетая циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления, оказывая тем самым анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие. Парацетамол, неизбирательно блокируя ЦОГ преимущественно в ЦНС, слабо влияет на водно-солевой обмен и слизистую оболочку ЖКТ и также оказывает при этом анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Целью настоящей проспективной наблюдательной программы было собрать и оценить данные об эффективности купирования мигрени без ауры и ГБН препаратом Брустан[®] по таким параметрам, как скорость наступления эффекта и степень снижения выраженности головной боли после однократного приема 1 таблетки данного препарата. Также программой были поставлены задачи: оценить безопасность препарата Брустан[®] по частоте возникновения серьезных нежелательных явлений, изучить удовлетворенность пациентов его клиническим эффектом (скорость и сила действия) с целью купирования головной боли, а также оценить готовность пациентов к повторному приему и покупке препарата в случае необходимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективной наблюдательной программе по оценке влияния препарата Брустан[®] на интенсивность головной боли у пациентов с мигренью без ауры и с ГБН приняли участие пациенты в возрасте 18–50 лет с мигренью без ауры и ГБН слабой или умеренной интенсивности, перенесшие не более 8 приступов в месяц. Пациенты были отобраны из обратившихся в центр лечения головной боли и дали согласие на участие в исследовании использования препарата Брустан[®] для купирования приступов головной боли. Общая продолжительность программы составила 4 нед.

Во время первого визита были собраны данные анамнеза, физического и лабораторного исследований, в т. ч. некоторые имеющиеся из необходимых сведений были перенесены из истории болезни. Каждый пациент получил индивидуальный дневник головной боли с вкладышем, где в течение 4 нед. фиксировал параметры головной боли.

При возникновении головной боли пациент заполнял дневник, оценивал ее интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), на которой 0 баллов = отсутствие головной боли, 10 баллов = нестерпимая боль, после чего принимал *per os* 1 таблетку исследуемого препарата и через 10 мин фиксировал изменения в интенсивности боли (также по ВАШ) во вкладыше к дневнику. При возникновении повторных эпизодов головной боли пациент в домашних условиях также фиксировал по ВАШ интенсивность боли — до приема препарата и через 10 мин после приема. При неэффективности однократного применения 1 таблетки препарата пациенту было разрешено дополнительно принять 1 или 2 таблетки препарата Брустан[®] (максимально до 3 таблеток в сутки согласно инструкции по применению), с регистрацией интенсивности головной боли, дозы и времени приема в дневнике головной боли. При повторном визите

пациента была заполнена анкета, а также собрана информация по возникшим серьезным нежелательным явлениям.

В качестве критериев оценки самочувствия пациента анализировали среднее снижение интенсивности боли по ВАШ в течение 10 мин после приема препарата и время, которое требовалось для полного купирования приступа, а также субъективную оценку самим пациентом удовлетворенности эффектом от препарата. О влиянии препарата на головную боль судили по такому показателю, как доля пациентов-респондентов (%), которые отметили начало действия препарата (снижение боли по ВАШ) через 10 мин после однократного приема 1 таблетки исследуемого препарата. В качестве критерия безопасности препарата оценивали такой показатель, как доля пациентов с развитием серьезных нежелательных явлений после приема исследуемого препарата.

Полученные данные были статистически обработаны при помощи компьютерной программы Statistica 5.0 for Windows. Для обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона — Манна — Уитни, соответственно, корреляционный анализ. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В программе приняли участие 30 пациентов, из которых женщины составили 90% (27 человек), мужчины — 10% (3 человека). Средний возраст исследуемой популяции составил $41,07 \pm 9,85$ года. В структуру основных диагнозов исследуемых пациентов входили мигрень без ауры и ГБН, при этом пациентов с мигренью было 27 человек (90%), а с ГБН — 3 человека (10%).

При исследовании сравнительных характеристик головной боли до начала лечения и во время лечения препаратом Брустан® обратило на себя внимание как снижение количества приступов, так и уменьшение интенсивности боли во время каждого из них. Так, среднее количество приступов головной боли до лечения составляло $12,77 \pm 9,79$, в то время как среднее количество приступов головной боли во время лечения исследуемым препаратом — $4,8 \pm 3,93$ ($p < 0,05$). Средний показатель интенсивности при исследо-

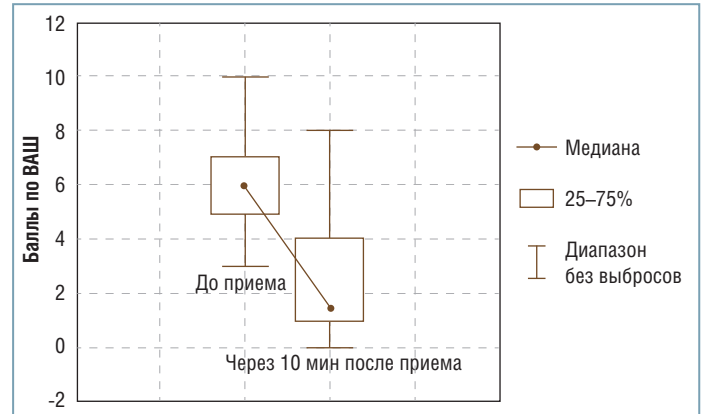


Рис. 1. Снижение интенсивности головной боли на фоне приема препарата Брустан®

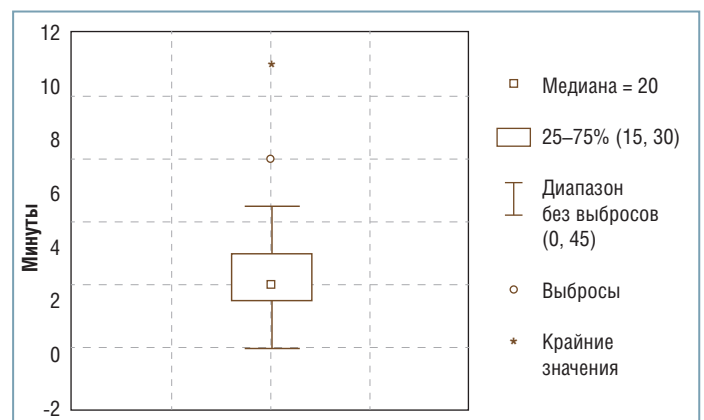


Рис. 2. Скорость наступления эффекта при однократном пероральном приеме 1 таблетки препарата Брустан®

вании характеристик головной боли на фоне лечения уменьшился практически в 3 раза. Как показано на рисунке 1, до приема исследуемого препарата интенсивность головной боли составляла $6,43 \pm 1,68$ балла, а через 10 мин после приема — $2,4 \pm 2,13$ балла ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в среднем через $24,44 \pm 19,13$ мин после приема препарата Брустан® у 90% пациентов (27 человек) полностью прошла головная боль (рис. 2).



БРУСТАН®

ИБУПРОФЕН + ПАРАЦЕТАМОЛ



ДВОЕ ПРОТИВ БОЛИ

Для более быстрого и длительного обезболивающего эффекта по сравнению с монотерапией ибупрофеном*



*Ostojic P, Radunovic G et al. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. Acta Reumatol Port. 2017; Jan-Mar;42(1):18-25.

(Исследование проводилось на пациентах с острой болью в нижней части спины).

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просим информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб.4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com. Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фарма» (Индия) г. Москва, 129223, Россия, Москва, Электровзводская, д. 27, стр. 8, тел. +7 495 234 51 70, www.sunpharma.com/russia

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Из 30 пациентов, принимавших Брустан[®], только 1 (3,33%) пациенту потребовался повторный прием препарата для купирования головной боли.

В ходе наблюдательной программы была проанализирована субъективная оценка самим пациентом своей удовлетворенности эффектом от препарата. Согласно полученным данным 23 пациента из 30 (76,67%) были удовлетворены лечением головной боли препаратом Брустан[®]. Эти же 23 (76,67%) пациента были удовлетворены также скоростью наступления и силой обезболивающего эффекта применяемого препарата. По окончании программы была проанализирована готовность пациентов, которые применяли Брустан[®] для купирования приступов мигрени без ауры и ГБН, к приобретению и повторному применению данного препарата. Готовы к повторному приему исследуемого препарата при необходимости были 23 пациента (76,67%), не готовы — 7 пациентов (23,33%). Отмечено отсутствие серьезных нежелательных явлений при пероральном приеме препарата Брустан[®].

Выводы

1. В соответствии с основной целью проспективной наблюдательной программы были собраны и проанализированы данные о влиянии препарата Брустан[®] на частоту снижения симптомов заболевания у пациентов с мигренью без ауры и ГБН. Препарат был высоко оценен пациентами для купирования приступа головной боли по таким параметрам, как скорость наступления эффекта и степень снижения выраженности головной боли после однократного приема 1 таблетки. Следует отметить, что менее чем через 25 мин после приема

препарата Брустан[®] у 90% пациентов (27 человек) полностью прошла головная боль. Средний показатель интенсивности при исследовании характеристик головной боли на фоне лечения уменьшился практически в 3 раза уже через 10 мин после приема 1 таблетки.

2. Анализ полученных данных показал высокую оценку предпочтений пациентов при выборе препарата Брустан[®] для купирования головной боли по таким показателям, как общая удовлетворенность проводимым лечением — 23 пациента из 30 (76,67%) были удовлетворены лечением головной боли данным препаратом. Также отмечалась высокая удовлетворенность пациентов клиническим эффектом препарата с целью купирования головной боли при оценке скорости и силы его действия уже после первого применения однократной дозы: эти же 23 (76,67%) пациента были удовлетворены скоростью наступления и силой обезболивающего эффекта применяемого препарата.
3. Отмечено отсутствие серьезных нежелательных реакций при пероральном приеме препарата Брустан[®]. Большинство пациентов охарактеризовали препарат как «сильный», более ¾ пациентов выразили готовность к его приобретению и повторному применению в случае необходимости.
4. Таким образом, препарат Брустан[®] в полной мере может быть рекомендован как препарат выбора для купирования головной боли у пациентов с мигренью без ауры и ГБН в условиях реальной клинической практики.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Боль в спине у детей и подростков

К.м.н. А.В. Сергеев¹, профессор Е.В. Екушева²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

²ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ:

Большинство исследований и клинических руководств посвящены боли в спине у взрослых пациентов. В то же время современные эпидемиологические данные указывают на высокую распространенность болевых синдромов в спине среди подростков. Наиболее частыми причинами боли в спине у детей являются доброкачественная скелетно-мышечная боль и травмы. Несмотря на высокую распространенность скелетно-мышечной боли (около 50%), достаточно часто могут выявляться специфические причины болевых синдромов: инфекционная спинальная патология, воспалительные спондилоартропатии, остеоид-остеома, грудной гиперкифоз Шейермана — Мау, спондилолиз и спондилолистез. При скелетно-мышечной боли, как правило, не требуется дополнительных обследований. Дополнительные обследования (лабораторная диагностика и визуализация) требуются при наличии признаков специфической этиологии болевого синдрома, так называемых «сигналов опасности», или «красных флажков», которые описаны в данной статье. Основой лечения и профилактики скелетно-мышечной боли является использование различных методов лечебной физкультуры с обучением двигательному контролю, сохранение повседневной активности, а также корректирование имеющихся у конкретного пациента факторов риска. Фармакологическое лечение боли в спине у пациентов детского возраста используется по возможности наиболее кратковременно. Оптимальным подходом является использование препаратов с высокой эффективностью и низким спектром развития нежелательных реакций.

Ключевые слова: боль в спине, дети, подростки, скелетно-мышечная боль, миофасциальный болевой синдром.

Для цитирования: Сергеев А.В., Екушева Е.В. Боль в спине у детей и подростков. РМЖ. 2019;9:28–32.

ABSTRACT**Back pain in children and adolescents**A.V. Sergeev¹, Ye.V. Yekusheva²¹Sechenov University, Moscow²Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical Biological Academy, Moscow

Most studies and clinical guidelines focus on back pain in adult patients. At the same time, current epidemiological data indicate a high prevalence of back pain among adolescents. The most common causes of back pain in children are benign musculoskeletal pain and injuries. Despite the high prevalence of musculoskeletal pain (about 50%), the following pain syndrome specific causes can be identified quite often: infectious spinal pathology, inflammatory spondyloarthropathy, osteoid osteoma, Scheuermann's disease, spondylolysis and spondylolisthesis. As a rule, no additional examinations are required in case of musculoskeletal pain. Additional examinations (laboratory diagnostics and visualization) are required if there are signs of a specific pain aetiology, the so-called "danger signals" or "red flags" described in this article. The basis for the treatment and prevention of musculoskeletal pain is the use of various exercises methods with training the motor control, maintaining daily activity, and also adjusting the risk factors for a particular patient. Pharmacological treatment of back pain in pediatric patients is used for the shortest possible period. The optimal approach is the use of agents with high efficiency and a low development spectrum of adverse events.

Keywords: back pain, children, adolescents, musculoskeletal pain, myofascial pain syndrome.

For citation: Sergeev A.V., Yekusheva Ye.V. Back pain in children and adolescents. *RMJ*. 2019;9:28–32.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами боли в спине у детей являются доброкачественная скелетно-мышечная боль и травмы. Несмотря на высокую распространенность скелетно-мышечной боли (около 50%), достаточно часто могут выявляться специфические причины болевых синдромов: инфекционная спинальная патология, воспалительные спондилоартропатии, остеоид-остеома, грудной гиперкифоз Шейермана — Мау, спондилолиз и спондилолистез [1]. В практике важно обучение врачей различных специальностей (педиатров, ортопедов, неврологов) особенностям осмотра детей с жалобами на боль в спине и использованию доказательных эффективных алгоритмов диагностики и лечения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вопреки распространенному мнению о том, что «у детей спина болит редко», боли в спине отмечаются у детей достаточно часто, особенно в подростковом возрасте [1, 2]. Частота встречаемости боли в спине линейно нарастает с возрастом и пубертатным развитием детей [3]. В большинстве случаев причинами боли в спине являются скелетно-мышечные нарушения, при начальных проявлениях болевой синдром слабо выражен, регрессирует самостоятельно, и большинство родителей и детей не обращаются за медицинской помощью. В результате крупнейшего эпидемиологического кросс-секционального исследования были опрошены более 5000 детей и взрослых молодого возраста. Выявлено, что в возрасте 12 лет 7% детей как минимум один раз испытывали боль в спине. Общая частота встречаемости боли в спине увеличивалась до 50% к 18 годам в женской популяции и к 20 годам в мужской [4]. В каждый определенный день 1% детей в возрасте 12 лет жалуются на боль в спине, 5% — в 15 лет и каждый 10-й — в 20 лет [5]. Интересные данные получены при анализе факторов, ассоциированных с болью в спине в детской популяции. В школьном возрасте риск развития боли в спине выше у девочек, у детей, которые длительно смотрят телевизор, много времени проводят за компьютером, а также имеют аффективные (тревожные) расстройства и семейный анамнез боли в спине. Профессиональные за-

нятия спортом также достоверно ассоциированы с болевым синдромом в спине. В то же время умеренная спортивная нагрузка, преимущественно аэробная, является фактором профилактики различных болевых синдромов, например боли в шее и спине, головной боли напряжения, мигрени [6].

Данные о частоте и структуре специфических причин боли в спине немногочисленны и сильно зависят от анализируемой популяции. В одном из проспективных исследований проанализированы данные 73 детей, обратившихся в специализированную клинику с хронической болью в спине, длившейся более 3 мес. Пациенты после оперативных вмешательств не были включены в исследование. У 60 детей (82%) основной причиной боли были скелетно-мышечные нарушения, и только у 13 пациентов (18%) выявлены определенные заболевания, которые были источниками болевого синдрома: спондилолиз с/без спондилолистеза (9), болезнь Шейермана — Мау (2), остеоид-остеома (1), экстррузия межпозвоночного диска [7]. По данным ретроспективного анализа данных 116 подростков, получавших лечение в ортопедической клинике, у 63 человек (55%) боль в спине была связана со скелетно-мышечными причинами с/без сколиоза. Болезнь Шейермана — Мау была выявлена в 23 случаях (20%), спондилолиз/спондилолистез — у 18 пациентов (16%), другие причины, включая 2 экстррузии межпозвоночных дисков, — у 12 пациентов (10%) [8]. Также проводился анализ структуры болевого синдрома в спине у детей, поступивших с данной жалобой в отделение неотложной помощи. В 25% случаев причиной боли была острая травма, в 24% случаев — мышечно-тонический синдром. У 13% пациентов (достаточно часто) боль в спине была проявлением криза при серповидно-клеточной анемии. В 13% случаев болевой синдром имел неясную этиологию, в 5% случаев был вызван инфекцией мочевыделительной системы, в 4% — острой вирусной инфекцией [9]. Более чем в 90% случаев болевой синдром в спине продолжается у детей менее 4 нед. Интересны данные лонгитудинальных исследований течения боли в спине у детей: одна группа детей (n=225) с жалобой на боль в спине была обследована в 9, 13 и 15 лет. В 7% случаев боль отмечалась в каждом из возрастов [10].

Причины боли в спине у детей

Доброкачественная скелетно-мышечная боль и травмы являются наиболее частыми причинами боли в спине у детей.

Источниками скелетно-мышечной боли в большинстве случаев являются мышцы, связки, суставы (дугоотростчатые и крестцово-подвздошные), межпозвонковые диски и костные структуры позвоночника.

Наиболее частым источником боли в спине у детей и подростков является мышечно-тонический, **миофасциальный синдром** (МФС). Данный синдром может развиваться как на фоне ортопедической патологии (выраженный сколиоз, кифосколиоз, асимметрия таза, длины ног), так и на фоне мышечного перенапряжения и травм. Чаще мышечная боль локализуется в области паравертебральных мышц, трапециевидных мышц с иррадиацией в зоны отраженной боли от миофасциальных точек с усилением при скручивании и разгибании.

Выделено несколько факторов, ассоциированных с мышечной болью в спине у детей и подростков:

1. Ношение тяжелого рюкзака. Согласно рекомендациям Американской ассоциации педиатров, масса рюкзака должна составлять не более 10–20% от массы тела ребенка [11].
2. Использование мягких матрасов (ассоциировано с болью и утренней скованностью в спине) [12].
3. Интенсивные занятия спортом / нарушения техники тренировок (неправильная посадка на велосипеде, неправильный подбор обуви для бега и т. д.) [13].
4. Психосоциальный дистресс, тревога/депрессия [14].

В большинстве случаев мышечная боль в спине регрессирует спонтанно, при невыраженном болевом синдроме предпочтительно использование нелекарственных методов терапии (ЛФК, массаж).

При костных источниках болевого синдрома, как правило, боль локализуется по центральной оси позвоночника с усилением при экстензии и ротации, что, однако, не является специфичным признаком. Как уже отмечалось, костные причины болевого синдрома в спине у детей достаточно редки. Среди них наиболее распространены являются спондилолиз, спондилолистез, сколиоз, ювенильный кифоз Шейермана — Мау, реже — ювенильный остеопороз, врожденное отсутствие ножки позвонка, перелом апофиза позвонка или *Limbus vertebra* (смещенный позвонковый апофиз), стрессовые повреждения КПС при занятиях спортом.

Спондилолиз и спондилолистез. Спондилолиз — это врожденный или приобретенный одно/двухсторонний дефект (несращение/повреждение) в зоне дуги позвонка в межсуставной области. В большинстве случаев спондилолиз отмечается на нижнем поясничном уровне, преимущественно L₅. При двухстороннем повреждении (или врожденном несращении) тело позвонка может смещаться вперед (спондилолистез) [15]. Факторами риска развития спондилолиза и спондилолистеза являются занятия определенными видами спорта с сочетанием часто повторяющейся флексии/экстензии и гиперэкстензии в поясничном отделе (например, спортивные гимнастика и танцы, фигурное катание, тяжелая атлетика, волейбол, футбол, большой теннис). Обычно клинические проявления спондилолиза отмечаются в подростковом возрасте при наличии провоцирующих факторов. Для спондилолиза характерна острая простреливающая (прокалывающая) боль в пояс-

ничном отделе с усилением при гиперэкстензии и уменьшением в покое. При осмотре пациента может выявляться повышенное мышечное напряжение (с акцентом на стороне патологии) в паравертебральных мышцах с усилением при экстензии и/или наклоне вбок, а также болезненность при пассивном подъеме прямой ноги и наклоне вперед. Дополнительно может оказаться полезным проведение теста гиперэкстензии на одной ноге, когда пациент стоит на одной ноге и наклоняется (прогиб) назад с возможным ipsilaterальным усилением болевого синдрома, при этом данный тест не является специфичным для спондилолиза [16].

В процессе быстрого роста в подростковом возрасте при наличии предрасполагающих факторов спондилолиз может осложняться спондилолистезом, что клинически ассоциировано с персистированием болевого синдрома.

Сколиоз — латеральное искривление позвоночника с углом (угол Кобба) отклонения более 10°. Как правило, сколиоз сочетается с различными вариантами ротации позвоночника. Сколиоз может быть идиопатическим или развиваться в результате различных патологических процессов (врожденные аномалии развития, мышечный спазм, инфекции, опухоли). Идиопатический вариант сколиоза встречается в большинстве случаев — 80–85%. Распространение сколиоза в подростковой популяции составляет около 3% [17]. У пациентов со сколиозом достоверно чаще отмечается скелетно-мышечный болевой синдром. Однако в связи с гипердиагностикой сколиоза следует комплексно подходить к выявлению причин боли в спине с общей оценкой биомеханических, ортопедических и неврологических проявлений. Отклонение менее 10° (угол Кобба) рассматривается в пределах допустимой физиологической асимметрии.

Болезнь Шейермана — Мау. Ювенильный кифоз определяется как передняя клиновидная деформация (компрессия) на 5° и более как минимум в 3 смежных позвонках и обычно выявляется с помощью рентгенографии [18]. Точная этиология болезни Шейермана — Мау остается неизвестной. Рассматривается вариант генетической предрасположенности, что подтверждается данными исследований среди близнецов [19]. В качестве возможных факторов риска наиболее часто отмечаются длительный постельный режим (по различным причинам) и состояния, сопровождающиеся транзиторным остеопорозом [20]. Также было отмечено, что подростки с данной патологией несколько выше сверстников и имеют укороченный размер грудины, что может приводить к предрасположенности компрессионного повреждения передней части позвонков. В то же время нет убедительных данных, показывающих взаимосвязь между занятиями спортом (в т. ч. тяжелой атлетикой) и развитием болезни Шейермана — Мау.

Частота встречаемости ювенильного кифоза оценивается в диапазоне 4–8%, заболевание чаще встречается у мальчиков [21]. Клинические проявления болезни Шейермана неспецифичны: обычно отмечаются подострые боли в грудном и, реже, поясничном отделах, без связи с травмой, с усилением при физической нагрузке и снижением после отдыха. Ювенильный кифоз может сочетаться со спондилолизом и, реже, при выраженных изменениях, с миелопатией [22, 23].

При болезни Шейермана отмечается жесткий (ригидный) кифоз с образованием относительно острого угла, который не сглаживается при наклоне вперед, экстензии и в положении лежа на животе. Также при осмотре можно

выявить компенсаторный поясничный гиперлордоз и хам-стринг-синдром. Однако данные проявления не служат облигатными признаками ювенильного кифоза, «золотым стандартом» диагностики является анализ рентгенографических снимков.

Как правило, проводится консервативное лечение с акцентом на немедикаментозные методы терапии (лечебная гимнастика, массаж), ограничение возможных провокаторов скелетно-мышечной боли (эргономика рабочего места учащегося), при остром болевом синдроме возможно использование анальгетиков (парацетамол, ибупрофен). При кифозе более 60°, персистирующем болевом синдроме, дополнительных ортопедических нарушениях (спондилолиз, спондилолистез) или неврологических осложнениях (миелопатия) возможно проведение оперативного ортопедического лечения [24].

Дискогенные болевые синдромы. Несмотря на то, что болевые синдромы, связанные с повреждением межпозвоночных дисков, в подростковом возрасте встречаются реже, чем у взрослых, около 10% персистирующей боли в спине у подростков связано с дискогенной патологией [25]. Факторами риска экстррузии межпозвоночных дисков являются острая травма, ювенильный кифоз, семейный анамнез, ожирение, гиподинамия. Занятие некоторыми видами спорта достоверно ассоциировано с повышенным риском развития грыжи диска — тяжелая атлетика, спортивная гимнастика, фигурное катание и спорт с повышенным риском травм (горные лыжи, регби, бокс, хоккей и др.) [26].

Клинические проявления дискогенной патологии у подростков схожи с таковыми у взрослых. Различают вариант аксиальной дискогенной боли и радикулярного болевого синдрома с возможным развитием клиники радикулопатии или миелопатии. При дискогенной боли часто может быть ограничен наклон вперед с усилением болевого синдрома.

Диагностика причины боли в спине у детей и подростков

Первичный осмотр ребенка с болью в спине должен быть направлен на исключение специфических причин болевого синдрома с дальнейшим определением оптимальной тактики терапии и профилактики. Основные неспецифические и специфические причины боли в спине у детей представлены в таблице 1.

Анализ анамнеза, ортопедический и неврологический осмотры в большинстве случаев позволяют выявить источник боли и поставить верный диагноз, сформировать план терапии. При скелетно-мышечной боли, как правило, не требуется дополнительных обследований. Дополнительные обследования (лабораторная диагностика и визуализация) требуются при наличии признаков специфической этиологии болевого синдрома, так называемых «сигналов опасности», или «красных флажков» (табл. 2).

Диагностический алгоритм боли в спине в детском возрасте представлен на рисунке 1.

Основные подходы к терапии боли в спине у детей и подростков

Основой терапии и профилактики скелетно-мышечной боли в спине является немедикаментозная терапия. Среди методов наибольшую эффективность показывают

Таблица 1. Основные причины боли в спине у детей

1. Скелетно-мышечная боль в спине:
 - Неспецифическая боль в спине, в т. ч. миофасциальный болевой синдром
 - Спондилолиз/спондилолистез
 - Сколиоз
 - Ювенильный кифоз (болезнь Шейермана – Май)
 - Патология межпозвоночного диска (экстррузия диска, кальцификация диска)
 - Другие причины: ювенильный остеопороз, врожденное отсутствие ножки позвонка, перелом апофиза позвонка или *Limbus vertebra* (смещенный позвонковый апофиз, стрессовые повреждения крестцово-подвздошного сочленения)
2. Инфекции:
 - Остеомиелит позвоночника
 - Дисцит
 - Параспинальный абсцесс
 - Эпидуральный абсцесс
 - Инфекционный сакроилеит
 - Инфекции иной, не спинальной, локализации
3. Воспалительные артриты:
 - Анкилозирующий спондилит
 - Псориатический спондилит
 - Реактивный спондилит
4. Онкологические заболевания:
 - Первичное и метастатическое поражение позвоночника
 - Остеоид-остеома
 - Лимфомы/лейкозы
 - Опухоли забрюшинного пространства
5. Травмы позвоночника
6. Другие причины:
 - Острый аппендицит
 - Кризы при серповидно-клеточной анемии
 - Нефролитиаз
 - Холецистит
 - Гломерулонефрит/пиелонефрит
 - Сирингомиелия
 - Психосоматические расстройства

Таблица 2. «Красные флажки» – признаки специфической этиологии боли в спине у детей

- Впервые возникшая боль у ребенка младше 6 лет
- Связь начала болевого синдрома с травмой
- Признаки инфекционной патологии, лихорадка
- Недавно перенесенные оперативные вмешательства
- Применение иммуносупрессантов, глюкокортикостероидов
- Развитие боли на фоне внутривенной инфузии
- Локальная болезненность и повышение местной температуры в паравертебральной области
- Прогрессирующее снижение массы тела
- Злокачественные новообразования в анамнезе или обоснованное подозрение на их наличие
- Признаки острой соматической патологии
- Подозрение на спондилоартрит (воспалительный характер боли, утренняя скованность) ± наличие сопутствующего увеита и артралгий
- Ночная боль и боль, не связанная с движением
- Признаки корешковой боли (на основании клинической картины) – прогрессирующий двигательный и/или сенсорный дефицит
- Отсутствие улучшения через 4 нед. корректного лечения

индивидуальные занятия ЛФК с обучением двигательному контролю, сохранение повседневной активности, выявление и коррекция факторов, способствующих скелетно-мышечной боли [27]. В дополнение возможно использование массажа, однако данные клинических исследований



Рис. 1. Алгоритм диагностики при боли в спине

по эффективности массажа, иглорефлексотерапии и физиолечения достаточно противоречивы и не показывают убедительных положительных результатов [28]. С учетом особенностей скелетно-мышечной боли у детей и подростков (болезнь Шейермана — Мау, идиопатический сколиоз, спондилолиз, спондилолистез), при персистировании болевого синдрома рекомендовано использовать мультидисциплинарный подход с осмотром ортопеда, врача ЛФК и невролога.

Фармакологическое лечение боли в спине у пациентов детского возраста используется по возможности наиболее кратковременно. Основной целью терапии является быстрое, эффективное и безопасное купирование острого болевого синдрома, способствующее нормализации повседневной активности детей, предотвращению или снижению риска рецидива и хронизации боли. Оптимальным подходом является использование препаратов с высокой эффективностью и низким спектром развития нежелательных реакций.

«Золотым стандартом» и наиболее широко применяемыми в педиатрической практике препаратами для купирования острой боли в спине и в составе комплексной терапии хронического болевого синдрома являются лекарственные средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), среди которых у детей чаще всего используют ибупрофен, как и анальгетик ацетаминофен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периодические боли в спине у детей отмечаются часто, в подростковом возрасте их распространенность практически сопоставима с таковой у взрослых. В большинстве случаев причинами болевого синдрома являются доброкачественная скелетно-мышечная боль или легкая травма. С целью выявления специфических причин боли в спине рекомендовано для скрининга использовать систему «сигна-

лов опасности» / «красных флажков», при необходимости — лабораторную диагностику (клинический анализ крови, С-реактивный белок и др.) и методы визуализации (рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография). Сохранение болевого синдрома более 4 нед. является показанием для повторного анализа истории заболевания и обследования пациента с целью исключения специфических причин болевого синдрома. Основой лечения и профилактики скелетно-мышечной боли является использование различных методов ЛФК с обучением двигательному контролю, сохранение повседневной активности, а также корректирование имеющихся у конкретного пациента факторов риска. При остром болевом синдроме коротким курсом возможно использование НПВП.

Литература

1. Jeffries L.J., Milanese S.F., Grimmer-Somers K.A. Epidemiology of adolescent spinal pain: a systematic overview of the research literature. *Spine*. 2007;32:2630.
2. Kim H.J., Green D.W. Adolescent back pain. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:37.
3. Hebert J.J., Leboeuf-Yde C., Franz C. et al. Pubertal development and growth are prospectively associated with spinal pain in young people (CHAMPS study-DK). *Eur Spine J*. 2019;28:1565.
4. Leboeuf-Yde C., Kyvik K.O. At what age does low back pain become a common problem? A study of 29,424 individuals aged 12–41 years. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23:228.
5. Balagué F., Skovron M.L., Nordin M. et al. Low back pain in schoolchildren. A study of familial and psychological factors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20:1265.
6. Franz C., Möller N.C., Korsholm L. et al. Physical activity is prospectively associated with spinal pain in children (CHAMPS Study-DK). *Sci Rep*. 2017;7:11598.
7. Bhatia N.N., Chow G., Timon S.J., Watts H.G. Diagnostic modalities for the evaluation of pediatric back pain: a prospective study. *J Pediatr Orthop*. 2008;28:230.
8. Gennari J.M., Themar-Noel C., Panuel M. et al. Adolescent spinal pain: The pediatric orthopedist's point of view. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101: S247.
9. Selbst S.M., Lavelle J.M., Soyupak S.K., Markowitz R.I. Back pain in children who present to the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38:401.
10. Kjaer P., Wedderkopp N., Korsholm L., Leboeuf-Yde C. Prevalence and tracking of back pain from childhood to adolescence. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:98.
11. Backpack safety. American Academy of Pediatrics. (Электронный ресурс). URL: <http://www.healthychildren.org/English/safety-prevention/at-play/Pages/Backpack-Safety.aspx> (дата доступа 29.09.2019).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Боли в спине и остеопороз

К.м.н. А.И. Исайкин¹, к.м.н. О.Ю. Исайкина²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Поясничные боли являются одной из наиболее частых проблем в пожилом возрасте. Процесс старения сопровождается изменением структуры и снижением функциональной активности органов и тканей, в т. ч. развитием остеопороза — «безмолвной» болезни, протекающей бессимптомно до тех пор, пока не появляются переломы. В пилотном исследовании мы показали, что остеопороз сам по себе не является причиной хронических болей в нижней части спины у пожилых пациентов. Отсутствовали существенные различия в локализации и интенсивности боли, степени тревожно-депрессивных расстройств и степени инвалидизации у пациентов с хроническим поясничным болевым синдромом, страдающих остеопорозом, и пациентов, у которых остеопороз диагностирован не был. Лечение хронических поясничных болей должно включать упражнения, нестероидные противовоспалительные препараты и мультимодальную реабилитацию. Пациенткам в постменопаузе в связи с риском развития остеопороза рекомендуется высокое потребление белка и продуктов, содержащих кальций, в сочетании с физическими упражнениями. Остеогенон (активный компонент — соединение оссеин-гидроксиапатит) — препарат, влияющий на минерализацию костей и метаболизм костной ткани. В статье представлены последние рекомендации по гимнастике, методам лечения и профилактике компрессионных переломов позвонков у больных с остеопорозом.

Ключевые слова: боль в пояснице, остеопороз, остеогенон, мультидисциплинарный подход, лечебная гимнастика.

Для цитирования: Исайкин А.И., Исайкина О.Ю. Боли в спине и остеопороз. РМЖ. 2019;9:33–39.

ABSTRACT

Back pain and osteoporosis

A.I. Isaykin¹, O.Yu. Isaykina²

¹Sechenov University, Moscow

²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Lumbar pain is one of the most common problems in presenile age. The ageing process is accompanied by a change in the structure and a decrease in the functional activity of organs and tissues, including the osteoporosis development — a “silent disease”, asymptomatic until fractures appear. In a pilot study, we showed that osteoporosis alone is not the cause of chronic lumbar pain in elderly patients. There were no significant differences in the following indicators: pain localization and intensity, the degree of anxiodepressive disorders, and the disability degree in patients with chronic lumbar pain syndrome suffering from osteoporosis and patients without diagnosed osteoporosis. Chronic lumbar pain treatment should include exercises, non-steroidal anti-inflammatory agents, and multimodal rehabilitation. Postmenopausal patients are advised to consume high protein and calcium-containing foods in combination with exercise due to the osteoporosis risk. Osteogenon (active component: ossein-hydroxyapatite compound) is a drug that affects bone mineralization and bone metabolism. The article presents the latest recommendations on therapeutic exercises, treatment methods and prevention of compression vertebral fractures in patients with osteoporosis.

Keywords: lumbar pain, osteoporosis, Osteogenon, multidisciplinary approach, therapeutic exercises.

For citation: Isaykin A.I., Isaykina O.Yu. Back pain and osteoporosis. RMJ. 2019;9:33–39.

ВВЕДЕНИЕ

В промышленно развитых странах наблюдается выраженная тенденция к росту продолжительности жизни и увеличению числа пожилых людей в структуре населения, что приводит к определенным социально-экономическим трудностям. По прогнозам Age UK и Национальной статистической службы Великобритании, к 2034 г. практически каждый четвертый житель этой страны будет старше 65 лет, при этом 58% людей в возрасте старше 60 лет имеют хронические заболевания, а 25% — имеют два или более заболевания, что существенно снижает трудоспособность населения. Остеоартрит и боли в пояснице являются главными причинами утраты трудоспособности в возрастной группе старше 50 лет [1]. В комплексном анализе Nou et al. (2010) по эпидемиологии болей в спине среди взрослого населения [2] было выявлено, что частота по-

ясничных болей колеблется от 2% до 40% (в среднем 15%) и увеличивается в старших возрастных группах. Боли в спине у пожилых людей имеют ряд особенностей, связанных с такими морфологическими изменениями позвоночника, как остеопоротические переломы, метастазы, центральный или боковой стеноз позвоночника, дегенеративный спондилолистез и дегенеративный сколиоз [3].

Согласно современной классификации поясничных болей подразделяются на:

- неспецифические (скелетно-мышечные);
- связанные с заболеваниями (опухоли, травмы, инфекции и др.);
- вызванные компрессионной радикулопатией.

В 85% случаев в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль [3, 4].

Основной задачей при обследовании пациента является последовательное исключение специфических причин поражения позвоночника и заболеваний нервной системы. В основе диагностики лежит анализ жалоб пациента, данных анамнеза, стандартное неврологическое обследование [5]. «Красные флажки тревоги» — признаки, симптомы или характеристики пациента, которые указывают на необходимость в дополнительном обследовании для исключения потенциально опасных состояний. По данным Henschke et al. (2009), диагностическая ценность «красных флажков» различна. Наиболее опасными являются значимая травма позвоночника, выраженный или прогрессирующий неврологический дефицит, тазовые нарушения, анестезия в аногенитальной области, онкологическое заболевание в анамнезе [6]. При наблюдении когорты пожилых людей с болями в спине в 6% случаев была диагностирована серьезная патология, в основном перелом позвоночника. Многофакторный регрессионный анализ показал, что 4 «красных флажка» были связаны с наличием этой патологии: возраст ≥ 75 лет, травма, остеопороз, высокоинтенсивные (≥ 7 баллов по визуальной аналоговой шкале [ВАШ]) боли в поясничном или грудном отделе позвоночника [7].

Процесс старения сопровождается изменением структуры и снижением функциональной активности органов и тканей, в т. ч. костной, с развитием остеопороза [8, 9].

«БЕЗМОЛВНАЯ» БОЛЕЗНЬ

Остеопороз — это состояние, при котором уменьшается костная масса, вызывая нарушение структуры и снижение прочности костей, в результате чего повышается риск переломов. Наиболее распространенным методом диагностики остеопороза является денситометрическая оценка. Для определения минеральной плотности костей (МПК) «золотым стандартом» является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-photon absorptiometry, DPA). Для оценки Т-критерия МПК пациента сравнивают с эталонным стандартом МПК нормативной когорты в возрасте от 20 до 30 лет. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994) остеопорозом считается снижение МПК по Т-критерию ниже $-2,5$; тяжелым остеопорозом — снижение Т-критерия ниже $-2,5$ в сочетании с одним или более переломом [10].

К первичным формам остеопороза относят постменопаузальный и сенильный, которые составляют 80% от всех видов, а также ювенильный и идиопатический. Постменопаузальный остеопороз, или остеопороз 1-го типа, характеризуется преимущественным поражением трабекулярной костной ткани, преобладанием ускоренной костной резорбции, развивается у женщин от начала наступления менопаузы до 65–70 лет. Сенильный остеопороз, как правило, развивается у лиц старше 70 лет, в костях с кортикальным типом строения и в губчатой кости; отмечается преимущественно снижение костеобразования, но нередки варианты с повышенной костной резорбцией. Каждая третья женщина в климактерическом периоде и более половины всего населения в возрасте 75–80 лет страдают остеопорозом. Распространенность остеопороза и финансовые затраты на лечение связанных с ним переломов неуклонно увеличиваются, при этом в 40% случаев рост распространенности обусловлен старением населения [10, 11].

Вторичные формы остеопороза возникают на фоне соматических заболеваний или длительного приема препаратов, вызывающих нарушение кальциевого обмена.

При остеопорозе плотность кости и тел позвонков снижается до 70% и 50% соответственно. Снижение костной массы, как правило, протекает бессимптомно, даже при развитии деформации тела позвонка и уменьшении высоты диска. В то время как переломы конечностей обычно сопровождаются яркой клинической картиной, некоторые типы переломов позвонков, особенно клиновидные, могут не вызывать болевых ощущений. Остеопоротические переломы с болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе позвоночника чаще встречаются у женщин: 25% женщин в постменопаузе имеют компрессионные переломы позвоночника, а в возрасте старше 80 лет — 40%. Риск переломов позвонков при остеопорозе сильно варьирует в зависимости от наличия или отсутствия уже существующих переломов позвонков [12, 13].

Для оценки 10-летней вероятности переломов, связанных с изменением плотности и качества костной ткани (клинически значимого перелома позвоночника, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча), предложена шкала FRAX, разработанная ВОЗ. Алгоритм FRAX применяется у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше. В модели оценки учитываются возраст, пол, наличие ревматоидного артрита и вторичных причин остеопороза: сахарного диабета 1 типа, несовершенного остеогенеза у взрослых, длительного гипертиреоза без лечения, гипогонадизма или преждевременной менопаузы (< 40 лет), хронического недоедания или мальабсорбции, хронического заболевания печени, а также предшествующие остеопоротические переломы (включая клинические и бессимптомные переломы позвонков), переломы бедра у родителей, курение, низкий индекс массы тела, употребление алкоголя (≥ 3 доз в день), использование пероральных глюкокортикоидов ≥ 5 мг/сут преднизолона в течение > 3 мес., снижение МПК (при возможности его оценки).

МПК коррелирует с прочностью кости и является лучшим предиктором риска переломов. Измерение в центральных (поясничный отдел позвоночника и зона Варда бедра) и периферических участках скелета (предплечье, пятка, пальцы) позволяет оценить риск переломов. У женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте старше 50 лет диагностический Т-критерий ВОЗ (норма, остеопения и остеопороз) определяется по измерению МПК методом DPA в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [14].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) и Американской коллегии эндокринологов (American College of Endocrinology, ACE) оценка МПК показана:

1. Всем женщинам ≥ 65 лет.
2. Женщинам в постменопаузе:
 - с наличием переломов без серьезной травмы;
 - при остеопении, выявленной рентгенологически;
 - принимавшим глюкокортикоидную терапию (≥ 3 мес.)
3. Женщинам в пери- или постменопаузе с такими факторами риска развития остеопороза, как:
 - низкая масса тела (< 57 кг или индекс массы тела < 20 кг/м²);
 - долгосрочная системная глюкокортикоидная терапия (≥ 3 мес.);
 - семейный анамнез переломов на фоне ОП;
 - ранняя менопауза (< 40 лет);

- курение;
- чрезмерное употребление алкоголя.

4. При вторичном остеопорозе [15].

Наличие остеопении не должно рассматриваться как самостоятельное заболевание, указание на остеопению предназначено исключительно для эпидемиологического описания. Дополнительные факторы риска переломов включают уменьшение роста (>4 см) и грудной кифоз. Костные маркеры — пропептид сывороточного проколлагена типа I (serum procollagen type I amino-terminal propeptide, s-PINP) и C-концевой сшивающий телопептид коллагена типа I (C-terminal telopeptide of type I collagen, s-CTX) в качестве индикаторов образования и резорбции кости соответственно имеют некоторое прогностическое значение для переломов в ситуациях, когда измерение МПК недоступно [16].

Рентгенологически подтвержденные переломы позвонков (даже бессимптомные) являются признаком нарушения качества и прочности кости и сильным предиктором новых переломов, независимо от МПК, возраста и других клинических факторов риска. Наличие одного перелома позвонка увеличивает риск последующих переломов в 5 раз, а риск перелома бедра и других переломов — в 2–3 раза. Перелом позвонков подтверждает диагноз остеопороза, даже при отсутствии выраженного снижения МПК, и является показанием для фармакологического лечения, снижения риска последующего перелома. Большинство переломов позвонков протекают бессимптомно, когда они появляются впервые, и часто не диагностируются в течение многих лет. Визуализация позвонков как единственный способ диагностировать эти переломы показана:

- ♦ Всем женщинам в возрасте 70 лет и старше и всем мужчинам в возрасте 80 лет и старше, если T-критерий МПК в области позвоночника, всего бедра или шейки бедра составляет $\leq -1,0$.

- ♦ Женщинам в возрасте от 65 до 69 лет и мужчинам в возрасте от 70 до 79 лет, если T-критерий МПК в области позвоночника, всего бедра или шейки бедра составляет $\leq -1,5$.

- ♦ Женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше со специфическими факторами риска: в виде травматического перелома в зрелом возрасте (50 лет и старше), при снижении роста на 4 см, лечении глюкокортикоидами.

- ♦ Повторная визуализация показана только при продолжающейся потере роста, появлении болей или деформации позвоночника [14].

ОСОБЕННОСТИ ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Остеопороз позвонков без переломов не служит источником болевого синдрома. Изменения конфигурации позвонков нередко являются случайной находкой при рентгенографии. Согласно литературным данным болевой синдром в поясничной области при остеопорозе не отличается от болей у пациентов без остеопороза, за исключением случаев острых болей при переломах [3]. Компрессионные переломы (уменьшение высоты тел позвонков более чем на 20%) чаще возникают в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах. Для переломов типично возникновение острых локальных болей после незначительной травмы или даже привычного

движения, боли усиливаются при движении, кашле [8]. Типична провокация боли при перкуссии остистых отростков пораженного позвонка. Сложными для диагностики являются случаи переломов крестца, как правило, небольшие. Для таких пациентов типичны боли в пояснично-крестцовой области, глубинные боли в ягодичной области, иногда с иррадиацией в ногу, без убедительной корешковой симптоматики, которые часто возникают после незначительных травм, неловких движений. Боли усиливаются при пальпации и перкуссии в проекции перелома, при стандартной рентгенографии небольшие переломы не видны, лучше они визуализируются на КТ или МРТ.

Особенностью корешковой симптоматики при остеопорозе является более частое поражение верхнепоясничных корешков с иррадиацией боли в живот, пах, по передней и внутренней поверхности бедер. Относительно редко выявляются парезы нижних конечностей, тазовые нарушения, проводниковые нарушения чувствительности. Имеются указания на возможность хронических болей, преимущественно мышечного характера, на фоне грубой деформации позвоночника, но уровень доказательности этих данных очень низкий [8, 10].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ БОЛЕЙ В ПОЯСНИЦЕ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова мы провели пилотное исследование, целью которого являлось изучение особенностей болевого синдрома у пациентов с хронической вертеброгенной люмбоишиалгией, страдающих остеопорозом. Обследовано 20 пациентов, из которых у 10 пациентов (средний возраст $65,2 \pm 5,27$ года) был диагностирован остеопороз, и 10 пациентов (средний возраст $63,9 \pm 5,67$ года) без остеопороза, которые составили контрольную группу. В задачи исследования входили оценка болевого синдрома и нейроортопедического статуса для выявления доминирующего источника боли, оценка нейропсихологического статуса и выраженности деформации позвоночника. Диагностика остеопороза проводилась методом количественной ультразвуковой денситометрии на аппарате Omnisense 7000S при уменьшении показателя T-критерия $-2,5SD$ и ниже. Другие методы инструментального обследования включали: рентгенографию пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях, КТ и МРТ поясничного отдела позвоночника. В рамках исследования проводилась оценка индекса нетрудоспособности по шкале Oswestry (Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire), оценка боли по ВАШ. С учетом влияния остеопороза на биомеханику позвоночника проводилось измерение угла кифоза, лордоза и сколиоза с использованием гибкого стержня по методике, предложенной М.А. Katbleen. Для оценки выраженности депрессии и тревоги использовались опросник депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии, тест Гамильтона.

При исследовании кривизны позвоночника было обнаружено статистически достоверное увеличение углов грудного кифоза, поясничного лордоза и пояснично-грудного сколиоза у пациентов, страдающих остеопорозом ($p < 0,001$). Уровень боли по ВАШ достоверно не отличался в группах и составил у пациентов с остеопорозом и пациентов без остеопороза $6,2 \pm 1,8$ и $5,9 \pm 1,4$ мм соответственно ($p > 0,5$). Боли, характерные для дисфунк-

ции крестцово-подвздошного сочленения, определялись у 8 пациентов с остеопорозом и у 7 пациентов в контрольной группе, болезненность фасеточных суставов на поясничном уровне — у 6 и 4 пациентов соответственно. Все 20 пациентов в обеих группах имели мышечно-тонический синдром различной степени выраженности, который проявлялся в напряжении и болезненности паравертебральных мышц, синдром грушевидной мышцы — у 3 и 2 пациентов соответствующих групп. Корешковая симптоматика была выявлена у 1 пациентки с остеопорозом и у 2 в контрольной группе. При оценке тревоги и депрессии, степени нетрудоспособности в 2 группах статистически достоверных различий получено не было, однако имелась тенденция к преобладанию их в группе пациентов с остеопорозом.

Таким образом, в нашем пилотном исследовании было показано, что остеопороз сам по себе не является причиной хронических болей в нижней части спины у пожилых пациентов. Не было получено статистически значимых различий в источниках боли, интенсивности боли, степени тревожно-депрессивных расстройств и степени инвалидизации у пациентов с хроническим поясничным болевым синдромом, с наличием остеопороза и без такового.

Остеопоротическая деформация позвонков приводит в основном к выраженным нарушениям осанки, сопровождающимся увеличением грудного кифоза, сглаживанию поясничного лордоза и S-образному пояснично-грудному сколиозу, что также может быть причиной вторичного мышечного спазма. С учетом небольшого объема групп пациентов, включенных в исследование, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Особенности ведения пациентов с болями в спине при наличии остеопороза

Лечение пациентов с болями в спине при наличии остеопороза проводят в соответствии с общими принципами ведения неспецифических болей в спине, разработанными в международных клинических руководствах. В целом в большинстве руководств по лечению неспецифических болей в спине рекомендованы образовательные программы для пациентов, сохранение активности, гимнастика и применение НПВП в качестве препаратов первой линии [15–17]. Лечение хронических поясничных болей должно включать упражнения, НПВП и мультимодальную реабилитацию (в виде комбинации физических и психологических методик лечения) [11]. Метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что ходьба является одним из наиболее эффективных, безопасных и доступных методов лечебной гимнастики [18].

Показано использование комплексного подхода, включающего физическую и психологическую реабилитацию, с применением когнитивно-поведенческой терапии, если существуют реальные психосоциальные аспекты, препятствующие восстановлению, а также при неэффективности лечения [15].

Пациенты с остеопорозом должны получать терапию основного заболевания, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям по ведению остеопороза, кроме того, лечение пациентов с поясничными болями на фоне остеопороза имеет ряд особенностей. Двумя ключевыми элементами в лечении остеопороза являются

увеличение костной массы с помощью анаболической терапии и уменьшение резорбции кости с помощью антирезорбтивной терапии.

Согласно рекомендациям ESCEO, пациенткам в постменопаузе в связи с риском развития остеопороза рекомендуется более высокое потребление белка, продуктов, содержащих кальций, в сочетании с физическими упражнениями [17].

Физическая активность была предложена как нефармакологический метод для повышения плотности костей у молодых и предотвращения потери костной массы у пожилых людей [19]. Показано, что программы физических упражнений снижают риск развития переломов, т. к. способствуют увеличению плотности кости, уменьшают содержание воспалительных маркеров [20], улучшают силу и координацию у стареющих женщин с остеопорозом, уменьшая риск падений [21]. В то же время для ремоделирования костной ткани нужны достаточно интенсивные динамические упражнения, которые сложно выполнять пожилым женщинам [22].

Скелет содержит 99% запасов кальция в организме. Когда экзогенное поступление кальция недостаточно, костная ткань резорбируется, чтобы поддерживать постоянный уровень кальция в сыворотке крови. Сбалансированная диета, богатая нежирными молочными продуктами, фруктами и овощами, обеспечивает поступление кальция. Возможно назначение пищевых добавок кальция до рекомендуемой суточной дозы. Адекватное потребление кальция в течение всей жизни необходимо для приобретения пиковой костной массы и последующего поддержания здоровья костей. Согласно рекомендациям Института медицины (Institute of Medicine, IOM) США мужчины в возрасте 50–70 лет должны потреблять 1000 мг кальция в день; женщины в возрасте 51 года и старше, мужчины в возрасте 71 года и старше — 1200 мг кальция в день. Национальный фонд остеопороза рекомендует потребление не менее 1200 мг кальция в день и 800–1000 МЕ витамина D в день для женщин в постменопаузе [23, 24]. Нет доказательств того, что потребление кальция сверх этих количеств придает дополнительную прочность кости. Чрезмерное потребление кальция (более 2000 мг в день) может быть потенциально вредно. Повышенный риск сердечно-сосудистых событий, мочекаменной болезни и даже переломов был обнаружен в связи с чрезмерным потреблением кальция, но этот вопрос остается нерешенным [25].

Существует высокая распространенность дефицита витамина D у пациентов с остеопорозом, особенно с переломами бедра. Потребление витамина D, рекомендованное IOM, составляет 600 МЕ/сут для лиц в возрасте до 70 лет и 800 МЕ/сут для лиц в возрасте 71 года и старше. По данным метаанализа РКИ (Weaver et al., 2016), использование добавок кальция и витамина D снижает риск переломов на 15%, а переломов бедра — на 30% [22].

Остеогенон (активный компонент: соединение оссеин-гидроксиапатит [ОГС]) — препарат, влияющий на минерализацию костей (регулятор кальциево-фосфорного обмена), содержит необходимые для синтеза костной ткани компоненты и оказывает двойное действие на метаболизм костной ткани: стимулирует остеобласты и ингибирует остеокласты. Кальций содержится в препарате в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 2:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ. Ингибирует выработку паратгормона (ПТГ) и предотвращает гормонально обусловленную резорб-

цию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита обуславливает отсутствие пика гиперкальциемии. Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками.

Оссеин — органический компонент препарата, содержащий локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (β -трансформирующий фактор роста, инсулиноподобные факторы роста I и II, остеокальцин, коллаген I типа), которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани. β -трансформирующий фактор роста стимулирует активность остеобластов, повышает их количество, способствует выработке коллагена, а также ингибирует образование предшественников остеокластов. Инсулиноподобные факторы роста I и II стимулируют синтез коллагена и остеокальцина. Остеокальцин способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген I типа обеспечивает формирование костной матрицы. В проведенном С.С. Родионовой и соавт. (2006) исследовании при назначении ОГС пациенткам с постменопаузальным и сенильным остеопорозом, у которых потеря костной массы до лечения превышала 30–40% от возрастной нормы, переломы тел позвонков отмечались реже, чем у женщин из контрольной группы, не принимавших указанный препарат (6,7% против 40%). Кроме того, у пациенток контрольной группы продолжалась потеря МПК в телах позвонков [26].

В рандомизированном открытом проспективном контролируемом исследовании с параллельными группами сравнивалось влияние ОГС (группа лечения) и карбоната

кальция (контрольная группа) на метаболизм кости в группе женщин старше 65 лет с денситометрически подтвержденным остеопорозом. Уровни остеокальцина в сыворотке крови увеличились в большей степени у пациентов группы ОГС по сравнению с данным показателем у пациентов, получавших карбонат кальция. У пациентов группы ОГС уровень остеокальцина увеличивался на $0,84 \pm 3,13$ нг/мл на 2-й год и на $1,86 \pm 2,22$ нг/мл на 3-й год исследования, тогда как у пациенток, получавших карбонат кальция, данный показатель уменьшался на $0,39 \pm 1,39$ нг/мл на 2-й год и увеличивался на $0,31 \pm 2,51$ нг/мл на 3-й год исследования (данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение); различия между группами лечения были статистически значимыми ($p < 0,05$ во всех случаях). Изменения во времени уровня остеокальцина в сыворотке также были статистически значимыми ($p < 0,05$) в группе ОГС, но не в группе карбоната кальция. Изменения средней МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра между исходным уровнем и 3-м годом составили 1,1% и 2,5% для ОГС; 2,3% и 1,2% для карбоната кальция соответственно. Сделан вывод о большем анаболическом эффекте ОГС [27]. Кроме того, был выявлен выраженный обезболивающий эффект в группе ОГС при болях в спине и колене, а также улучшение показателей качества жизни [28].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по лечению патологических переломов, осложняющих остеопороз, в первый год после перелома в качестве препарата кальция рекомендуется принимать ОГС комплекс (уровень убедительности рекомендации В,

ОСТЕОГЕНОН 830 мг

ОССЕИН-ГИДРОКСИАПАТИТНОЕ СОЕДИНЕНИЕ



**СОХРАНИТ КОСТИ
КРЕПКИМИ**

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Остеопороз различной локализации
- Лечение переломов костей
- Регуляция кальциево-фосфорного обмена


Pierre Fabre
Médicament

уровень достоверности доказательств 3) [29], преимущества применения которого перед применением карбоната кальция описаны выше [27, 28]. Применение ОГС нормализует сроки сращения перелома на фоне остеопороза или остеопении и сокращает сроки сращения кости при псевдоартрозе [30, 31].

Специфическое лечение рекомендуется для женщин в постменопаузе, у которых показатель МПК составляет $T = -2,5$ или менее, в анамнезе перелом позвоночника или бедра, или повышенный риск перелома по шкале FRAX. Одобренные FDA фармакологические варианты для профилактики и/или лечения постменопаузального остеопороза включают: бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота), кальцитонин, эстрогены, агонист/антагонист эстрогеновых рецепторов (ралоксифен), ткане-селективный комплекс эстрогенов (конъюгированные эстрогены/базедоксифен), ПТГ и деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG_2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL (лиганд к рецептору RANK), тем самым препятствующее активации рецепторов RANK на поверхности остеокластов и их предшественников. Преимущества лекарственных средств, одобренных FDA, для предотвращения переломов в основном показаны у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Имеются ограниченные данные о переломах при остеопорозе, вызванном глюкокортикоидами, и у мужчин. Было показано, что одобренное FDA лечение остеопороза снижает риск переломов у пациентов с переломами и/или остеопорозом, подтвержденным DPA. Фармакотерапия может также уменьшить риск переломов позвонков у пациентов с низкой костной массой (остеопения) без переломов, уровень этих доказательств низкий [14, 32].

В 2017 г. эксперты Американского колледжа терапевтов (American College of Physicians) выпустили обновленные Клинические рекомендации для предотвращения переломов при остеопорозе и остеопении, согласно которым:

- ♦ Для снижения риска переломов бедра и позвоночника у женщин с доказанным остеопорозом показано назначение алендроновой кислоты, ризедроновой кислоты, золедроновой кислоты или деносумаба (сильная рекомендация, высокий уровень доказательств).

- ♦ Продолжительность терапии должна составлять 5 лет (слабая рекомендация; низкое качество доказательств).

- ♦ Для мужчин с клинически доказанным остеопорозом рекомендовано назначение бисфосфонатов (слабая рекомендация; низкое качество доказательств).

- ♦ В период проведения фармакотерапии пациенты не нуждаются в контроле денситометрии (слабая рекомендация; низкое качество доказательств).

- ♦ Не рекомендовано использование гормон-заместительной терапии или ралоксифена для лечения остеопороза у женщин (сильная рекомендация; умеренное качество доказательств).

- ♦ Принятие решения о лечении женщин с наличием остеопении в возрасте старше 65 лет, с высоким риском переломов должно основываться на анализе предпочтений пациентов, характера переломов, потенциальной опасности и стоимости лечения (слабая рекомендация; низкое качество доказательств) [33].

Бисфосфонаты и деносумаб снижают риск переломов бедра и позвонков. Бисфосфонаты обычно используются в качестве первой линии лечения у женщин,

не имеющих противопоказаний. У женщин, не переносящих пероральные бисфосфонаты (или у тех, кому они противопоказаны), внутривенные бисфосфонаты или деносумаб являются наиболее подходящей альтернативой, с ралоксифеном или гормональной терапией менопаузы в качестве дополнительных вариантов. ПТГ снижает риск развития невертебральных и вертебральных переломов. Остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедра были зарегистрированы при лечении, но встречаются редко. Соотношение пользы и риска для лечения остеопороза является положительным для большинства женщин с остеопорозом. Поскольку преимущества сохраняются после отмены алендроновой кислоты или золедроновой кислоты, применение препарата после 5 лет терапии алендроновой кислотой или 3 лет терапии золедроновой кислотой может быть рассмотрено для пациентов с более низким риском перелома. Лечение следует пересмотреть после 3–5 лет лечения бисфосфонатом. Риск перелома должен быть переоценен после нового перелома, независимо от того, когда он произошел. Риск новых клинических и позвоночных переломов увеличивается у пациентов, которые прекращают лечение. Отмена терапии деносумабом связана с восстановлением частоты переломов позвонков. Терапия бисфосфонатом может рассматриваться после прекращения приема деносумаба. Существует мало доказательств, чтобы руководствоваться принятием решений после 10 лет лечения, и варианты лечения у таких пациентов должны рассматриваться на индивидуальной основе [14–16].

Группа экспертов Global Spine Care Initiative (2017) опубликовала рекомендации по использованию неинвазивных методов лечения острых компрессионных переломов тел позвонков на фоне остеопороза. Этим пациентам помимо постельного режима и обезболивания рекомендовано ношение корсетов, использование кальцитонина в связи с его обезболивающим эффектом. Показана ранняя мобилизация, а при достижении достаточного уровня обезболивания эффективно проведение гимнастики для улучшения функционального статуса и улучшения качества жизни [34].

В систематическом обзоре Parreira et al. (2017) различных рекомендаций по ведению пациентов с компрессионными переломами тел позвонков подчеркивается отсутствие единой доказанной позиции. В большинстве рекомендаций показано использование рентгенографии и DPA для диагностики, а для лечения — вертебропластики и кифопластики. В различных рекомендациях имеются противоречивые данные относительно назначения постельного режима, корсетов, электростимуляции, гимнастики [35].

Пациенты с остеопорозом и высоким риском переломов не должны выполнять упражнения на сгибание туловища в связи с тем, что такие нагрузки увеличивают риск перелома позвоночника (IIA класс рекомендаций); следует избегать интенсивных скручивающих движений туловища и упражнений на максимальное растяжение позвоночника (III C). Безопасными считаются разгибательные и стабилизирующие упражнения на мышцы брюшного пресса (IIA), различные аэробные физические нагрузки или тренировки с отягощениями. Советуют начинать с легких нагрузок (по 15–30 мин), с постепенным увеличением интенсивности, учитывая индивидуальную переносимость (IIA) [36, 37].

При недостаточной эффективности обычного лечения возможно применение блокад местных анестетиков и глюкокортикоидов, в зависимости от основного источника боли, а при острых переломах возможно внутрикостное

введение; при кратковременном эффекте блокад возможно проведение радиочастотной денервации [3]. Использование короткого курса блокад с глюкокортикоидами безопасно у женщин в постменопаузе с остеопорозом и не оказывает влияния на риск остеопоротических переломов [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пилотном исследовании было показано, что остеопороз сам по себе не является причиной хронических болей в нижней части спины у пожилых пациентов. Остеопороз остается «безмолвной» болезнью, которая развивается бессимптомно до тех пор, пока не появляются переломы. Пациенты с остеопорозом должны получать терапию основного заболевания согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям по ведению остеопороза. Двумя ключевыми элементами в лечении остеопороза являются увеличение костной массы с помощью анаболической терапии и уменьшение резорбции кости с помощью антирезорбтивной терапии. Показано положительное влияние ОГС на сохранение МПК по сравнению с карбонатом кальция [28], отмечены высокая эффективность применения ОГС по сравнению с карбонатом кальция у пациенток с сенильным остеопорозом [27] и способность ОГС сокращать сроки сращения переломов, в т. ч. у пациентов с остеопорозом или остеопенией [30, 31]. Таким образом, применение ОГС является перспективным направлением терапии остеопороза и остеопоротических переломов.

Литература

1. Later Life in the United Kingdom. 2018. (Электронный ресурс). <http://www.ageuk.org.uk/Documents/EN-B/Factsheets/LaterLifeUKfactsheet.pdf>. (дата доступа 20.09.2019 г.)
2. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:769–781.
3. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. [Parfenov V.A., Isaykin A.I. Pain in the lower back: myths and reality. M.: IMA-PRESS; 2016 (in Russ.).]
4. Van Tulder M., Becker A., Trudy B. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006;15(Suppl. 2):169–191.
5. Dagenais S., Tricco A.C., Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J.* 2010;10(6):514–529.
6. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M. et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patient presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3072–3080.
7. Enthoven W.T., Geuze J., Scheele J. et al. Prevalence and “Red Flags” Regarding Specified Causes of Back Pain in Older Adults Presenting in General Practice. *Phys Ther.* 2016;96(3):305–312. DOI: 10.2522/ptj.20140525.
8. Wong A.Y., Karppinen J., Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis and Spinal Disorders.* 2017;12:14.
9. Kherad M., Rosengren B.E., Hasseri R. et al. Risk factors for low back pain and sciatica in elderly men — the MrOS Sweden study. *Age Ageing.* 2017;46(1):64–71. DOI: 10.1093/ageing/afw152.
10. Paolucci T., Saraceni V.M., Piccinini G. Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions. *J Pain Res.* 2016;9:177–186. DOI: 10.2147/JPR.S83574.
11. Old J.L., Calvert M. Vertebral compression fractures in the elderly. *Am Fam Physician.* 2004;69:111–116.
12. Yoder K., Bartsokas J., Averell K. et al. Risk factors associated with sacral stress fractures: a systematic review. *J Man Manip Ther.* 2015;23(2):84–92.
13. Tamaki Y., Nagamachi A., Inoue K. et al. Incidence and clinical features of sacral insufficiency fracture in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2017;35(9):1314–1316. DOI: 10.1016/j.ajem.
14. Cosman F., de Beur S.J., Le Boff M.S. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
15. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N. et al. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 4):1–42.
16. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(3):235–238. DOI: 10.1007/s00223-018-00512-x.
17. Rizzoli R., Stevenson J.C., Bauer J.M. et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) Maturitas. 2014;79(1):122–132.
18. Vuori I.M. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S551–S586.
19. Otero M., Esain I., Gonzalez-Suarez A.M., Gil S.M. The effectiveness of a basic exercise intervention to improve strength and balance in women with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:505–513.
20. Ahn N., Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(8):2227–2231.
21. Sugiyama T., Oda H. Osteoporosis therapy: bone modeling during growth and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:46.
22. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):367–376. DOI: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28.
23. Watts N.B., Lewiecki E.M., Miller P.D., Baim S. National osteoporosis foundation 2008 clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis and the world health organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11(4):473–477.
24. Council Nr. DRI (Dietary Reference Intakes) for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC, USA: National Academy Press; 1997.
25. Cano A., Chedraui P., Goulis D.G. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018;107:7–12. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.10.004.
26. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А., Марков С.А. Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2001;4:41–46 [Rodionova S.S., Kolondaev A.F., Sokolov V.A., Markov S.A. Experience in the use of osteogenon in traumatology and orthopedics. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics by the name N.N. Priorov.* 2001;4:41–46 (in Russ.).]
27. Ciria-Recasens M., Blanch-Rubió J., Coll-Batet M. et al. Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(12):817–824. DOI: 10.2165/11592930-000000000-00000.
28. Castelo-Branco C., Dávila J., Alvarez L., Balasch J. Comparison of the effects of calcium carbonate and ossein-hydroxyapatite complex on back and knee pain and quality of life in osteopenic perimenopausal women. *Maturitas.* 2015;81(1):76–82. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.265.
29. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Патологические переломы, осложняющие остеопороз». (Электронный ресурс). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-patologicheskie-perelomy-oslozhnjaiushchie-osteoporoz-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения 29.09.2019). [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Pathological fractures complicating osteoporosis”. (Electronic resource). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-patologicheskie-perelomy-oslozhnjaiushchie-osteoporoz-utv-minzdravom-rossii/> (access date 29.09. 2019) (in Russ.).]
30. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А. и др. Результаты использования препарата Остеогенон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата. Остеопороз и остеопатия. 1999;1:43–45 [Rodionova S.S., Kolondaev A.F., Sokolov V.A. et al. The results of the use of the drug Osteogenon in patients with various pathologies of the musculoskeletal system. *Osteoporosis and osteopathy.* 1999;1:43–45 (in Russ.).]
31. Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс в лечении болевых с псевдоартрозами бедра и костей голени, осложненными системным остеопорозом. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2006;2:21–24 [Gulnazarova S.B., Kuznetsova O.A. Ossein-hydroxyapatite complex in the treatment of patients with pseudoarthrosis of the thigh and lower leg bones complicated by systemic osteoporosis. *News traumatology and orthopedics after N.N. Priorov.* 2006;2:21–24 (in Russ.).]
32. Black D.M., Rosen C.J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(3):254–262. DOI: 10.1056/NEJMcpr1513724.
33. Qaseem A., Forciea M.A. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(11):818–839. DOI: 10.7326.
34. Ameis A., Randhawa K., Yu H. et al. The Global Spine Care Initiative: a review of reviews and recommendations for the non-invasive management of acute osteoporotic vertebral compression fracture pain in low- and middle-income communities. *Eur Spine J.* 2017;27(Suppl 6):861–869. DOI: 10.1007/s00586-017-5273-6.
35. Parreira P.C.S., Maher C.G., Megale R.Z. et al. An overview of clinical guidelines for the management of vertebral compression fracture: a systematic review. *Spine J.* 2017 Dec;17(12):1932–1938. DOI: 10.1016.
36. Sithipornvorakul E., Klinsophon T., Sihawong R., Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;34:38–46. DOI: 10.1016.
37. Chilibek P.D., Vatanparast H., Cornish S.M. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity: arthritis, osteoporosis, and low back pain. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(Suppl 1):S49–79. DOI: 10.1139/h11-037.
38. Kim M., Yang Y.H., Son H.J. et al. Effect of medications and epidural steroid injections on fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(26):e16080. DOI: 10.1097/MD.00000000000016080.

Стеноз поясничного канала

К.м.н. А.И. Исайкин, к.м.н. О.А. Черненко, к.м.н. А.И. Розен

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Поясничный стеноз (ПС) — это сужение центрального позвоночного канала (центральный стеноз) или латерального кармана и межпозвоночного отверстия (латеральные стенозы). ПС является одной из самых частых причин поясничных болей в пожилом возрасте. Клиническая картина данного заболевания складывается из местных симптомов в виде локальных поясничных скелетно-мышечных болей и клаудикации — корешковой симптоматики, возникающей при ходьбе. Диагноз ПС наиболее вероятен у пожилых пациентов при возникновении клаудикаций при ходьбе и стоянии, регрессирующих при наклоне вперед или сидении. Выбор лечения определяется клинической картиной, а не изменениями, выявленными при визуализационных исследованиях. Наиболее значимым диагностическим критерием является дистанция ходьбы. Терапевтические стратегии в отношении пациентов с ПС не до конца определены, поскольку недостаточно убедительных доказательств эффективности различных вариантов лечения. Начинают обычно с мультидисциплинарной консервативной терапии, включающей рекомендации по образу жизни, психологические методики, ЛФК, назначение лекарственных препаратов, а также эпидуральное введение глюкокортикоидов и местных анестетиков. При неэффективности консервативной терапии обсуждается возможность нейрохирургического вмешательства, иногда в сочетании с применением фиксирующих систем. Результаты применения различных вариантов нейрохирургического вмешательства неоднозначны.

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала, нестабильность пояснично-крестцового отдела позвоночника, оперативное лечение стеноза с наложением стабилизирующих систем.

Для цитирования: Исайкин А.И., Черненко О.А., Розен А.И. Стеноз поясничного канала. РМЖ. 2019;9:40–43.

ABSTRACT

Lumbar spinal stenosis

A.I. Isaykin, O.A. Chernenko, A.I. Rosen

Sechenov University, Moscow

Lumbar spinal stenosis (LSS) is a narrowing of the central spinal canal (central stenosis) or lateral recess and intervertebral foramen (lateral stenosis). LSS is one of the most common causes of lumbar pain in the elderly. The clinical picture of this disease consists of local lumbar musculoskeletal pain and claudication — radicular symptoms that occur during walking. LSS diagnosis is most likely in elderly patients with claudication during walking and standing, regressed when leaning forward or sitting. The treatment tactics is determined by the clinical picture, rather than changes identified by imaging studies. The most significant diagnostic criterion is the walking distance. Therapeutic strategies for patients with LSS are not fully defined because there is insufficient evidence of different treatment options effectiveness. They usually begin with multidisciplinary conservative therapy, including lifestyle recommendations, psychological techniques, exercise therapy, prescription of drugs (including NSAIDs), as well as epidural administration of glucocorticoids and local anaesthetics. If conservative therapy is ineffective, the possibility of neurosurgical intervention is discussed, sometimes in combination with the use of fixing systems. The application results of different neurosurgical intervention options are ambiguous.

Keywords: lumbar spinal stenosis, lumbosacral instability, stenosis surgical treatment with the imposition of the stabilizing systems.

For citation: Isaykin A.I., Chernenko O.A., Rosen A.I. Lumbar spinal stenosis. RMJ. 2019;9:40–43.

ВВЕДЕНИЕ

Поясничный стеноз (ПС) — сужение центрального позвоночного канала или латеральных отделов позвоночного канала и межпозвоночного отверстия — является одной из наиболее частых причин поясничной боли в пожилом возрасте [1, 2]. Частота развития ПС у лиц пожилого возраста составляет около 10% [3], в то же время точная частота клинически значимого ПС неизвестна.

Выделяют следующие формы ПС: 1) идиопатический — ахондропластический, или врожденный; 2) приобретенный, включающий дегенеративный, возникший вследствие спондилолистеза, посттравматический, комбинированный, ятрогенный или обусловленный другими причинами [4, 5].

Клинические проявления ПС возникают у лиц старше 50 лет при наличии дегенеративных изменений позвоноч-

ника. Роль врожденного сужения позвоночного канала нельзя точно оценить, поэтому большинство авторов рассматривает различные варианты комбинированного ПС как следствие преимущественно дегенеративного процесса [2, 6, 7]. К сужению позвоночного канала приводят дегенеративные изменения межпозвоночных дисков; гипертрофия фасеточных суставов и желтой связки [8]. Частой причиной ПС является спондилолистез, который может быть дегенеративным, посттравматическим или ятрогенным. Редкими причинами ПС являются эпидуральный липоматоз, спондилиты, болезнь Педжета, псевдоподагра.

Выделяют центральный ПС, при котором сужен центральный канал позвоночника, и латеральный ПС — сужение латерального кармана или межпозвоночного отверстия (так называемый фораминальный стеноз). В норме

переднезадний (сагиттальный) размер позвоночного канала на поясничном уровне составляет 15–25 мм, а в поперечнике — 26–30 мм. При сужении переднезаднего размера до 10–15 мм возможно появление клинической симптоматики, но чаще она возникает при сужении менее 10 мм; более надежным критерием ПС является уменьшение площади сечения позвоночного канала менее 100 мм² [9].

Развитие неврологических проявлений ПС обусловлено сдавлением корешковых структур, при этом важное значение имеет ишемия, возникающая в результате компрессии корешковых сосудов, особенно вен. Появление клинической симптоматики при движении и разгибании и уменьшение при сгибании поясничного отдела обусловлены следующим механизмом: повышение эпидурального давления свыше 30–40 мм рт. ст. вызывает пережатие вен и капилляров спинномозговых корешков. На фоне ПС при разгибании и ходьбе возникает дополнительное сужение позвоночного канала, эпидуральное давление возрастает свыше 80 мм рт. ст.; сгибание приводит к уменьшению давления до 15–18 мм рт. ст. и устранению венозного застоя. При этом в корешках развиваются морфологические изменения, в частности отек, утолщение арахноидальной оболочки, дегенерация аксонов и демиелинизация нервных волокон, сужение и снижение количества интрадуральных сосудов [10].

Клинические проявления и диагностика ПС

Для ПС характерны локальные скелетно-мышечные боли и клаудикация — корешковая симптоматика, возникающая при ходьбе. При спондилolistезе часто определяется деформация позвоночника в виде гиперлордоза. Движения в поясничном отделе не ограничены.

Наиболее ярким клиническим проявлением центрального ПС является нейрогенная (клаудогенная) перемежающаяся хромота. Этот термин используется для описания феномена клаудикации: при ходьбе на расстояние менее 500 м возникают боли, онемение и слабость в ногах. Боли обычно двухсторонние, чаще по типу парестезий, появляются в пояснице, распространяясь дистальнее, возможно возникновение сначала в стопах, с распространением вверх. Для уменьшения симптомов клаудогенной хромоты пациенту требуется не только остановиться, но и принять специфическую позу со сгибанием ног и наклоном туловища вперед. Клаудикация может быть спровоцирована длительным стоянием и разгибанием спины. Заболевание имеет тенденцию к очень медленному прогрессированию (в 80% случаев), тазовые расстройства развиваются редко [1, 2].

Для диагностики перемежающейся клаудогенной хромоты применяют «маршевую пробу», с оценкой появления парестезий, нарушений чувствительности, снижения рефлексов, слабости в ногах, нарушения функции тазовых органов, возникающих при ходьбе на небольшие расстояния (до 500 м), и регресс данной симптоматики при наклоне туловища вперед или в положении сидя. Возможно использование экстензионного теста — возникновение неврологических проявлений при форсированном разгибании спины [11].

Латеральные стенозы имеют иную клиническую симптоматику и проявляются преимущественно монорадикулярным синдромом. Типичны корешковые боли, иногда в сочетании с нарушениями чувствительности в зоне соот-

ветствующего корешку дерматома, с парезами в зоне соответствующего миотома и выпадением рефлексов. Для латерального стеноза характерны корешковые боли, возникающие в покое и при движении, что их отличает от болей, обусловленных грыжами межпозвоночных дисков. При ПС боли сохраняются в положении лежа, носят постоянный характер, реже с периодическими обострениями, не усиливаются при кашле и чихании, вертебральный синдром выражен не так ярко. Симптом Ласега для латерального стеноза нехарактерен [6].

Дополнительными методами диагностики ПС являются рентгеновская спондилография, МРТ и/или КТ, КТ-миелография. Рентгенография позволяет выявить спондилolistез. Для выявления нестабильности позвоночника проводят функциональные пробы с максимальным сгибанием и разгибанием. КТ и МРТ позволяют оценивать параметры канала как костных, так и мягкотканых образований и определять их роль в формировании стеноза. Оценивают переднезадний размер канала (в норме — более 11,5 мм), поперечный (в норме — более 16 мм), а также площадь поперечного размера (не менее 145 мм²), толщину желтой связки (в норме — менее 4–5 мм), высоту (переднезадний размер) бокового кармана (более 3 мм). При использовании T2 режима МРТ позволяет получить визуализационное изображение стеноза, схожее с миелографическим.

В 2013 г. было представлено клиническое руководство Североамериканского общества заболеваний позвоночника (North American Spine Society, NASS) по диагностике и научно обоснованному лечению поясничного дегенеративного стеноза. В соответствии с данными рекомендациями, наличие ПС следует подозревать у пожилых пациентов, у которых клаудикации возникают при ходьбе и в положении стоя, регрессируют при сгибании и в положении сидя. Отсутствует общепринятая схема клинического обследования для диагностики ПС. МРТ является лучшим неинвазивным методом оценки размеров позвоночного канала и степени корешковой компрессии, а КТ и КТ-миелография рекомендованы при наличии противопоказаний к МРТ, возможна оценка в условиях осевой нагрузки. Стенозом, согласно этим рекомендациям, считается уменьшение площади менее 110 мм² на одном или нескольких уровнях. В настоящее время нет данных о значимых корреляциях структурных изменений и клинических проявлений. Электронейромиография параспинальных мышц может быть использована в качестве дополнительного метода диагностики [12, 13].

Клаудогенную перемежающуюся хромоту при ПС следует отличать от более опасного для жизни и здоровья пациента состояния — перемежающейся хромоты, обусловленной стенозирующим поражением артерий нижних конечностей. Для диагностики возможно проведение велосипедной пробы: просвет позвоночного канала становится больше в положении сгибания, что приводит к уменьшению внутриканального давления, поэтому при кручении педалей велосипеда в этом положении не возникает клаудикации при клаудогенной хромоте, в отличие от артериального стеноза. Более информативными неинвазивными методами диагностики стеноза магистральных сосудов ног являются УЗИ, МРТ в ангиорежиме. Другими патологическими ситуациями, имитирующими симптоматику клаудогенной хромоты, могут быть глубокая артериовенозная фистула, поражение суставов нижних конечностей, венозная клаудикация или клаудикации при микседеме.

Подходы к лечению ПС

На сегодняшний день терапевтические стратегии в отношении пациентов с ПС не до конца определены, поскольку недостаточно убедительных доказательств эффективности различных вариантов лечения. Тактика лечения основывается на имеющейся клинической симптоматике, а не на данных КТ или МРТ. Дистанция ходьбы больного является наиболее значимым критерием эффективности терапии [14, 15].

Лечение ПС заключается в комплексном и индивидуализированном подходе, в т. ч. в рекомендациях по изменению образа жизни и двигательной активности, назначении лекарственных средств из групп НПВП, антиконвульсантов, вазоактивных препаратов, в частности венотоников, простагландина E1, кальцитонина, эпидурального введения глюкокортикостероидов и местных анестетиков, витаминов группы В.

В современных руководствах по лечению хронических поясничных болей рекомендовано активное использование немедикаментозных методов. При ведении пациентов с подострой и хронической болью в спине важное значение имеют рациональная психотерапия и различные варианты ЛФК [16]. В настоящее время изучается эффективность применения физиотерапевтических методов лечения боли в спине, в т. ч. воздействия инфракрасного излучения и магнитного поля [17–19]. Лечебный обезболивающий пластырь НАНОПЛАСТ форте имеет в составе два компонента: редкоземельные металлы и порошок-продуциатор инфракрасного излучения. Таким образом, НАНОПЛАСТ форте сочетает оба этих эффекта: воздействует постоянным магнитным полем и мягким теплом на пораженную область. В проспективном сравнительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 60 пациентов с острым / обострением хронического болевого синдрома в спине Н.А. Шостак и соавт. (2017) установили, что применение пластыря НАНОПЛАСТ форте оказывало более выраженное анальгетическое действие по сравнению с применением плацебо [20].

В 2013 г. был опубликован Кохрановский систематический обзор, по данным которого использование кальцитонина в терапии пациентов с перемежающейся клаудогенной хромотой было сопоставимо с плацебо-эффектом. Также была выявлена некоторая эффективность в отношении улучшения параметров ходьбы при назначении простагландина E1 (исследования низкого качества), а также габапентина и витамина B₁₂ (данные очень низкого качества). Эффективно эпидуральное введение глюкокортикоидов для уменьшения боли, улучшения функционального статуса и улучшения качества жизни в краткосрочной перспективе по сравнению с домашними упражнениями или физиотерапией. Гимнастика эффективна в краткосрочной перспективе для уменьшения болей в ногах, степени ограничения жизнедеятельности в сравнении с отсутствием лечения [21]. Имеются указания на то, что антиконвульсанты неэффективны при перемежающейся клаудогенной хромоте, однако в обзоре не приведены данные об эффективности этой группы препаратов при наличии нейропатических болей [22].

Согласно Клиническому руководству (NASS) от 2013 г. недостаточно оснований для определения эффективности применения лекарственных средств и методов нефармакологического воздействия для лечения клинических проявлений ПС. В то же время, согласно рекомендациям

экспертов рабочей группы, кратковременный курс активной ЛФК показан пациентам с ПС. Для лечения клаудогенной перемежающейся хромоты эффективно применение эпидуральных блокад со кортикостероидами в краткосрочном периоде (до 6 мес.), причем интерламинарный метод введения имеет более высокий уровень доказательности (В), чем сакральный и трансфораминальный доступы (уровень доказательности С). Данные о долгосрочной эффективности эпидуральных блокад противоречивы. Эффективно использование корсета для уменьшения боли и улучшения двигательной активности, в частности ходьбы, у пациентов с ПС (уровень доказательности В). Консервативная терапия приводит к улучшению состояния на протяжении 2–10 лет у многих больных [13].

Применение различных вариантов эпидуральных блокад в лечении ПС дискуссионно. В систематическом обзоре Manchikanti et al. (2016) при лечении этой категории пациентов продемонстрирована эффективность эпидуральных блокад с лидокаином или в сочетании с глюкокортикостероидами, в то же время эпидуральное введение иных средств, например бупивакаина или физиологического раствора, не показало значимого эффекта [23]. Мета-анализ 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1465 больных с ПС продемонстрировал высокую эффективность применения эпидуральных блокад с местными анестетиками и в комбинации их с глюкокортикостероидами для уменьшения болевого синдрома (более чем на 50%), как и степени жизнедеятельности, определяемой по шкале Освестри, необходимости использования наркотических анальгетиков [24]. В недавнем обзоре показана высокая эффективность эпидуральных блокад (уровень доказательности А) как в краткосрочном облегчении симптомов ПС, так и в долгосрочном прогнозе, при этом подчеркивается, что добавление кортикостероидов существенно не влияет на результаты лечения [25].

В то же время в Британском клиническом руководстве (NICE UK 2016) не рекомендовано применение эпидуральных блокад для лечения клаудогенной хромоты при ПС [26]. Более половины пациентов имеют благоприятный прогноз [27] при назначении консервативной терапии, однако при неэффективности лечения, прогрессировании течения неврологического дефицита предполагается дальнейшее нейрохирургическое воздействие, как правило, ламинэктомия, иногда в сочетании с использованием фиксирующих систем [2, 8, 28]. Вместе с тем данные, полученные при различных вариантах нейрохирургических вмешательств, достаточно противоречивы. Kovacs et al. (2011) указывают, что хирургическое лечение показало больший эффект по сравнению с консервативной терапией с точки зрения снижения выраженности болевого синдрома, степени нарушения повседневной активности, повышения качества жизни, но не оказало значимого влияния на параметры ходьбы [29]. В исследовании Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) при наблюдении за пациентами в течение 4 лет также продемонстрирована большая эффективность хирургических операций ПС и спондилолистезов, нежели консервативного лечения; при этом в 13% случаев наблюдались осложнения или потребовались повторные вмешательства [30]. Более длительный период наблюдения за больными с умеренными и тяжелыми проявлениями ПС, которым были выполнены декомпрессионные операции, показал у них лучший исход, в т. ч. у пациентов старше 75 лет [13].

В нескольких проспективных исследованиях [31–33] убедительно продемонстрировано преимущество нейрохирургического вмешательства у пациентов с ПС перед консервативной терапией. Частота благоприятных исходов после хирургического вмешательства варьировала от 64 до 85% [6].

В то же время в Кохрановском систематическом обзоре [34] показано, что на сегодняшний день нет убедительных данных об эффективности хирургического лечения в отношении болевого синдрома и степени нарушения повседневной активности у пациентов с клинически значимым ПС. Также отсутствуют данные о большей эффективности применения фиксирующих систем, нежели стандартной декомпрессии [35, 36], а при использовании межкостистого фиксатора наблюдается больший процент повторных вмешательств [34]. В другом Кохрановском систематическом обзоре [37] анализ исходов нейрохирургических вмешательств при ПС по сравнению с мультимодальным консервативным подходом не обнаружил убедительных данных о большей эффективности того или иного метода лечения. Вместе с тем показано, что такие осложнения, как гематомы, переломы, дыхательные нарушения, а также инсульты и инфаркты миокарда наблюдались при хирургических операциях в 10–24% случаев и отсутствовали при проведении консервативного лечения. Таким образом, клиницистам важно информировать больных о возможных методах лечения и взвешенно подходить к выбору дальнейшей тактики ведения [37]. По данным метаанализа, ЛФК оказывает аналогичное действие при ПС позвоночника при сравнении с декомпрессионными операциями [38].

Нет убедительных данных для раннего осуществления хирургического вмешательства, поскольку длительность консервативной терапии, проводимой перед операцией, не оказывает влияния на дальнейший исход нейрохирургического лечения [39]. Установка стабилизирующих систем у пациентов со стенозом без явлений нестабильности не рекомендована [40]. У пациентов с ПС и перемежающейся хромотой, возникшими на фоне спондилолистеза, применение стабилизирующих систем является наиболее обоснованным. При этом нет убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать стандартный метод лечения для достижения прочного артродеза. При выборе тактики нейрохирургического ведения рекомендуется индивидуальный и взвешенный подход, учитывающий как особенности пациента, так и опыт врача [13, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПС является значимой причиной болей в пояснице, радикулопатий и клаудикаций, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. В связи со старением населения вопросы диагностики и лечения ПС становятся все более актуальными. На сегодняшний день терапевтические стратегии в отношении пациентов с ПС не до конца определены и систематизированы, поскольку недостаточно убедительных доказательств эффективности различных вариантов лечения. Тактика ведения пациентов с ПС должна основываться на клинической симптоматике, а не на данных визуализирующих исследований. Дистанция ходьбы больного является наиболее значимым критерием эффективности терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности различных методов лечения ПС.

Литература:

1. Парфенов В.А., Исаякин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. [Parfenov V.A., Isaykin A.I. Pain in the lower back: myths and reality. M.: IMA-PRESS; 2016 (in Russ.).]
2. Issack P.S., Cunningham M.E., Pumberger M. Degenerative lumbar spinal stenosis: evaluation and management. J Am Acad Orthop Surg. 2012 Aug;20 (8):527–535. DOI: 10.5435/JAAOS-20-08-527.
3. Ishimoto Y., Yoshimura N., Muraki S. Osteoarthritis Cartilage. Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. 2012 Oct;20 (10):1103–1108.
4. Stephen J. Textbook of spinal Disorders. Philadelphia; 1995.
5. Battié M.C., Ortega-Alonso A., Niemelainen R. et al. Lumbar spinal stenosis is a highly genetic condition partly mediated by disc degeneration. Arthritis Rheumatol. 2014;66(12):3505–3510. DOI: 10.1002/art.38823.
6. Смирнов А.Ю. Клиника, диагностика и хирургическое лечение поясничного стеноза. Нейрохирургия. 1999;2:59–64. [Smirnov A. Yu. Clinic, diagnosis and surgical treatment of lumbar stenosis. Neurosurgery. 1999;2:59–64 (in Russ.).]
7. Смирнов А.Ю., Евзиков Г.Ю. Хирургическое лечение поясничного стеноза. Нейрохирургия. 1998;1:34–38. [Smirnov A. Yu., Evzikov G. Yu. Surgical treatment of lumbar stenosis. Neurosurgery. 1998;1:34–38 (in Russ.).]
8. Covaro A., Vilà-Canet G., de Frutos A.G. Management of degenerative lumbar spinal stenosis: an evidence-based review. EFORT Open Rev. 2017;1(7):267–274. DOI: 10.1302/2058-5241.1.000030.
9. Steurer J., Roner S., Gnannt R., Hodler J. LumbSten Research Collaboration. Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: a systematic literature review. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12:175. DOI: 10.1186/1471-2474-12-175.
10. Kobayashi S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of intermittent claudication in patients with lumbar canal stenosis. World J Orthop. 2014;5(2):134–145.
11. Takahashi N., Kikuchi S., Yabuki S. et al. Diagnostic value of the lumbar extension-loading test in patients with lumbar spinal stenosis: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:259. DOI: 10.1186/1471-2474-15-259.
12. Tomkins-Lane C., Melloh M., Lurie J. et al. ISSLS prize winner: consensus on the clinical diagnosis of lumbar spinal stenosis: results of an international Delphi study. Spine (Phila Pa 1976). 2016;41(15):1239–1246.
13. Kreiner D.S., Shaffer W.O., Baisden J.L. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). Spine J. 2013;13(7):734–743. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.11.059.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Лечебный обезболивающий противовоспалительный пластырь

НАНОПЛАСТ ФОРТЕ®

www.nanoplast-forte.ru

Уникальный метод лечения боли при заболеваниях
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА



№1*
в России

Боли в позвоночнике

- остеохондроз;
- радикулит;
- люмбаго;
- ишиас и т.д.

Боли в суставах

- артрозы;
- артриты;
- остеоартроз.

Боли в мышцах

- миозит;
- растяжения;
- ушибы;
- спортивные травмы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

NanoTech Pharma

*Согласно данным ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group) за период 2013–2018 года в натуральном выражении по объему аптечных продаж среди брендированных наружных обезболивающих средств в формах лечебных пластырей.

Коморбидный пациент с хроническим болевым синдромом

Профессор Е.В. Екушева

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Хронический болевой синдром отмечается более чем у 20% населения во всем мире. Наибольшее распространение имеют хронические боли в спине, суставах, головная боль и невропатическая боль. В настоящее время наиболее эффективным считается комплексный мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с хронической болью, включающий фармакологическую терапию препаратами с доказанной эффективностью и различные методы немедикаментозного воздействия.

Остаются актуальными вопросы не только уменьшения интенсивности хронического болевого синдрома, но и улучшения функциональной активности и качества жизни у пациентов с хронической невропатической болью и сопутствующей коморбидной патологией. При лечении данной категории пациентов далеко не всегда достигается адекватный и продолжительный результат, что обуславливает необходимость поиска более эффективных и безопасных средств для терапии болевого синдрома.

Применение физиологически активных пиримидиновых нуклеотидов, воздействующих на периферические нервы и способствующих их физиологической регенерации в условиях патологии, наряду с нейротропными компонентами (холин и витамины группы В) является одним из перспективных направлений. Доказанная клиническая эффективность и безопасность сочетанного использования биологически активных адъювантов позволяют успешно применять на практике Нейроспан Форте (содержит утроенное количество уридинмонофосфата (по сравнению с составом Нейроспан), а также холин и нейротропные витамины) в комплексной терапии пациентов с хроническим болевым синдромом и сопутствующей коморбидной патологией.

Ключевые слова: болевой синдром, хроническая боль, невропатическая боль, пиримидиновые нуклеотиды, уридинмонофосфат, уридин, витамины группы В, Нейроспан Форте.

Для цитирования: Екушева Е.В. Коморбидный пациент с хроническим болевым синдромом. РМЖ. 2019;9:44–48.

ABSTRACT

Comorbid patient with chronic pain syndrome

E.V. Ekusheva

Federal Clinical Research Centre of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow

Chronic pain syndrome is observed in more than 20% of the world population. The most common are chronic back pain, joint pain, headache and neuropathic pain. Currently, the most effective is considered to be a comprehensive multidisciplinary approach to the patients' treatment with chronic pain, including pharmacological therapy with drugs of proven efficacy and various non-drug exposure methods. The issues of not only reducing the chronic pain syndrome intensity but also improving the functional activity and life quality, including patients with chronic neuropathic pain and concomitant comorbidity, remain relevant. In the treatment of this patient category, an adequate and long-lasting result is not always achieved, which necessitates the search for more effective and safe means for the pain syndrome treatment. The use of physiologically active pyrimidine nucleotides acting on peripheral nerves and promoting their physiological regeneration in pathological conditions, along with neutropic components (choline and vitamins from group B), is one of the promising areas. The proven clinical efficacy and safety of the combined biologically active adjuvants in-take make it possible to successfully apply Neurospan and Neurospan Forte (the complex is characterized by a triple content of uridine monophosphate, the presence of choline and neutrotropic vitamins in the composition) in the complex therapy of patients with chronic pain syndrome and concomitant comorbidity.

Keywords: pain syndrome, chronic pain, neuropathic pain, pyrimidine nucleotides, uridine monophosphate, uridine, B vitamins, Neurospan Forte.

For citation: Ekusheva E.V. Comorbid patient with chronic pain syndrome. RMJ. 2019;9:44–48.

ВВЕДЕНИЕ

Любой клиницист в практической деятельности сталкивается с наличием у пациента двух и более патологических процессов или заболеваний, что называется коморбидностью. Этому способствуют увеличение количества лиц пожилого и старческого возраста, инволютивные особенности клинической картины и развития известных болезней, одновременное возникновение и влияние разнообразных патологических изменений на течение заболеваний, что в итоге определяет дальнейшую тактику современного врача при ведении коморбидного пациента. Непростая клиническая

задача заключается не только в своевременном выявлении заболевания и постановке правильного диагноза, но и в выборе наиболее безопасного и эффективного препарата, что обусловлено возможным риском развития побочных явлений или обострения существующих коморбидных состояний, особенно при имеющейся у больного церебро- или кардиоваскулярной патологии. Коморбидные заболевания встречаются у подавляющего большинства пациентов с хроническим болевым синдромом, составляющих значительную часть больных на приеме врачей различных специальностей, что закономерно приводит к полипрагмазии

Таблица 1. Распространенность хронических болевых синдромов при некоторых заболеваниях (согласно оценке экспертов ВОЗ [2])

Заболевания	Представленность хронического болевого синдрома, %
Онкологические заболевания	35–96
Мультирезистентный туберкулез	90
Ревматоидный артрит	89
Болезнь Паркинсона	82
ВИЧ/СПИД	63–80
Сердечно-сосудистые заболевания	41–77
Хронические обструктивные болезни легких	34–77
Цирроз печени	67
Сахарный диабет	64
Почечная недостаточность	47–50
Болезнь Альцгеймера и другие деменции	47
Рассеянный склероз	43

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.

и возникновению дальнейших нежелательных эффектов. Минимизация фармакологической нагрузки — одна из важных стратегий ведения этой категории пациентов, особенно при частых обострениях коморбидной патологии.

Хронический болевой синдром является одной из основных медико-социальных проблем современного общества в связи с выраженной нетрудоспособностью, дезадаптацией и существенным снижением качества жизни от 15 до 40% людей в экономически развитых странах [1], причем наблюдается дальнейший неуклонный рост его представленности при разнообразных заболеваниях (табл. 1).

Наибольшее распространение имеют хронические боли в спине, суставах, головная боль и невропатическая боль (НБ) [3], рассматриваемые в последней версии Международной классификации болезней 11-го пересмотра [4]:

1. Хроническая первичная боль
2. Хроническая онкологическая боль
3. Хроническая послеоперационная и посттравматическая боль
4. Хроническая НБ
5. Хроническая головная и орофациальная боль
6. Хроническая висцеральная боль
7. Хроническая скелетно-мышечная боль.

Следует отметить, что неврологическая патология является одной из ведущих причин возникновения и хронизации болевого синдрома.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Одним из распространенных вариантов хронического болевого синдрома является НБ, возникающая вследствие поражения или заболевания центральной или периферической соматосенсорной нервной системы [5]. Частота встречаемости НБ в популяции составляет от 7 до 10% [6], к развитию НБ может привести поражение нервной системы на любом уровне (табл. 2).

В отличие от ноцицептивной боли НБ имеет иной характер сенсорных проявлений, большую интенсивность и длительность, хроническое и чаще рецидивирующее течение, наличие коморбидных патологических состояний, что в итоге формирует сложную для диагностики разноплановую картину болевого синдрома. Даже при наличии клинических признаков поражения соматосенсорной системы болевой синдром не всегда может соответствовать критериям НБ при ее оценке по соответствующим шкалам, в частности по Лидской шкале оценки невропатических симптомов LANSS (англ. LANSS — Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), диагностическому опроснику НБ DN4 (фран. Douleur Neuropathique en 4 questions), шкале оценки качества боли PQAS (англ. Pain Quality Assessment Scale) или опроснику для обнаружения боли (англ. Pain DETECT). При клинически подтвержденной сенсорной диабетической полиневропатии НБ отмечается только у 18–35% пациентов, при этом у 8% больных с сахарным диабетом при наличии болевого синдрома невропатической природы отсутствуют признаки сенсорной невропатии [8, 9]. Инструментальные методы обследования пациентов с НБ, включающие электронейромиографию, соматосенсорные и лазерные вызванные потенциалы, магнитно-резонансную томографию и биопсию нервов и кожи, позволяют оценить уровень и выраженность поражения нервной системы. Вместе с тем неверно их расценивать как основные методы диагностики и оценки НБ.

НБ у пациента всегда представляет для врачей сложную задачу, поскольку хуже поддается терапии, отсутствует эффект от применения анальгетиков, наблюдается низкий уровень комплаентности этой категории больных, поэтому лишь немногим из них удается полностью купировать НБ. У большинства пациентов не один год отмечаются разнообразные

Таблица 2. Варианты невропатических болевых синдромов в зависимости от этиологии (с измен. [7])

Этиология	Поражения периферической нервной системы	Поражения спинного мозга	Поражения головного мозга
Наследственные заболевания	Нейропатия при болезни Фабри, порфирии, амилоидозе	Сирингомиелия	Сирингобулбия
Метаболические и эндокринные заболевания	Болевая форма диабетической полинейропатии	Фуникулярный миелоз	—
Травма	Травматическая нейропатия	Травма спинного мозга	Рассеянный склероз
Нарушение кровообращения	Ишемическая нейропатия	Спинальный инсульт	Церебральный инсульт
Паранеопластический синдром	Нейропатия вследствие компрессии или инфильтрации нерва опухолью	Компрессия спинного мозга опухолью	Компрессия головного мозга опухолью
Демиелинизирующие заболевания	Синдром Гийена – Барре	Рассеянный склероз	Рассеянный склероз
Инфекционные заболевания	ВИЧ-обусловленная нейропатия, нейропатия при боррелиозе	Инфекционный миелит	Энцефалит
Токсический фактор	Нейропатия вследствие химиотерапии или воздействия тяжелых металлов	—	—

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Таблица 3. Основные фармакологические средства для лечения невропатической боли [7, 8]

Лекарственное средство	Режим титрования и суточная доза	Время достижения терапевтического эффекта	Побочные эффекты
Первая линия терапии			
<i>Антиконвульсанты</i>			
Габапентин	С 100–300 мг 1–3 р./сут до достижения суточной дозы 1200–3600 мг	5–10 нед. (2 нед. – в максимальной дозе)	Сонливость, головокружение, увеличение веса, отечность, нечеткость зрения
Прегабалин	С 25–50 мг 3 р./сут или 75 мг 2 р./сут до достижения суточной дозы 300–600 мг	4 нед.	
<i>Антидепрессанты</i>			
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина</i>			
Дулоксетин	С 30 мг однократно вечером до достижения суточной дозы 120 мг, разделенной на 2 приема	4 нед.	Тошнота, снижение аппетита, запор, увеличение потоотделения, сонливость, сухость во рту, повышение АД, появление тревожности
Венлафаксин	<i>Форма с немедленным высвобождением действующего вещества:</i> с 75 мг/сут, разделенных на 2 или 3 приема, до достижения суточной дозы 225 мг <i>Форма с замедленным высвобождением действующего вещества:</i> с 37,5 или 75 мг однократно до достижения суточной дозы 225 мг	4–6 нед.	
<i>Трициклические антидепрессанты</i>			
Амитриптилин, нортриптилин, имипрамин	С 10–25 мг однократно перед сном до достижения суточной дозы 150 мг, разделенной на 2–3 приема	6–8 нед. (2 нед. – в максимальной дозе)	Сонливость, антихолинергические эффекты (сухость во рту, нечеткость зрения, затруднение мочеиспускания), нарушение сердечной проводимости
Вторая линия терапии			
Пластырь с лидокаином	1–3 пластыря на область боли на 12 ч 1 р./сут	3 нед.	Местно покраснение или сыпь
Пластырь 8% с капсаицином	1–4 пластыря на область боли на 30–60 мин 1 р. / 3 мес.		
Трамадол	200–400 мг/сут, разделенных на 2 (форма с замедленным высвобождением) или 3 приема в день		
Третья линия терапии			
Ботулинический токсин типа А	50–200 единиц подкожно в области боли 1 р. / 3 мес.		Развитие зависимости
Сильные опиоиды	Индивидуальная титрация		

Примечание. АД – артериальное давление.

проявления НБ, прежде чем они получают адекватную терапию. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев болевой синдром сопровождается многочисленными коморбидными состояниями и заболеваниями, утяжеляющими и без того мучительное существование пациентов с НБ [8].

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

В настоящее время наиболее эффективным для ведения больных с НБ считается комплексный и мультидисциплинарный подход, включающий фармакологическую терапию препаратами с доказанной эффективностью, немедикаментозные методы лечения и терапию коморбидных расстройств, в частности тревожных, депрессивных проявлений и нарушения сна. При недостаточной эффективности указанных подходов используют малоинвазивные и хирургические методы лечения.

Рациональная фармакологическая терапия у пациентов с НБ должна проводиться непрерывно и длительно, с учетом нозологии, коморбидности и выбора наиболее безопасного средства. Лечение должно начинаться с минимальных доз препарата с плавной титрацией до терапевтически эффективных, необходимо проводить анализ переносимости и мониторинг побочных эффектов или нежелательных явлений (табл. 3). Нередко адекватные дозы препаратов

первой линии плохо переносятся пациентами или негативно взаимодействуют с другими принимаемыми средствами, в связи с чем приходится снижать эффективную в терапевтическом плане дозировку препарата для уменьшения возникших побочных эффектов (табл. 3).

Остаются актуальными вопросы не только существенного уменьшения выраженности и интенсивности болевого синдрома, но и улучшения функциональной активности и качества жизни этой категории пациентов. Особенно это справедливо в отношении больных с хронической НБ и сопутствующей коморбидной патологией, при лечении которых далеко не всегда достигается адекватный и продолжительный результат, а выбор лекарственных средств первой линии терапии часто существенно ограничен возникновением побочных или нежелательных явлений (табл. 4). Все это обуславливает непрекращающийся поиск новых, более активных и безопасных средств для терапии болевого синдрома различного происхождения.

РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

К числу активно используемых лекарственных средств, обладающих собственной анальгетической активностью и влияющих на патофизиологические механизмы развития болевого синдрома различного генеза, относятся ней-

Таблица 4. Особенности применения наиболее эффективных фармакологических средств для лечения невропатической боли [7, 8]

Лекарственное средство	Меры предосторожности	Противопоказания	Комментарии и рекомендации
Антиконвульсанты			
Габапентин	Прием антацидов может уменьшить биодоступность	Повышенная чувствительность	Необходимо уменьшить дозу при почечной недостаточности и контролировать массу тела, особенно у пациентов с СД
Прегабалин		Повышенная чувствительность	
Антидепрессанты			
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина</i>			
Дулоксетин	Применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе манию, судороги или кровотечения; принимающих антикоагулянты, трамадол или СИОЗС	Одновременный прием ингибиторов MAO, неконтролируемая АГ	Необходимо контролировать АД у пациентов с АГ или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в 1-й мес. терапии. У курильщиков наловину снижена концентрация дулоксетина в плазме
Венлафаксин	Применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией, принимающих трамадол или СИОЗС	Прием ингибиторов MAO	Необходимо контролировать АД
<i>Трициклические антидепрессанты</i>			
Амитриптилин, нортриптилин, имипрамин	Применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе судороги, гиперплазию предстательной железы, задержку мочеиспускания, хронические запоры, закрытоугольную глаукому или повышенное внутриглазное давление; с суицидальными мыслями; принимающих трамадол, СИОЗС или СИОЗСН	Восстановительный период после инфаркта миокарда, нарушение ритма сердца, особенно нарушение сердечной проводимости, одновременный прием ингибиторов MAO, порфирия	Пациентам старше 40 лет рекомендуется проводить ЭКГ-скрининг; при увеличении дозы препарата – контроль ЧСС и АД (измерение обоих показателей в положении лежа и стоя); у пациентов, принимающих препараты в дозе более 150 мг/сут, необходим контроль ЭКГ и показателей крови. Необходимо следить за показателями массы тела, особенно у пациентов с СД

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, MAO – моноаминоксидаза, ЭКГ – электрокардиография, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия.

ротропные витамины группы В. Показано, что уменьшение выраженности ноцицептивной и невропатической боли при использовании витаминов группы В обусловлено торможением ноцицептивных нейронов в ядрах таламуса и задних рогах спинного мозга посредством активации серотонин- и норадренергических антиноцицептивных систем [10, 11]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано уменьшение интенсивности болевого синдрома и восстановление чувствительности у пациентов с диабетической полинейропатией после применения комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ [12]. Витамины группы В как вместе, так и по отдельности играют важную роль в функционировании клетки, выступая в качестве коферментов в широком спектре катаболических, анаболических, ферментативных и окислительно-восстановительных реакций [13].

Тиамин (витамин В₁), модифицируя активность ионных каналов, снижает возбудимость нейрональных волокон и способствует торможению проведения болевой импульсации на уровне таламуса и дорзальных рогов спинного мозга. Кроме того, витамин В₁ принимает участие в обмене глюкозы, синтезе жирных кислот, стероидов, нуклеиновых кислот, влияя на функцию и метаболизм в нейронах и клетках нейроглии [14]. Пиридоксин (витамин В₆) непосредственно участвует в процессах образования ключевых нейромедиаторов: серотонина, норадреналина, γ -аминомасляной кислоты и дофамина. Активная форма витамина В₆ играет существенную роль в метаболизме головного мозга как кофактор в многочисленных ферментативных реакциях, в т. ч. ингибирующих продукцию биомаркеров воспаления [15, 16]. Цианокобаламин (витамин В₁₂) задействован в метаболизме нуклеиновых кислот и жиров, способствуя структурно-функциональной регенерации клеток; в синтезе ацетилхолина и процессах миелинизации оболочки нервных волокон, влияя таким образом на функцию проведения.

Сочетанное применение витаминов В₆ и В₁₂ на протяжении 6 мес. у здоровых добровольцев в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии показало достоверное снижение биомаркеров окислительного стресса и воспаления [17]. Результаты проведенного исследования продемонстрировали активное участие витаминов группы В в процессах миелинизации, синтеза энергии и клеточного метаболизма, что подчеркивает важность данных биологических субстанций для функциональной активности нейрональных структур головного мозга как в норме, так и при различных патологических состояниях. В частности, показано потенцирование анальгетического эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов при применении их вместе с витаминами группы В [18].

Непрерывный поиск и разработка новых средств, методов и технологий для повышения эффективности лечения пациентов с хронической болью в последние годы привели к появлению новых возможностей терапии боли, учитывающих и патогенетические механизмы ее возникновения. К таким возможностям относится применение нейротрофинов, ингибиторов фактора роста нервов и нуклеотидов.

Нуклеотиды и нуклеозиды представляют собой низкомолекулярные структурные элементы, являющиеся важными составляющими нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Они активно участвуют в процессах метаболизма, выполняют функцию внутриклеточных сигнальных белков, поддерживая нормальную жизнедеятельность клеток и организма в целом, регулируя процессы функциональной деятельности нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем.

В большинстве клеток здорового организма человека происходит образование нуклеотидов, необходимых для осуществления различных процессов метаболизма. В значительно меньшей степени этот процесс происходит в нерв-

ных клетках, не имеющих энергетических ресурсов для их синтеза, полиморфноядерных лейкоцитах и эритроцитах, а также во время процессов регенерации, деструкции или воспаления при поражении нервной ткани, что приводит к неизбежному дефициту нуклеотидов [19]. Основной путь обеспечения нервных клеток этим субстратом — поступление извне, с пищей и дальнейшая транспортировка нуклеотидов через кровеносное русло к нейронам [20].

Пиримидиновый нуклеотид уридин находится во всех тканях животных и растений и имеет важное значение для осуществления биохимических реакций, в частности синтеза коферментов, нуклеиновых кислот, уридинтрифосфата — одного из цепочки предшественников фосфолипидов головного мозга, уровень которых повышается при пероральном приеме уридина [20]. Согласно полученным экспериментальным данным [21] прием нуклеотидов способствует увеличению площади миелиновой оболочки и росту аксонов [22]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с диабетической полиневропатией, принимающих уридин, было показано существенное увеличение скорости проведения по нервным волокнам по сравнению с первоначальными данными [23]. Уридин может выступать в роли нейротрансмиттера, воздействуя на соответствующие рецепторы [24], проникать через гематоэнцефалический барьер с помощью определенных переносчиков [25] и влиять на процессы нейрогенеза, нейрональной пластичности, способствуя реорганизации цитоскелета клетки [19, 26]. Уридин выполняет также роль эндогенного сигнала к последующей регенерации периферического нерва в случае его повреждения [27]. В последние годы накапливается все больше данных, позволяющих рассматривать уридин в качестве нейроактивной молекулы, оказывающей положительное влияние на процессы, регулирующие сон, функцию памяти, внимания, терморегуляцию и, возможно, оказывающие нейропротективное действие на нейрональные структуры головного мозга [26].

Показано [28–30], что эффекты рассматриваемого пиримидинового нуклеотида можно значимо усилить при добавлении витаминов группы В и фолиевой кислоты, что было учтено при разработке состава биологически активного комплекса Нейроспан Форте (ООО «Квадрат-С», Россия). Нейроспан Форте характеризуется утроенным содержанием уридинмонофосфата (по сравнению с Нейроспаном), наличием холина и нейтротропных витаминов в составе. Применение уридина вместе с витаминами группы В и фолиевой кислотой в дополнение к стандартной терапии у пациентов с болевыми формами полинейропатии различного генеза привело к снижению у них не только выраженности НБ, согласно опроснику для обнаружения боли Pain DETECT, но и числа вовлеченных областей и количества используемых обезболивающих средств [30]. В другом двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов с компрессионными невропатиями, обусловленными ортопедической патологией или травмой, и наличием интенсивного болевого синдрома была показана статистически значимая эффективность сочетанного применения нуклеотидов и витамина В₁₂ в течение 1 мес. по сравнению с применением витамина В₁₂ [29]. Добавление нуклеотидов к стандартной терапии у больных после хирургической операции на поясничном отделе позвоночника в связи с межпозвоночной грыжей также существенно снижало выраженность боли у этих пациентов [31].

Ретроспективный анализ данных пациентов с повреждением периферических нервов в результате травмы или воздействия токсического фактора показал у большинства (89%) из них значимый эффект при добавлении уридина к комплексной терапии болевого синдрома. В 53,3% случаев интенсивность боли уменьшилась быстро, у половины участников исследования наблюдали существенное снижение потребности в приеме обезболивающих [32].

Исследования последних лет [33–37] демонстрируют у пациентов с хроническим болевым синдромом наличие дезадаптивных нейропластических перестроек в церебральных отделах, нейрональные структуры которых имеют непосредственное отношение к процессам возникновения и поддержания боли, причем длительность болевого синдрома прямо коррелирует с выраженностью структурных изменений вещества головного мозга [33]. Это орбито-фронтальная кора, поясная извилина, таламус, гиппокамп, дорсолатеральная префронтальная кора, базальные ганглии, инсулярные отделы и дорсальная часть ствола мозга. Следует заметить, что большинство из этих церебральных структур участвуют в осуществлении познавательных процессов, и существует обратная связь между выраженностью боли и когнитивными функциями [35, 36]. Вместе с тем данные функциональные патологические изменения, свидетельствующие о процессах дезадаптивной пластичности и лежащие в основе формирования когнитивных нарушений и болевого синдрома, обычно обратимы после вовремя начатого и адекватно проводимого лечения, что подразумевает достаточное по продолжительности и патогенетически обоснованное применение препаратов в соответствующих дозах.

Показано, что медиатор ацетилхолин не только играет существенную роль в реализации когнитивных функций, но и обладает антиноцицептивными влияниями на нейрональные системы спинального и супраспинального уровней (области передней поясной извилины, префронтальной коры, миндалевидного тела и инсулярных отделов) [38]. В этой связи добавление холина в состав биологически активного комплекса Нейроспан Форте (ООО «Квадрат-С», Россия) представляется патогенетически оправданным и необходимым в терапии пациентов с хроническим болевым синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение коморбидного пациента с хроническим болевым синдромом требует от врача внимательного отношения ко всем имеющимся «составляющим», а также применения комплексного мультимодального подхода, включающего фармакотерапию с учетом имеющейся сопутствующей патологии, поведенческие рекомендации и нелекарственные методы лечения. Использование безопасной и хорошо переносимой адъювантной терапии, в частности биологически активного комплекса Нейроспан Форте, позволяет эффективно потенцировать противоболевое действие основных препаратов, при этом возможность их применения значительно шире, чем при патологии периферической нервной системы. Представляется перспективным в дальнейшем курсовое использование средств, содержащих уридин и холин, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и хроническими болевыми синдромами на протяжении длительного времени.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ЖИЗНЬ >>>> С КОМФОРТОМ

✓ Утроенное содержание нуклеотида уридинмонофосфата (150 мг)*

✓ Холин

✓ Нейротропные витамины

Рекомендации по применению:
взрослым по 1 таблетке 1 раз в день**



Нейроспан

КОМПЛЕКС >>>>
ФОРТЕ

КОМПОНЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ,
СПОСОБСТВУЮТ:

- Восстановлению поврежденных нервных волокон
- Уменьшению неприятных и болевых ощущений в теле
- Ускоренному восстановлению и нормализации работы центральной нервной системы

neurospan.ru

КВАДРАТ-С

Тел.: 8 (495) 230-01-17

* по сравнению с «Нейроспан комплекс для нервных волокон»
** Во время еды, запивая достаточным количеством воды, продолжительность приема: 2–3 недели.
При необходимости прием можно повторить через месяц.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.
Свидетельство о государственной регистрации
RU.77.99.11.003.E.005760.12.18 от 21.12.2018 ТУ 10.89.19-043-66999749-2018
Реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение

К.М.Н. В.Б. Войтенков^{1,2}, Д.М.Н. Е.В. Екушева²

¹ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург

²ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературных данных нами приводятся сведения о семиотике, диагностических подходах и особенностях лечения болевого синдрома у взрослых и детей при болезни Фабри. Болевой синдром является одним из частых и наиболее ранних проявлений этого заболевания. Превалирует в болевом синдроме при болезни Фабри невропатическая боль. В дебюте заболевания наиболее часто предъявляются жалобы на симметричные боли в кончиках пальцев кистей, стоп и подошвах, возможна и другая локализация боли. Показано, что развитие болевого синдрома значительно ухудшает качество жизни и дезадаптирует пациентов с болезнью Фабри. Принципиально важным и основным аспектом терапии этого заболевания является возможно более раннее применение препарата агалсидаза бета, что позволяет существенно повлиять на дальнейшее прогрессирование болезни, выраженность болевого синдрома и предотвратить развитие фатальных цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности. Все перечисленные осложнения также оказывают непосредственное влияние на продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри. Кроме того, при болевом синдроме при болезни Фабри применяется широкий спектр симптоматических средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов и терапевтических агентов других фармакологических групп, что также рассматривается в обзоре.

Ключевые слова: болезнь Фабри, болевой синдром, невропатическая боль, агалсидаза бета.

Для цитирования: Войтенков В.Б., Екушева Е.В. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение. РМЖ. 2019;9:50–54.

ABSTRACT

Pain syndrome in Fabry disease: semiotics, diagnostics and treatment

V.B. Voitenkov^{1,2}, E.V. Ekusheva²

¹Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg

²Federal Scientific Research Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

This literature data review deals with the information about semiotics, diagnostics approaches and treatment features of painful conditions in adults and children with Fabry disease. A painful syndrome is one of the most frequent and early manifestations of such disease, in which the neuropathic pain prevails. In the disease onset, there are common complaints about symmetrical pain in the fingertips, toes, soles, and other pain localizations. It has been shown that pain syndrome development significantly decreases the life quality of patients with Fabry disease. The fundamentally important and main treatment aspect of this disease is perhaps the earlier use of the agalsidasebeta drug-enzyme, which can significantly affect the further disease progression, the severity of pain and prevent the fatal cerebrovascular complications or renal failure development. All of these complications also have a direct effect on the life expectancy of patients with Fabry disease. Besides, the article also discusses a wide range of symptomatic agents, in particular, non-steroidal anti-inflammatory drugs and therapeutic agents of other pharmacological groups, which are also used in pain syndrome in Fabry disease.

Keywords: Fabry disease, pain syndrome, neuropathic pain, agalsidasebeta, accumulation disease, gangliosidosis, Fabrazyme, replacement therapy.

For citation: Voitenkov V.B., Ekusheva E.V. Pain syndrome in Fabry disease: semiotics, diagnostics and treatment. RMJ. 2019;9:50–54.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри, или Андерсена — Фабри, является прогрессирующим, жизнеугрожающим X-сцепленным наследственным мультисистемным заболеванием, которое относится к группе лизосомальных болезней накопления (сфинголипидозов) и обусловлено значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А. Это приводит к прогрессирующему накоплению глоботриаозилцерамида и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов. Патологический процесс может отличаться по степени выраженности,

в частности, накопление гликолипидов у некоторых пациентов может быть значительно выражено уже в младенческом возрасте и даже внутриутробно, что способствует ранним фатальным осложнениям со стороны почек и сердечно-сосудистой системы [1]. Болезнь впервые описана в 1898 г. английским дерматологом Уильямом Андерсоном и немецким дерматологом Джоном Фабри [2].

Болезнь Фабри характеризуется широким спектром полиморфных клинических синдромов. Как правило, первые симптомы заболевания отмечаются в детском или подростковом возрасте [3], возможен и более поздний дебют,

как и моносимптомный вариант болезни у женщин [4, 5]. Невропатическая боль является одним из самых частых и ранних проявлений заболевания и наблюдается в дебюте у 60–70% пациентов мужского пола и у 40–60% — женского пола [4, 6–9].

СЕМИОТИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Дети и подростки, страдающие болезнью Фабри, наиболее часто предъявляют жалобы на симметричные боли в кончиках пальцев кистей, ладонях, стопах и подошвах [10]. Боли могут сопровождаться дизестезией (рис. 1). Возможно возникновение болевого синдрома иной локализации: в области крупных и мелких суставов, в конечностях, в области живота, что сопровождается спазмами и разнообразными желудочно-кишечными проявлениями [4, 11]. Нередко болевой синдром у детей сопровождается астеническим синдромом, гипогидрозом и появлением ангиокератом. В старшем возрасте может наблюдаться поражение сердечно-сосудистой системы, почек, транзиторные ишемические атаки и даже инсульт, возникающий в молодом возрасте у 6,9% мужчин и у 4,3% женщин, страдающих болезнью Фабри [2]. У мальчиков клиническая манифестация болезни Фабри, как правило, возникает на несколько лет раньше [6, 10, 12].

Типичными проявлениями болезни Фабри являются повторяющиеся приступы жгучей, мучительной и пульсирующей боли («болевые кризы»), распространяющиеся с дистальных отделов конечностей в проксимальном направлении [9, 11]. Выраженность ежедневной боли во всем теле может быть столь существенна, что приводит к полной беспомощности больных. Наиболее частыми провоцирующими факторами для возникновения болевого синдрома являются физические нагрузки, повышение температуры тела и окружающей среды [6, 9, 12]. У некоторых пациентов боль в конечностях умеренной или средней интенсивности возникает спонтанно и носит постоянный характер [4, 9]. Возможны разнообразные чувствительные феномены, в частности аллодиния и гиперальгезия.

У некоторых пациентов с болезнью Фабри в период полового созревания болевой синдром может быть менее выраженным или не беспокоить [9], что связано с постепенным разрушением нервных волокон, вместе с тем возможны усиление и более мучительный характер боли. В 25% случаев описано возникновение туннельных синдромов, чаще синдрома карпального канала [13, 14]. Характерными

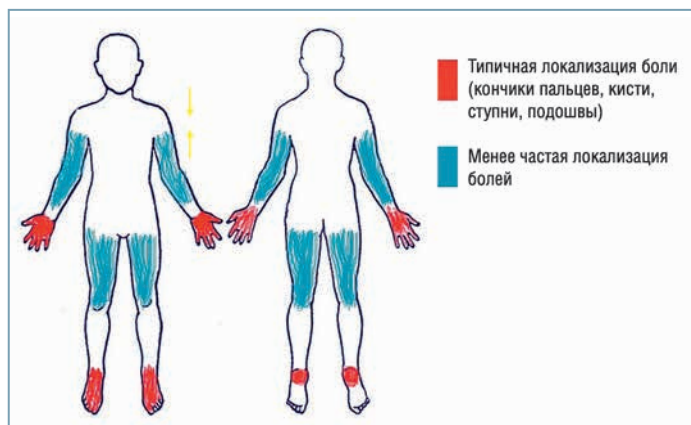


Рис. 1. Локализация болевого синдрома у пациентов с болезнью Фабри

коморбидными состояниями и заболеваниями при болезни Фабри являются депрессивные и тревожные расстройства, значительно ухудшающие как переносимость боли, так и дезадаптацию пациентов [15–18].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Механизм развития невропатической боли при болезни Фабри, преимущественно связанной с поражением тонких сенсорных волокон периферических нервов, остается не до конца изученным. В качестве возможных патогенетических механизмов обсуждаются накопление глоботриазилцерамида в нейронах дорзальных ганглиев и в аксонах нервов, развитие невропатии волокон в результате снижения плотности тонких А σ -волокон, обеспечивающих проведение сигналов при возникновении ощущения покалывания и холода, и немиелинизированных С-волокон, реализующих ощущение боли и тепла [19–21], периферическую сенситизацию в результате дисфункции кальциевых ионных каналов [22], центральную сенситизацию [23], а также кальцификацию в области таламуса в основе возникновения центральной невропатической боли при болезни Фабри [2].

ДИАГНОСТИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Неспецифичность проявлений болевого синдрома при болезни Фабри нередко приводит к установлению неправильных диагнозов [1]. К их числу относятся: диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, фибромиалгия, комплексный регионарный болевой синдром, эритромелалгия, идиопатическая невропатия тонких волокон, амилоидоз, абдоминальная мигрень, целиакия и т. д. [4]. Часто болевой синдром у пациентов с этим заболеванием сопровождается повышением температуры тела и изменением лабораторных показателей, в частности повышением скорости оседания эритроцитов, что приводит к таким ложным диагнозам, как ревматоидный артрит, синдром Рейно и др. [2], а установление верного диагноза болезни Фабри происходит спустя 5–10 и более лет после появления первых симптомов [24].

Диагностика заболевания требует применения клинического мышления и тщательного подхода, включающего подробный анализ жалоб, анамнестических данных и наследственных особенностей больного, а также неврологический осмотр с всесторонней оценкой имеющегося болевого синдрома и лабораторно-диагностическое обследование. Важными аспектами при анализе болевых эпизодов у пациентов являются характер, интенсивность, локализация, продолжительность, провоцирующие их факторы и другие особенности. Примерные вопросы при сборе жалоб и анамнеза у пациента с подозрением на болезнь Фабри:

- 1) Возникают ли у Вас боли в какой-либо части тела?
- 2) Как давно Вас беспокоят боли?
- 3) В каких частях тела у Вас возникают боли? И в каких частях тела боль носит максимальный характер?
- 4) Опишите, какой характер боли Вас беспокоит (острая/тупая, мучительная и т. д.)?
- 5) Есть ли факторы, провоцирующие возникновение Вашей боли (обязательно уточнить, являются ли такими

факторами подъем или снижение температуры тела или окружающей среды, физическая нагрузка)?

- 6) Как долго обычно длится Ваша боль?
- 7) Есть ли сопутствующие Вашей боли симптомы (уточнить наличие жжения в стопах и/или кистях, припухлости суставов, появления красных пятен в области живота, спины или ягодиц)?
- 8) Есть ли в Вашем организме особенности, отличающие Вас от других людей (уточнить наличие феномена сниженного потоотделения или ангидроза, в т. ч. при занятиях спортом, физических нагрузках, высокой температуре окружающей среды)?
- 9) Отмечаются ли у членов Вашей семьи или родственников похожие или аналогичные жалобы и проявления?

Болевые кризы в виде острой, плохо переносимой боли в кистях и стопах, распространяющейся на все тело в течение нескольких дней, рассматриваются как характерный признак, так называемый «красный флажок» болезни Фабри, однако они наблюдаются не у всех пациентов. Подъем температуры тела или окружающей среды, физическая нагрузка, стресс и прием алкоголя являются типичными провоцирующими факторами мучительных пароксизмов боли [2], которые могут сохраняться даже после прекращения действия триггера. Лечение болевых кризов, в т. ч. назначение наркотических анальгетиков, не эффективно и представляет собой сложную задачу для клиницистов.

В настоящее время разработаны специальные опросники для выявления болезни Фабри: Вюрцбургский опросник FPQ (англ. Fabry Pain Questionnaire) и опросник Фабрискан (англ. Fabryscan) [25]. Опросник FPQ состоит из 15 вопросов, касающихся наличия болевого синдрома в детском и взрослом возрасте и его различных характеристик, а также влияния боли на качество жизни и повседневную активность пациента. При тестировании учитывается возникновение болевых приступов и кризов, постоянной или индуцируемой боли. Опросник Fabryscan является полезным инструментом для проведения дифференциальной диагностики болезни Фабри от других заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом в конечностях. С этой целью разработаны и отечественные скрининговые опросники, содержащие 8 и 7 вопросов соответственно и позволяющие дифференцировать болезнь Фабри с точностью до 91% [26].

В детском возрасте заболевание проявляется болями в кистях и стопах, ангиокератомами, гипогидрозом, астенией; в более старшем возрасте присоединяются боль в животе, поражение почек, сердца, возможны транзиторные ишемические атаки, инсульт. Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни. Смерть пациентов, как правило, наступает на 4-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности [1]. Вместе с тем следует предполагать болезнь Фабри при наличии гипертрофии миокарда, почечной недостаточности или инсульта у пациентов молодого возраста. С учетом наследственного характера заболевания изучение семейного анамнеза имеет важное значение при диагностическом поиске, в частности, необходимо обращать внимание на случаи смерти от почечной недостаточности или инсульта в молодом возрасте у родственников больного.

Для подтверждения диагноза болезни Фабри определяют активность фермента α -галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови с помощью масс-спектрометрии. Альтернативой может быть определение активности фермента в высушенных пятнах крови на специальных бланках, которые могут храниться в течение длительного времени, поэтому их можно отправить в лабораторию по почте, и генетическое обследование. Диагноз подтверждают путем генотипирования гена α -галактозидазы А [27], что особенно важно при наблюдении у женщин, у которых активность указанного фермента может быть нормальной вследствие гетерозиготной природы болезни [5].

Для оценки функционального состояния тонких волокон применяют количественное сенсорное тестирование, биопсию кожи [28, 29], а также исследование температурной и болевой чувствительности, с помощью которых возможна оценка состояния разных типов тонких волокон. В частности, проводят исследование А σ -волокон при оценке реакции на холод, А σ -волокон на укол и С-волокон — на тепло и боль от нагрева и ее восприятие. С этой целью используются различные устройства или тест с погружением кисти или стопы в ведро с очень холодной водой со льдом. Здоровые люди, как правило, переносят это испытание в течение 30 с и более, тогда как у пациентов с болезнью Фабри уже через 10–20 с возникает жгучая, плохо переносимая боль в области тестируемой конечности [30]. В последние годы для объективной оценки болевой чувствительности у пациентов с болезнью Фабри все шире используются болевые вызванные потенциалы, особенно на ранних стадиях патологического процесса [31–34], при прогрессировании заболевания наблюдается снижение амплитуды вызванных потенциалов.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Основным стратегическим направлением лечения болезни Фабри является патогенетическая терапия, позволяющая при своевременном назначении существенно замедлить прогрессирование заболевания, — это фермент-заместительная терапия с использованием препарата агалсидаза бета (внутривенные (в/в) инфузии каждые 2 нед. из расчета 1 мг/кг массы тела) пожизненно и агалсидаза альфа (в/в инфузии каждые 2 нед. из расчета 0,2 мг/кг массы тела) пожизненно.

В клинических исследованиях [35–37] доказано, что раннее начало терапии агалсидазой бета позволило предотвратить развитие необратимых изменений сердца и почек или значительно уменьшать их выраженность. Поскольку поражение тонких волокон наблюдается уже в дебюте болезни Фабри, а развитие болевого синдрома напрямую обусловлено значительным накоплением глоботриозилцерамида, то наиболее раннее применение агалсидазы бета крайне важно как для предотвращения дальнейшего повреждения нервной системы, так и для достижения контроля над мучительной и труднокурабельной болью [38]. Показано, что использование в клинической практике патогенетической терапии приводит к достоверному и долгосрочному снижению болевого синдрома, согласно оценке с помощью шкал, и позволяет пациентам существенно уменьшить прием лекарственных средств для симптоматической терапии (табл. 1, 2) [4, 39–49]. Важно заметить, что применение у детей агалсидазы бета приводит к заметному уменьшению интенсивности невропатических и гастроинтестинальных

Таблица 1. Лекарственные средства, рекомендованные для терапии хронической невропатической боли у пациентов с болезнью Фабри [Politei J.M. et al. с изм., 2016]

Лекарственные средства	Суточная доза, мг	Возможные ограничения		Клинические рекомендации
		Со стороны сердечно-сосудистой системы	Со стороны почечной системы	
Карбамазепин	250–800	Может снижать концентрацию варфарина и других препаратов	Нет	Filling-Katz M.R. et al., 1989
Габапентин	Медленное титрование с 100 до 2400	Нет	Есть Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	Ries M. et al., 2003
Фенитоин	300	Нет	Нет	Lockman L.A. et al., 1973
Прегабалин	75–300	Нет	Есть Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	Politei J.M. et al., 2016
Трициклические антидепрессанты	12–150	Противопоказаны в связи с риском развития аритмии	Нет данных	Politei J.M. et al., 2016
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина				
Дулоксетин	60–120	Нет	Нет	Sommer C. et al., 2013 Finnerup N.B. et al., 2015
Венлафаксин	150–225	Удлинение интервала Q-T	При подборе дозы ориентироваться на показатели функции почек	Politei J.M. et al., 2016

Таблица 2. Лекарственные средства, рекомендованные для терапии острой боли у пациентов с болезнью Фабри [Politei J.M. et al. с изм., 2016]

Лекарственные средства	Суточная доза, мг	Комментарий	Возможные ограничения		Клинические рекомендации
			Со стороны сердечно-сосудистой системы	Со стороны почечной системы	
Лидокаин	2–5 мг/кг внутривенно	Хороший клинический эффект	Нет	Нет	Politei J.M. et al., 2016
Наркотические анальгетики					
Трамадол	100–400	Назначать с осторожностью вместе с ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами	Нет	Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	O'Connor A.B., Dworkin R.H., 2009
Морфин	30–120 (каждые 12 ч)	Вызывает зависимость, склонность к запорам	Нет	Нет	Gordon K.E., 2009
Оксикодон	20–60 (каждые 12 ч)		Нет	Нет	Politei J.M. et al., 2016
Нестероидные противовоспалительные средства					
Ибупрофен	400–2400	Рекомендован прием минимально эффективной дозы для предотвращения возможных желудочно-кишечных кровотечений	нет	нет	Politei J.M. et al., 2016
Диклофенак	50–150		нет	Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	Politei J.M. et al., 2016

болей [50, 51]. При этом у пациентов с болезнью Фабри использование средств патогенетической терапии приводит к улучшению показателей температурной, а также вибрационной чувствительности [40].

Показано, что замена агалсидазы бета на агалсидазу альфа приводит к улучшению состояния пациентов в виде усиления болевого синдрома, желудочно-кишечных проявлений, в т. ч. возникновения диареи [52, 53], и прогрессирующего нарушения функции почек [54]. Таким образом, в свете имеющихся на сегодняшний день данных, терапия пациентов с болезнью Фабри агалсидазой бета является

патогенетически оправданной и принципиально важной в клинической практике как с точки зрения общего течения и прогрессирования заболевания, так и с точки зрения контроля над болевым синдромом у этих больных.

Симптоматическое лечение острого и хронического болевого синдрома препаратами с доказанной эффективностью [43–48] активно используется у пациентов с болезнью Фабри (табл. 1, 2). Каждому пациенту индивидуально подбирается терапевтическая схема, наряду с обязательными 1 раз в 2 нед. инфузиями препарата агалсидаза бета, являющимися основной стратегией при

ведении этой категории больных. Немаловажное значение имеют также поведенческие рекомендации. Пациентам рекомендуют соблюдать режим труда и отдыха, избегать воздействия провоцирующих факторов, например перегрева и дегидратации, получать активное лечение при возникновении любых заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела, и т. д. Рекомендовано также снимать носки, обувь и перчатки во время болевых атак с целью уменьшения выраженности мучительных проявлений [4]. Оценить эффективность проводимой терапии помогает ведение пациентами дневника боли.

Добиться полного исчезновения болевого синдрома возможно не у всех пациентов, вместе с тем уменьшение интенсивности, продолжительности и частоты мучительных пароксизмов значительно влияет на качество жизни этих больных и снижает выраженность имеющейся дезадаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болевой синдром является одним из частых и наиболее ранних проявлений болезни Фабри, значимо ухудшающих качество жизни и дезадаптирующих пациентов. Превалирует в болевом синдроме при болезни Фабри нейропатическая боль. В дебюте заболевания наиболее часто предъявляются жалобы на симметричные боли в кончиках пальцев кистей, стоп и подошвах, возможны и другие локализации боли. Принципиально важным аспектом терапии является ранний старт терапии агальсидазой бета, позволяющий существенно повлиять на дальнейшее прогрессирование заболевания, выраженность болевого синдрома и предотвратить развитие фатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности, имеющих непосредственное влияние на продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри.

Литература

1. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
2. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. М.; 2013. [Novikov P.V., Asanov A. Yu., Kopishinskaya S.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry disease. M.; 2013 (in Russ.).]
3. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet.* 2008;372:1427–1435.
4. Politei J.M., Bouhassira D., Germain D.P. et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(7):568–576.
5. Echevarria L., Benistan K., Toussaint A. et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2015;89:44–54.
6. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550–555.
7. Eng C.M., Fletcher J., Wilcox W.R. et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:184–192.
8. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86–92.
9. Uçeyler N., Ganendiran S., Kramer D., Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain.* 2014;30:915–920.
10. Laney D.A., Peck D.S., Atherton A.M. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: A systematic literature review. *Genet Med.* 2015;17:323–330.
11. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: Prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1447–1453.
12. Biegstraaten M., Hollak C.E., Bakkers M. et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2012;106:135–141.
13. Laaksonen S.M., Roytt S.K., Kantola I. et al. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1365–1372.
14. Ghali J., Murugasu A., Day T., Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in Fabry disease. *JIMD Rep.* 2012;2:17–23.
15. Cole A.L., Lee P.J., Hughes D.A. et al. Depression in adults with Fabry disease: A common and under-diagnosed problem. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:943–951.
16. Perretta F., Antongiovanni N., Jaurrette S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. *Scientific World Journal.* 2018;2018:6515613.
17. Ivleva A., Weith E., Mehta A., Hughes D.A. The Influence of Patient-Reported Joint Manifestations on Quality of Life in Fabry Patients. *JIMD Rep.* 2018;41:37–45.

18. Sigmundsdottir L., Tchan M.C., Knopman A.A. et al. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(7):642–650.
19. Uçeyler N., Kahn A.K., Kramer D. et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: A neurophysiological case-control study. *BMC Neurol.* 2013;13:47.
20. Liguori R., Di Stasi V., Bugiardini E. et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2010;41:409–412.
21. Hilz M.J., Brys M., Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62:1066–1072.
22. Choi L., Vernon J., Kopach O. et al. The Fabry disease associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neurosci Lett.* 2015;594:163–168.
23. Burlina A.P., Sims K.B., Politei J.M. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011;11:61.
24. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112–128.
25. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol.* 2012;259(11):2393–400. DOI: 10.1007/s00415-012-6619-y.
26. Данилов А.Б., Данилов А.Б., Спиринов Н.Н. и др. Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники. *ManagePain.* 2016;2:2–6. [Danilov A.B., Danilov A.B., Spirin N.N. Pain syndrome is an early manifestation of Fabry disease: new screening questionnaires. *ManagePain.* 2016;2:2–6 (in Russ.).]
27. Germain D.P., Poenaru L. Fabry disease: Identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:708–713.
28. Rolke R., Magerl W., Campbell K.A. et al. Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10:77–88.
29. Lauria G., Cazzato D., Porretta-Serapiglia C. et al. Morphometry of dermal nerve fibers in human skin. *Neurology.* 2011;77:242–249.
30. Hilz M.J., Stemper B., Kolodny E.H. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain.* 2000;84:361–365.
31. Dutsch M., Marthol H., Stemper B. et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19:575–586.
32. Hilz M.J. Evaluation of peripheral and autonomic nerve function in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91:38–42.
33. Siedler G., Kahn A.K., Weidemann F. et al. Dyshidrosis is associated with reduced amplitudes in electrically evoked pain-related potentials in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(4):528–536.
34. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):553–559.
35. Germain D.P., Chawro J., Desnick R.J. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52:353–358.
36. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:137–148.
37. Germain D.P., Weidemann F., Abiose A. et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-b: Data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013;15:958–965.
38. Liguori R., Di Stasi V., Bugiardini E. et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2010;41:409–412.
39. Watt T., Burlina A.P., Cazzorla C. et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010;12:703–712.
40. Hilz M.J., Brys M., Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62:1066–1072.
41. Eng C.M., Banikazemi M., Gordon R.E. et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: Pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet.* 2001;68:711–722.
42. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2743–2749.
43. Filling-Katz M.R., Merrick H.F., Fink J.K. et al. Carbamazepine in Fabry's disease: Effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology.* 1989;39:598–600.
44. Ries M., Mengel E., Kutschke G. et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:413–414.
45. Lockman L.A., Hunninghake D.B., Krivit W., Desnick R.J. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1973;23:871–875.
46. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–173.
47. Sommer C., Uçeyler N., Duning T. et al. Pain therapy for Fabry's disease. *Internist (Berl).* 2013;54:121–130.
48. O'Connor A.B., Dworkin R.H. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009;122(10 Suppl): S22–S32.
49. Gordon K.E., Ludman M.D., Finley G.A. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol.* 1995;12:250–251.
50. Schiffmann R., Martin R.A., Reimschisel T. et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2010;156:832–837.
51. Borgwardt L., Feldt-Rasmussen U., Rasmussen A.K. et al. Fabry disease in children: Agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2013;83:432–438.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЗАМЕТЬ! ЗАПОДОЗРИ! ИСКЛЮЧИ!

ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ



Несмотря на то, что болезнь Фабри – редкое заболевание, она часто встречается среди родственников пациентов².

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:



ПОЧКИ:⁵

- Микроальбуминурия, протеинурия
- Увеличенная экскреция GL-3 с мочой
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа



НЕРВНАЯ СИСТЕМА:^{1,4}

- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- «Кризисы Фабри» – острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадиирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемипарез
- Транзиторные ишемические атаки



СЕРДЦЕ:^{3,5}

- Гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмия
- Сосудистая недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Пороки сердца (митральная недостаточность)



ГЛАЗА:^{2,6}

- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки



КОЖА:²

- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер
- Пониженное потоотделение / отсутствие потоотделения



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:^{2,6}

- Метеоризм и боли, возникающие после приема пищи, спазмы, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств

**ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ.
ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ
НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ,
ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8 (800) 100-24-94**

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K, Naleschinski D, Maag R, et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. J Neurol (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J. Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338–346. 3. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(9):1093–1099. 4. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009; 40(3):788–794. 5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(7):2102–2111. 6. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010 Nov; 12(11):713–20.

Санофи Джензайм, представительство АО «Санофи Авентис Групп»
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон 8 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

Взаимоотношения боли и сна в клинической практике

К.м.н. М.Г. Полуэктов¹, к.м.н. Н.А. Шувахина², И.А. Ламкова¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ:

Сон является естественным противоболевым состоянием, обусловленным как процессами относительной деафферентации, так и влиянием нейромедиаторов и гормонов. Важную роль в уменьшении ощущения боли во время сна играет нарушение проведения на уровне таламуса, а также подавление активности орексина (нейропептида, участвующего в процессах регуляции возбуждения, цикла «сон — бодрствование») и увеличение секреции мелатонина. Нарушение ночного сна сопровождается увеличением частоты встречаемости болевых синдромов как из-за сокращения общей продолжительности, так и из-за ухудшения непрерывности сна. Коррекция самого частого расстройства сна — хронической инсомнии приводит к улучшению и уменьшению сопутствующей боли. Это показано в отношении когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) — метода выбора в лечении хронической инсомнии. Общность некоторых психологических механизмов хронификации болевых синдромов и нарушений сна позволяет использовать комбинированную методiku, влияющую на оба состояния. Обсуждаются фармакологические возможности улучшения сна при хронических болевых синдромах и возможность сочетания КПТ с фармакотерапией. Применение комбинированных методик как в отношении направленности интервенции, так и сочетания фармакологического и нефармакологического подхода представляется перспективным для улучшения сна при болевых синдромах и, в итоге, для лучшего управления самой болью.

Ключевые слова: сон, инсомния, хроническая боль, когнитивно-поведенческая терапия.

Для цитирования: Полуэктов М.Г., Шувахина Н.А., Ламкова И.А. Взаимоотношения боли и сна в клинической практике. РМЖ. 2019;9:56–60.

ABSTRACT

Association of pain and sleep in clinical practice

M.G. Poluektov¹, N.A. Shuvakhina², I.A. Lamkova¹

¹Sechenov University, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Sleep is a natural analgesic condition, due to both the processes of relative deafferentation and the influence of neurotransmitters and hormones. An important role in the pain reduction during sleep is a conduct impairment at the thalamus level and orexin activity suppression (neuropeptide involved in the regulation processes of excitation, «sleep-wake» cycle), and melatonin secretion increase. Night sleep disorder is accompanied by an increase in the frequency of various pain syndromes occurrence, both due to a reduction in the overall duration and because of the sleep continuity deterioration. Correction of the common sleep disorder — chronic insomnia — is accompanied by both an improvement in sleep itself and a decrease in concomitant pain. This is shown concerning cognitive behavioral therapy (CBT) — the choice method in chronic insomnia treatment. Some psychological mechanisms commonality of chronic pain syndromes and sleep disorders allows the use of a combined technique that affects both conditions. The pharmacological possibilities of improving sleep in chronic pain syndromes and combining CBT with pharmacotherapy are discussed. Combined techniques application both concerning the intervention direction and pharmacological and non-pharmacological approach combination is promising for improving sleep in pain syndromes and, as a result, for better pain management.

Keywords: sleep, insomnia, chronic pain, cognitive behavioral therapy.

For citation: Poluektov M.G., Shuvakhina N.A., Lamkova I.A. Association of pain and sleep in clinical practice. RMJ. 2019;9:56–60.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы со сном (трудности инициации, поддержания или недостаточное количество) испытывают около 30% населения развитых стран [1]. Показано, что недостаточный сон связан с нарушением когнитивных функций и изменением эмоционального состояния [2]. Также он является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, ожирения, сахарного диабета, депрессии, что в итоге приводит к повышению общей смертности [3, 4]. В социальном аспекте дефицит сна сопровождается значительным снижением производи-

тельности труда, приводя к большим значительным прямым и косвенным затратам (явления абсентеизма и презентеизма) [5]. Отмечена также ассоциация нарушений сна с высокой частотой развития хронических болевых синдромов.

Так, например, S. Ødegård et al. на значительной (n=15 060) выборке при наблюдении в течение 11 лет обнаружили, что нарушения сна повышают вероятность возникновения головной боли в 1,4 раза [6]. Это же касается и боли в спине — у людей с плохим сном вероятность ее возникновения также увеличивается в 1,4 раза [7].

СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

По определению Международной ассоциации боли, боль представляет собой «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». В более современной интерпретации болью называют огорчающий опыт, ассоциированный с актуальным или потенциальным повреждением ткани и сопровождающийся сенсорными, эмоциональными, познавательными и социальными компонентами.

Боль считается хронической, если длится более 3 мес., что превышает период нормального заживления тканей после повреждения. Около 20% людей по всему миру страдают хронической болью, около 15% всех врачебных посещений происходит с жалобами на боли различного характера [8].

Ощущение боли является результатом активации ноцицептивной системы (ноцицептивных рецепторов тканей, ноцицептивных афферентов при повреждении периферических нервов или при поражении/дисфункции центральных ноцицептивных структур). Ноцицепторы активируются как механическими или термическими раздражителями, так и химическими веществами. Возникающее возбуждение распространяется по чувствительным нервным волокнам к телу нейрона спинномозгового ганглия, далее по заднему корешку достигает заднего рога спинного мозга, откуда формируются восходящие тракты (спиноталамический, спиноретикулярный и спиномезенцефалический) к подкорковым отделам головного мозга и ядрам таламуса. Из таламических ядер болевые сигналы поступают в постцентральную извилину теменной коры. Соматосенсорная кора больших полушарий определяет локализацию, интенсивность и характер боли. Ассоциативные области коры больших полушарий (кора островка, передняя часть поясной извилины, префронтальная кора и задняя часть теменной коры) обеспечивают возникновение психических компонентов боли и связанного с ней поведения. Кроме этого, заинтересованные зоны коры имеют двусторонние связи с таламическими ядрами, структурами лимбической системы (миндалевидное тело, гиппокамп, свод, перегородка, энторинальная кора), ретикулярной формацией ствола мозга, гипоталамусом [9].

Кроме постоянной болезненности у пациентов с ноцицептивной болью также формируются зоны повышенной болевой чувствительности (зоны гипералгезии). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения, вторичная локализуется вне ее, распространяясь на здоровые ткани. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен периферической сенситизации (повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов). Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации (повышения возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга). Сенситизация ноцицепторов возникает вследствие действия альгогенов, поступающих из плазмы крови и выделяющихся из поврежденной ткани, а также из периферических терминалей С-ноцицепторов. Причинами сенситизации центральных ноцицептивных нейронов являются непосредственное действие глутамата и нейрокининов, а также активность иммунных и глиальных клеток и выделяемых ими цитокинов, хемокинов и факторов роста на мембраны ноцицептивных нейронов заднего рога, ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий [9].

Важную роль в формировании болевых ощущений играет антиноцицептивная система. Торможение проведения болевых импульсов происходит в результате нисходящего воздействия из коры головного мозга и некоторых ядер ствола. Эта регуляция осуществляется посредством серотонинергической, опиоидергической, норадренергической и ряда других систем. В экспериментах было показано, что электрическая стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества ствола мозга, ядер покрышки среднего мозга, вызывает обезболивание у человека и животных.

Невропатическая боль возникает вследствие прямого повреждения как периферической нервной системы, так и центральных структур соматосенсорного анализатора. При этом происходит нарушение механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. На фоне этого на мембране нервного волокна увеличивается количество натриевых каналов, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны генерации аномальной эктопической импульсации, возникает механочувствительность, создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов дорсального ганглия. Формируется неадекватная реакция нервного волокна на раздражение, что способствует изменению паттерна передаваемого сигнала. Такая импульсация с периферических структур вызывает сенситизацию ноцицептивных нейронов и гибель тормозных интернейронов. На этом фоне инициируются нейропластические процессы, приводящие к возникновению новых контактов тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи [9, 10].

Психогенные (дисфункциональные) боли часто не связаны с повреждением тканей или элементов соматосенсорной нервной системы. Для них характерно наличие сопутствующих психических нарушений. Локализация боли обычно не соответствует анатомическим особенностям тканей или зонам иннервации. Активация ноцицептивной системы при психогенных болях развивается одновременно на разных уровнях. При этом происходит опосредованное возбуждение ноцицепторов за счет ретроградной активации симпатическими эфферентами и/или посредством рефлекторного напряжения мышц. Длительное напряжение мышц сопровождается усилением синтеза альгогенов и сенситизацией терминалей ноцицепторов.

При длительно присутствующем болевом синдроме в формировании ощущения боли могут принять участие все три вышеуказанных патофизиологических механизма. Особую роль при хронической боли играют особенности психической жизни пациента: предшествующий болевой опыт, особенности личности, психопатологические синдромы, рентные установки. Стресс, тревога, депрессия, пассивные стратегии преодоления боли, катастрофизация, качество сна существенно влияют на ощущение боли [9, 11].

КАК СОСТОЯНИЕ СНА ВЛИЯЕТ НА ОЩУЩЕНИЕ БОЛИ

Переход из состояния бодрствования в состояние сна сопровождается деафферентацией с повышением порога реагирования на звуковые, тактильные, проприоцептивные стимулы. Таламокортикальные нейроны, передающие сенсорную информацию к соответствующим соматотопическим зонам, демонстрируют урежение частоты импуль-

сации с переходом в пачечный режим и формированием характерных пачек импульсов с частотой 7–14 Гц, что ограничивает объем пропускаемой информации [9]. Модификация афферентной информации также происходит на стволовом и спинальном уровнях (подавление или удлинение латенции ноцицептивного флексорного рефлекса, угасание классического подбородочного рефлекса).

Кроме нейронального механизма в изменении ощущения боли, связанного со сном, играют роль некоторые нейромедиаторы и гормоны. Медиатор орексин представляет собой нейропептид, участвующий в регуляции возбуждения, цикла сон — бодрствование, аппетита, в деятельности сердечно-сосудистой системы, формировании тревожности и модуляции боли [12].

Выделяют 2 типа орексинов (орексин А и В) и 2 типа орексиновых рецепторов (OX1R и OX2R). Большая часть доказательств роли орексина при боли получена в экспериментах на животных. Предполагается, что воздействие орексина А на боль более выражено, чем орексина В, и что эти нейромедиаторы могут регулировать термические, механические, химические антиноцицептивные эффекты на спинальном и супраспинальном уровне. Агонисты рецепторов орексина вызывают пробуждение и бодрствование, антагонисты — сон [12].

Гормон шишковидной железы мелатонин, помимо регуляции циркадианных (околосуточных ритмов), также участвует в регуляции боли. Антиноцицептивное действие этого гормона осуществляется на уровне дорсальных рогов спинного мозга, а также посредством активации мелатониновых рецепторов (MT1- и MT2-рецепторов). Кроме этого, мелатонин подавляет активность свободных радикалов и взаимодействует с различными путями боли, включающими глутаматергическую, ГАМК-эргическую, опиоидную системы, а также влияет на выработку оксида азота. Эффективность этого вещества была продемонстрирована в клинических исследованиях. Так, у больных с фибромиалгией прием мелатонина способствовал снижению выраженности боли, дневной усталости, улучшению сна и качества жизни [13].

Еще одним связующим звеном между состоянием сна и подверженностью боли является воспаление. Так, в одном из исследований было показано, что повышение секреции цитокинов наблюдается на фоне депривации сна (увеличивается секреция ИЛ-6 и ИЛ-1 β), а величина утренней концентрации ИЛ-6 оказалась отрицательно связанной с ухудшением качества сна здоровых взрослых людей [14]. В метаанализе M. Irwin et al. (2016) также было подтверждено увеличение концентрации медиаторов воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6), являющихся проболовыми факторами, на фоне ограничения времени сна [15]. Ключевые аспекты взаимоотношений сна и боли представлены на рисунке 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Связь депривации сна и болевых реакций у людей изучались в 1970-х гг. в экспериментальных исследованиях группы Н. Moldofsky. В этих наблюдениях отчеты здоровых испытуемых после депривации сна показали увеличение уровней дневной скелетно-мышечной боли и усталости, сопоставимое с симптомами, наблюдавшимися у пациентов с хронической болью [16]. В современном исследовании, моделирующем ограничение времени сна



Рис. 1. Влияние факторов, общих для регуляции сна и болевой чувствительности, на восприятие боли

в повседневной жизни, N. Simpson et al. наблюдали, что воздействие хронического дефицита сна повышает риски спонтанной боли, уязвимость к хронической боли и сенсбилизации [17].

R. Edwards et al. (2008) показали, что зависимость выраженности болевого синдрома от продолжительности сна принимает характер U-образной кривой, где высокий показатель боли в течение дня связан с меньшим количеством сна прошлой ночью [18].

В другом исследовании, проведенном с участием здоровых женщин, у которых депривация сна была вызвана принудительным пробуждением, наблюдалось значительное снижение болевого торможения и усиление спонтанной боли. Авторы сделали вывод, что не только уменьшение общего времени сна, но и нарушение его непрерывности может ухудшать ингибиторную функцию эндогенной модуляции боли [19].

Немаловажным фактором, определяющим противоболовой эффект депривации сна, оказалась роль ожиданий и эффектов плацебо/ноцебо во время сна. Исследования показали, что индукция анальгетического ожидания перед сном (т. е. ожидание облегчающего эффекта сна) приводила к снижению ночного восприятия боли и субъективных нарушений сна вследствие активации мозговых процессов, которые модулировали поступающие ноцицептивные сигналы [20]. Эффекты ноцебо (ожидания более высоких уровней боли) могут, наоборот, повысить чувствительность к электрически индуцированной боли, однако они не объясняют связанную с ограничением сна гипералгезию, т. к., по-видимому, опосредованы иными корковыми механизмами, чем при ограничении сна [21].

Выявленная зависимость болевых ощущений от количества и качества сна позволяет предположить, что увеличение его общего времени приведет к уменьшению боли. Действительно, это оказалось справедливым в отношении периодов как ночного, так и дневного сна. Было показано, что эффекты усиления боли на фоне депривации сна мо-

гут быть уменьшены коротким дневным сном [22]. По данным T. Roehrs et al., искусственное удлинение времени сна у людей на 2 ч в течение 4 дней привело к снижению чувствительности к боли на фоне уменьшения уровня дневной сонливости [23].

Инсомния и болевые синдромы

Инсомния (бессонница) представляет собой расстройство, проявляющееся трудностями инициации, поддержания сна или чрезмерно раннего пробуждения и связанными с этим нарушениями дневной деятельности, несмотря на наличие достаточного времени и условий для сна.

Для постановки диагноза этого состояния следует также учитывать, что частота нарушений сна должна составлять не менее 3 раз в неделю, а имеющиеся проблемы со сном и бодрствованием не должны объясняться другими расстройствами (например, синдромом беспокойных ног, синдромом центрального апноэ сна) [24].

Хроническая инсомния является наиболее часто встречающимся расстройством сна. Ее распространенность в общей популяции оценивается в 10% [25].

Диагноз хронической инсомнии ставится при персистировании нарушений сна в течение не менее чем 3 мес. Выделяют отдельные подтипы этого расстройства, такие как хроническая инсомния на фоне психических нарушений, злоупотребления лекарственными препаратами, психофизиологическая инсомния, псевдоинсомния и т. д. «Чистые» формы этих подтипов встречаются редко, у одного пациента могут быть признаки нескольких из них.

Хроническая инсомния и боль часто выступают в качестве сочетанной патологии, оказывая негативное влияние на здоровье и качество жизни. Расстройства сна диагностируют не менее чем у 67–88% больных с хроническими болевыми синдромами, в то же время не менее чем 50% больных с инсомнией страдают хроническими болями. В исследовании P. Mork et al. по данным наблюдения 12 350 женщин в течение 11 лет выявили, что наличие нарушений сна у них сопровождалось увеличением в 3,4 раза риска развития фибромиалгии, особенно у лиц старше 45 лет [26]. M. Jansson-Frojmark et al. обнаружили, что у женщин с инсомнией риск развития этого расстройства оказывается в 1,49 раза большим по сравнению с контрольной группой [27].

Методы лечения хронической инсомнии и их влияние на сопутствующие болевые синдромы

Согласно клиническим рекомендациям методом выбора при лечении хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И). Она включает в себя два подхода.

Когнитивная терапия основана на предположении, что проблемы у человека вытекают из искажения реальности, основанного на неправильных представлениях. Терапия в этом случае заключается в поиске искажений в мышлении и обучении альтернативному, более реалистичному восприятию своего опыта. Поведенческая терапия направлена на разрушение патологических условно-рефлекторных связей и выработку желательных форм поведения.

Основной идеей применения психологических методик является устранение факторов, поддерживающих инсо-

мнию. К ним относят: неадаптивное поведение и мысли, представления о невозможности нормального сна, чрезмерное внимание к факту нарушения сна, привычка «заставлять себя спать», отсутствие ассоциации между постелью и сном, отсутствие регулярного распорядка дня. Вначале пациенту даются рекомендации по гигиене сна, затем с ним обсуждается роль сна для жизни, механизмы сна. Это необходимо для того, чтобы он осознал, что проблемы со сном не несут для него «смертельной» угрозы.

Пациенту рекомендуется ввести повторяющийся, но короткий ритуал перед сном, когда одни и те же действия совершаются в одинаковой последовательности. Далее с ним обсуждается использование методики контроля стимуляции, при которой в ночное время минимизируется влияние возбуждающих факторов. К этим методам добавляются рекомендации по релаксационной терапии в форме прогрессирующей мышечной релаксации, аутогенной тренировки или медитации. Когнитивная часть КПТ-И включает поведенческие эксперименты — на основании полученных знаний изменяется несколько элементов режима сна и через 1 нед. оценивается эффективность этого воздействия [28].

В исследовании J. Edinger et al. было показано, что улучшение сна, достигающееся на фоне КПТ-И у больных фибромиалгией, сопровождается и уменьшением болевых ощущений [29]. Однако другое исследование влияния КПТ-И на боль на контингенте больных остеоартритом такого отчетливого влияния не обнаружило: несмотря на улучшение показателей сна на фоне терапии, положительная динамика отмечалась только по данным шкалы SF-36, но не опросника Мак-Гилла [30].

Наличие общих факторов хронизации инсомнии и болевого синдрома (возникновение дисфункциональных убеждений, изменяющих поведение, катастрофизация своего дефекта, роль релаксации) позволило предложить нефармакологическую методику, сочетающую элементы как КПТ-И, так и КПТ боли. Применение такого подхода в исследовании N. Tang et al. у больных с инсомнией, ассоциированной с неонкологической болью, позволило улучшить как показатели сна (уменьшение времени засыпания, эффективности сна), так и сопутствующую тревожность, депрессию и боль. Улучшение сохранялось в течение 6 мес. Клинический эффект оказался значительно выраженным для сна и умеренно — для боли. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия имеет преимущество перед отдельно взятой КПТ боли или инсомнии [31].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность КПТ-И, существует проблема значительных затрат времени и сил на лечение как со стороны пациента, так и врача, поскольку полный курс терапии включает от 6 до 8 еженедельных сессий со специалистом, прошедшим подготовку клинического психолога или психотерапевта.

Недостаток специалистов, имеющих соответствующее образование и опыт, а также недоверие российских пациентов к психотерапии в целом обуславливают низкую информированность об этом методе лечения и его непопулярность. Поэтому достаточно востребованным направлением лечения хронической инсомнии остается фармакотерапия.

В исследовании H. McClusky et al. было высказано предположение, что совместное применение КПТ-И и фармакотерапии позволяет добиться лучшего эффекта за счет немедленного действия снотворного и отсроченного действия КПТ-И, что позволяет увеличить приверженность пациентов лечению [32]. C. Morin et al. (2009), исследовавшие

эффективность совместного применения КПТ-И и снотворного препарата золпидем, зарегистрировали более значимое снижение тяжести инсомнии непосредственно после окончания терапии. Долгосрочный результат оказался лучше в группе больных, прекративших прием снотворного, но продолжавших применять навыки, полученные в ходе КПТ-И [33].

Спектр лекарственных средств, использующихся для лечения нарушений сна, достаточно широк — это ГАМКергические снотворные препараты, блокаторы гистаминовых рецепторов, препараты мелатонина, антидепрессанты с седативным действием, нейролептики и противосудорожные средства.

Наиболее изучены в клинических исследованиях эффекты бензодиазепиновых и небензодиазепиновых ГАМКергических снотворных препаратов.

Производные бензодиазепамина воздействуют на все типы субъединиц ГАМК_A-рецепторного комплекса, увеличивая его сродство к ГАМК. Соединение ГАМК с рецептором способствует увеличению тока ионов хлора внутрь нервной клетки, что приводит к гиперполяризации ее мембраны, в связи с чем генерация потенциала действия становится затрудненной (клетка «тормозится»). Неселективное связывание с различными белковыми субъединицами, составляющими ГАМК_A-рецептор, приводит к развитию наряду с седативным/снотворным и других эффектов — противосудорожного, амнестического, анксиолитического. Опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований применения при инсомнии нитразепама, лоразепама, клоназепама и диазепама (здесь упомянуты только доступные в России препараты) [34].

Более избирательным эффектом обладает другая группа препаратов, связывающихся с ГАМК_A-рецепторным комплексом. Их аффинность велика только к α_1 -белковой субъединице этого рецептора, что и определяет преимущественно снотворное действие. По первой букве непатентованного названия их называют Z-препаратами (зопиклон, золпидем, залеплон). В связи с короткими периодами полувыведения Z-препараты имеют преимущество перед бензодиазепинами в отношении вероятности развития привыкания, зависимости, рикошетной инсомнии [34].

Первым в 1986 г. на фармацевтический рынок вышел зопиклон — препарат с максимальным периодом полувыведения (около 5 ч), следующим — золпидем (период полувыведения — 2,5 ч), последним в 1999 г. был представлен залеплон (период полувыведения — 1 ч). Разный период полувыведения определяет основные направления клинического применения этих препаратов при инсомнии. Длительный период полувыведения зопиклона требует его назначения при трудностях засыпания после укладывания в постель вечером. Золпидем можно использовать как при трудностях засыпания в вечернее время, так и при ночных пробуждениях, однако даже относительно короткий период полувыведения может приводить к эпизодам автоматического поведения, если пробуждение случается «не вовремя» [35]. Залеплон был создан в рамках концепции «идеального снотворного», как препарат, который «запускает» естественный сон, не влияя в дальнейшем на его структуру, что обусловлено очень коротким периодом полувыведения. Препарат быстро всасывается и проникает через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает быструю (в течение 10 мин) скорость наступления эффекта. Предполагают, что короткий период полувыве-

дения обеспечивает также и меньший риск развития феноменов привыкания и зависимости по сравнению с другими Z-препаратами. В тех случаях, когда залеплон применяется во время ночных пробуждений, он не вызывает эффектов последствия наутро, выражающихся в ухудшении скорости реакции и памяти, как это может быть при применении других снотворных, например, зопиклона [36]. Препаратом залеплона, доступным в России, является Соната® Адамед («Адамед Фарма», Польша). Он выпускается в виде капсул, содержащих 10 мг активного вещества, что определяет как минимальную, так и максимальную суточную дозу (10 мг/сут). Соната® Адамед может представлять интерес для врачей еще и потому, что, в отличие от других препаратов Z-группы, она отпускается по обычному (форма № 107–1/у) рецепту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, коррекция нарушений сна в форме хронической инсомнии у пациентов с болевыми синдромами подразумевает, с одной стороны, применение психологических методов, устраняющих поддерживающие инсомнию дисфункциональные убеждения и ограничительное поведение. С другой стороны, нельзя обойтись без использования снотворных препаратов в случае острой инсомнии на пике выраженности боли и при хронической инсомнии для повышения приверженности пациента КПТ-И. Возможен постоянный прием снотворных в тех случаях, когда устранить причину инсомнии не представляется возможным.

Литература

- Hillman D., Mitchell S., Streatfeild J., Burns C. et al. The economic cost of inadequate sleep. *Sleep*. 2018;41(8). DOI: 10.1093/sleep/zsy083.
- Dinges D.F., Pack F., Williams K. et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep*. 1997;20(4):267–277.
- Yin J., Jin X., Shan Z. et al. Relationship of sleep duration with all cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9): e005947.
- Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B. et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619–626.
- Williams A.C., Craig K.D. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420–2423.
- Odegård S.S., Sand T., Engström M. et al. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache*. 2011;51(4):570–580.
- Agmon M., Armon G. Increased insomnia symptoms predict the onset of back pain among employed adults. *PLoS One*. 2014;9(8): e103591.
- Treede R.D., Rief W., Barke A. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27.
- Кукушкин М.Л., Полуэктов М.Г. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(4):19–27 [Kukushkin M.L., Poluektov M.G. Modern ideas about chronic pain and its relation to the state of sleep. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova. Special issues. 2017;117(4):19–27 (in Russ.)].
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012;9:54–58. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *RAMN Annals*. 2012;9:54–58 (in Russ.)].
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС; 2016. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Pain management. Biopsychosocial approach. М.: АММ ПРЕСС; 2016 (in Russ.)].
- Razavi B.M., Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:187–193.
- Hussain S.A., Al-Khalifa H., Jasim N.A., Gorial F.I. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50:267–271.
- Simpson N., Dinges D.F. Sleep and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):244–252.
- Irwin M.R., Olmstead R., Carroll J.E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40–52.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Соната[®] Адамед (Залеплон) – высокоселективный гипнотик последнего поколения с высоким профилем безопасности¹

Простой выбор для пациентов с затрудненным засыпанием:

- обеспечивает быстрое засыпание
- улучшает качество сна и обеспечивает утреннюю бодрость и работоспособность²
- единственный³ гипнотик, который может применяться за 4 часа до планируемого пробуждения⁴



0921-SNT-RUS-AM-002 РЕКЛАМА

ВЫПИСЫВАЕТСЯ НА ОБЫЧНОМ РЕЦЕПТУРНОМ БЛАНКЕ ФОРМЫ № 107-1/У⁵
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

¹ Doghramji P.P. Treatment of insomnia with zaleplon, a novel sleep medication / P.P. Doghramji // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – V. 55. – P. 329-334.

² М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин «Инсомния и её лечение снотворными препаратами» Лечащий врач №5 2009 г.

³ По состоянию на июль 2019 года в обращении на территории РФ (по данным IQVIA) нет ни одного лекарственного гипнотика, в инструкции которого есть указание на возможность приема лекарства при непрерывном сне в течение 4 часов.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соната Адамед.

⁵ Правила отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность (утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор)

Д.м.н. А.Е. Каратеев, к.м.н. Е.Ю. Погожева, профессор А.М. Лила,
Д.м.н. В.Н. Амирджанова, к.м.н. Е.С. Филатова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Диклофенак калия, саше (ДКС, Диалрапид) — новый анальгетический препарат, предназначенный для быстрого подавления интенсивной острой боли.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения ДКС при острой (менее 14 дней) мышечно-скелетной боли в реальной клинической практике.

Материал и методы: проведен анализ 7300 исследовательских карт, в которых была представлена информация о результатах 3-дневного применения ДКС у пациентов с остеоартритом (ОА) и/или неспецифической болью в спине (НБС), испытывающих острые интенсивные болевые ощущения. Выраженность боли оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), на которой 0 пунктов соответствовало отсутствию боли, 10 пунктов — непереносимой боли. В исследование включили пациентов с интенсивностью боли ≥ 7 пунктов по ЧРШ. Исследуемую группу представляли 57,5% женщин и 42,5% мужчин, средний возраст — $51,96 \pm 14,72$ года. ДКС назначался по 50 мг 3 р./сут внутрь. Оценивали по ЧРШ динамику боли, общего состояния здоровья и функциональных нарушений, а также число и характер нежелательных реакций (НР).

Результаты исследования: число пациентов с улучшением $\geq 50\%$, от 20% до 50% и $< 20\%$ в отношении интенсивности боли составило 58,7%, 33,2% и 8,0% соответственно; в отношении общего состояния здоровья — 55,9%, 32,5% и 11,9% соответственно; в отношении функциональных нарушений — 51,3%, 33,6% и 15,0% соответственно. Вероятность уменьшения боли $\geq 50\%$ была ниже у лиц ≥ 65 лет — отношение шансов (ОШ) 0,865 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,773–0,968), $p=0,012$; с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² — ОШ 0,738 (95% ДИ 0,656–0,830), $p<0,001$; с диагнозом ОА — ОШ 0,713 (95% ДИ 0,648–0,785), $p<0,001$. У 12,1% пациентов были отмечены гастралгии и диспепсия, у 5,9% — артериальная гипертензия, у 0,9% — отеки. Серьезные НР зарегистрированы не были.

Заключение: ДКС является эффективным и достаточно безопасным средством для лечения острой интенсивной скелетно-мышечной боли.

Ключевые слова: НПВП, остеоартрит, неспецифическая боль в спине, обезболивающая терапия, диклофенака калиевая соль саше, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Лила А.М. и др. Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор). РМЖ. 2019;9:62–66.

ABSTRACT

The Retrospective observational study ESAC (Effective and Sustainable Analgesia: Choice)

A.E. Karateev, Ye.Yu. Pogozeva, A.M. Lila, V.N. Amirdzhanova, E.S. Filatova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Diclofenac potassium sachet (DPS, Dialrapid) — a new analgesic agent intended for the rapid suppression of intense acute pain.

Aim: DPS efficacy and safety evaluation in patients with acute (less than 14 days) intense musculoskeletal pain in real clinical practice.

Patients and Methods: 7300 histories analysis was conducted in which the information on results of the 3-day DPS administration in patients with osteoarthritis (OA) and/or nonspecific low back pain (NLBS) experiencing acute intense pain was presented. The severity of pain was assessed on the Numerical Pain Rating Scale (NPRS), where 0 points corresponded to the pain absence, and 10 points — unbearable pain. The study included patients with pain intensity ≥ 7 points according to the NPRS. The study group was represented by 57.5% women and 42.5% men, average age — 51.96 ± 14.72 years. DPS was prescribed 50 mg 3 times a day. Pain dynamics, general health condition and functional disorders, as well as the number and characteristics of adverse events (AE) were assessed by NPRS.

Results: the number of patients with improvement $\geq 50\%$, 20% — 50% and $< 20\%$ related to pain intensity was 58.7%, 33.2% and 8.0%, respectively; in relation to general health condition — 55.9%, 32.5% and 11.9%, respectively; in relation to functional disorders — 51.3%, 33.6% and 15.0%, respectively. The pain reduction probability $\geq 50\%$ was lower in subjects older than 65 years — odds ratio (OR) 0.865 (95% confidence interval, CI 0.773–0.968), $p=0.012$; with a body mass index ≥ 30 kg/m² — OR 0.738 (95% CI 0.656–0.830), $p<0.001$; diagnosed with OA — OR 0.713 (95% CI 0.648–0.785), $p<0.001$. Gastralgia and dyspepsia were observed in 12.1% of patients, arterial hypertension — in 5.9%, and edema — in 0.9%. No serious AE were reported.

Conclusion: DPS is an effective and fairly safe agent for acute intense musculoskeletal pain.

Keywords: NSAIDs, osteoarthritis, nonspecific low back pain, analgesic drug therapy, diclofenac potassium sachet, efficacy, safety.

For citation: Karateev A.E., Pogozeva Ye.Yu., Lila A.M. et al. The Retrospective observational study ESAC (Effective and Sustainable Analgesia: Choice). RMJ. 2019;9:62–66.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективное лечение острой боли — одна из принципиально важных клинических задач, которые приходится решать врачам самых разных специальностей в своей повседневной работе [1]. Согласно данным Росздравнадзора за 2016 г. в нашей стране за медицинской помощью обратились около 5 млн человек с переломами костей позвоночника и конечностей. За этот же период выявлено около 19,5 млн больных, страдающих заболеваниями костно-мышечной системы [2]. Очевидно, что подавляющее большинство этих пациентов испытывали боль и нуждались в адекватной анальгетической терапии.

Эффективное обезболивание направлено на максимально полное уменьшение страданий, повышение качества жизни пациента и предупреждение хронизации боли. С этой целью для купирования острой боли необходимо использовать наиболее действенные средства, позволяющие добиться существенного улучшения в ближайшие часы и дни после начала лечения [3–5].

В настоящее время в отечественную медицинскую практику вошел новый анальгетический препарат из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — быстрорастворимый порошок диклофенака калия в виде саше (ДКС) [6]. Это лекарственное средство обладает высокой биодоступностью и быстродействием: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается уже через 10 мин после перорального приема раствора ДКС. Клинические испытания, проведенные за рубежом, подтверждают высокий анальгетический потенциал этого препарата [7–11]. Представляется, что ДКС может стать действенным средством для лечения острой интенсивной боли, связанной с травмами, а также с заболеваниями суставов и позвоночника. Однако до настоящего времени в нашей стране не проводились масштабные клинические исследования, позволяющие оценить лечебный потенциал и безопасность этого препарата.

Цель исследования: определить эффективность и безопасность ДКС при острой боли, вызванной скелетно-мышечными заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения результатов использования ДКС в реальной клинической практике было проведено наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор). В ходе этого исследования выполнялась ретроспективная оценка 3-дневного применения ДКС (Диалрапид) у пациентов, испытывавших острую боль, связанную с заболеваниями скелетно-мышечной системы. Поскольку исследование носило неинтервенционный характер, выбор терапии осуществлялся лечащим врачом на основании существующих клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи и инструкции по использованию ДКС, представленной фирмой-производителем.

Проводился анализ заполненных исследовательских карт, в которых содержалась информация о законченных случаях 3-дневного использования ДКС. Выраженность боли оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), на которой 0 пунктов соответствовало отсутствию боли, 10 пунктов — непереносимой боли.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; интенсивная боль (≥ 7 пунктов по ЧРШ), связанная с обострением остеоартрита (ОА) коленного или тазобедренного сустава,

острой неспецифической болью в спине (НБС) в поясничном и/или шейном отделе; продолжительность боли ≤ 14 дней; наличие информированного согласия больного на участие в исследовании / обработку личной информации.

Критерии исключения: противопоказания для назначения НПВП; тяжелое состояние, требующее расширенного диагностического поиска, комплексной терапии и/или хирургического вмешательства; при НБС — наличие явных признаков радикулопатии; тяжелые функциональные нарушения, препятствующие повторному визиту.

В ходе исследования оценивалась эффективность лечения по динамике интенсивности боли, при проведении оценки общего состояния здоровья и функциональных нарушений (по ЧРШ 0–10 пунктов). При этом определялось число пациентов с «хорошим» (улучшение $\geq 50\%$), «умеренным» (улучшение от 20% до 50%) и «низким» (улучшение $< 20\%$) ответом на лечение. Также оценивалась частота всех нежелательных реакций (НР), которые возникали в ходе лечения ДКС.

Полученные данные вносились в анонимную исследовательскую карту, которая заполнялась после окончания 3-дневного курса приема ДКС. Собранные фирмой — производителем препарата исследовательские карты были предоставлены авторам настоящей работы для статистической обработки и оценки полученных результатов.

Для выполнения статистического анализа применялась программа SPSS 17.0. Количественные данные в работе представлены в виде $M \pm \sigma$, качественные данные — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений был использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, качественных параметров — точный тест Фишера. Для оценки влияния ряда клинических факторов на эффективность лечения использовался параметр отношения шансов (ОШ). Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен анализ 7300 заполненных исследовательских карт, в которых содержалась информация о законченных случаях 3-дневного использования ДКС. Клиническая характеристика больных, получавших ДКС, представлена в таблице 1.

Большинство пациентов испытывали боль в спине (61,1%). Многие больные имели коморбидные заболевания, которые могли повлиять на развитие НР (табл.1). Следует отметить, что 37,0% пациентов для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) получали ингибиторы протонной помпы (ИПП). После 3-дневного курса ДКС было отмечено существенное улучшение состояния у большинства пациентов. На рисунке 1 представлено число пациентов с различным ответом на лечение. Так, значительное ($\geq 50\%$) уменьшение боли, улучшение общего состояния здоровья и снижение функциональных нарушений отмечались более чем у половины пациентов. Недостаточный ответ на терапию в отношении купирования боли был отмечен лишь у 8% пациентов.

Было проведено изучение ряда факторов, которые могли повлиять на результаты лечения. С этой целью была рассчитана вероятность достижения «хорошего» ответа на ДКС у лиц, имевших указанные факторы. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным пожилой возраст, ожирение и диагноз ОА ассоциировались с менее значимым ответом на ДКС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Значения
Пол женский : мужской, %	57,5 : 42,5
Возраст, лет	51,96±14,72
ИМТ, кг/м ²	26,55±4,41
Доля курящих пациентов	29,7%
Диагноз основного заболевания, %	
ОА коленного сустава	25,0
ОА тазобедренного сустава	11,1
НБС (поясничный отдел)	31,8
НБС (шейный отдел)	19,3
Сочетание ОА и НБС	12,8
Коморбидные заболевания, %	
Наличие в анамнезе язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	13,6
Артериальная гипертензия	29,9
Хроническая болезнь почек	5,0



Рис. 1. Результаты терапии (доля больных с хорошим, умеренным и низким ответом на ДКС)

Результат лечения существенно зависел от диагноза (рис. 2). По уровню снижения боли, оценке общего самочувствия и динамике функциональных нарушений эффективность ДКС была достоверно выше у лиц с НБС ($p < 0,001$).

Частота НР на фоне приема ДКС представлена на рисунке 3. Со стороны ЖКТ в основном отмечались гастралгии и диспепсия, со стороны сердечно-сосудистой системы — развитие или дестабилизация АГ, со стороны почек — отеки. При этом не было отмечено угрожающих жизни осложнений или случаев прерывания лечения из-за НР.

Частота НР была существенно выше у лиц, которые исходно имели коморбидную патологию. Так, у пациентов с язвенным анамнезом частота диспепсии и гастралгий составила 36,0%, у лиц с АГ частота повышения АД составила 17,0%, отеки были отмечены у 16,4% пациентов с ХБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ полученных данных демонстрирует высокий терапевтический потенциал ДКС. Более половины пациентов с исходно выраженной острой болью,

Таблица 2. Влияние различных факторов на результаты лечения (риск достижения хорошего ответа на терапию — отношение шансов, ОШ)

Факторы	ОШ	p
Возраст ≥ 65 лет	0,865 (0,773–0,968)	0,012
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,738 (0,656–0,830)	0,000
Диагноз ОА	0,713 (0,648–0,785)	0,000
Диагноз НБС	1,549 (1,411–1,701)	0,000
Курение	1,079 (0,974–1,195)	0,146

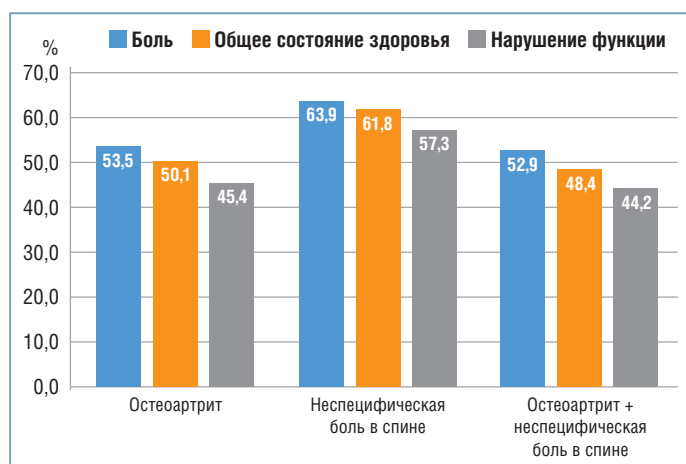


Рис. 2. Эффективность терапии в зависимости от диагноза (доля больных с улучшением $\geq 50\%$ от исходного уровня)

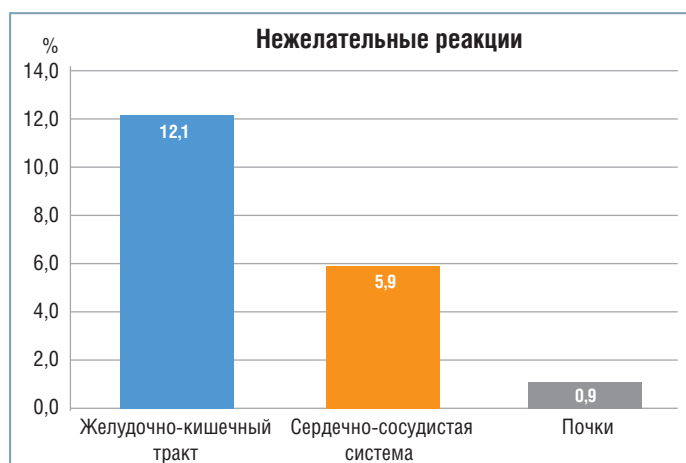


Рис. 3. Частота нежелательных реакций на фоне приема ДКС со стороны различных систем и органов

связанной с ОА и НБС, отметили после 3-дневного приема ДКС значительное улучшение (на 50% и более): снижение интенсивности боли, выраженности функциональных нарушений и улучшение общего состояния здоровья.

Конечно, результаты открытых наблюдательных исследований следует рассматривать с определенной осторожностью. Как показывает опыт, высокая эффективность терапии, которая отмечается в таких работах, в определенной степени связана с надеждами больных на новый, не использовавшийся ранее препарат. Следует отметить, что в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

даже применение плацебо обеспечивает существенное улучшение у 15–30% пациентов с острой и хронической болью [12, 13].

Тем не менее проведение открытых наблюдательных исследований считается важным элементом оценки терапевтической ценности любого НПВП. Зарубежные коллеги широко практикуют проведение масштабных исследований, подобных исследованию ДРАЙВ. В частности, такие исследования проводились для изучения эффективности и безопасности ацеклофенака [14], кетопрофена [15], мелоксикама [16], целекоксиба [17], этодолака [18] и др. Открытые наблюдательные исследования, в которых новый препарат назначается большому числу пациентов с различной патологией, позволяют изучить его эффективность в реальной практике, увидеть особенности его действия при отдельных заболеваниях и клинических ситуациях, а также оценить безопасность терапии на большом материале, что дает возможность выявлять относительно редкие, потенциально опасные НР. Кроме этого, наблюдательные исследования позволяют большому числу практикующих врачей приобрести личный опыт работы с новым лекарством, самостоятельно оценить его достоинства и недостатки, а также сравнить с уже имеющимися лекарственными средствами.

С другой стороны, хороший результат применения ДКС определяется использованием одного из наиболее эффективных НПВП — диклофенака калия, в полной терапевтической дозе (150 мг/сут), в виде лекарственной формы, обеспечивающей максимально быстрое всасывание и достижение пиковой концентрации в крови. Это истинная «рапидная» (быстрая) фармакологическая форма: лечебный эффект наступает уже через 5 мин, а C_{\max} действующего вещества в плазме крови достигается в среднем через 10 мин после перорального приема. Длительность обезболивания после однократного приема ДКС составляет 12 ч. Согласно данным нескольких фармакологических исследований по своему быстрдействию новый препарат значительно превосходит обычные таблетки диклофенака калия и не уступает инъекционной форме диклофенака для внутримышечного введения [19, 20].

Следует отметить, что диклофенак был и остается «золотым стандартом» эффективности НПВП [21, 22]. Это подтверждает работа A. van Walsem et al. [23], выполнивших метаанализ 176 РКИ длительностью от 6 до 12 нед. ($n=146\ 524$), в которых диклофенак 100–150 мг/сут сравнивался с целекоксибом 200 мг, напроксеном 1000 мг, ибупрофеном 2400 мг, эторикоксибом 60 мг, парацетамолом 4000 мг и плацебо при ОА и ревматоидном артрите. Было показано, что диклофенак достоверно превосходил плацебо и другие НПВП по таким параметрам, как динамика выраженности боли, общая оценка активности болезни пациентом и прерывание лечения из-за низкой эффективности.

Недавно R. Moore и S. Derry [24] представили метаанализ 8 РКИ, в которых оценивалось действие диклофенака калия при острой послеоперационной боли и дисменорее ($n=1809$). Индекс NNT (numbers needed to treat — число больных, которых надо пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для уменьшения боли $\geq 50\%$ составил для дозы 50 мг 2,2 (95% ДИ 1,9–2,6). Это свидетельствует о достаточно высокой эффективности препарата. При этом, как и в нашей работе, не было отмечено серьезных НР.

В настоящее время имеются убедительные доказательства высокого терапевтического потенциала ДКС при мигрени, острой боли, связанной со стоматологическими операциями и дисменореей [7–11].

В ходе проведенного анализа было отмечено, что ДКС более эффективен у пациентов с НБС, чем с ОА. Очевидно, это объясняется различием в патогенезе данных заболеваний. Если в первом случае причинами появления острой боли являются перенапряжение и микротравмы мышц и связок позвоночника [25], то при ОА боль связана с хроническим воспалением и деструктивными процессами в различных тканях пораженного сустава [26, 27]. Вероятно, добиться существенного улучшения при ОА за 3 дня лечения удалось у меньшего числа пациентов, поскольку для развития выраженного противовоспалительного эффекта НПВП требуется более длительная терапия. С другой стороны, быстрое и значительное улучшение состояния больного ОА на фоне короткого курса НПВП (на фоне приема ДКС оно было достигнуто у 53,5% больных) создает предпосылки для дальнейшего успешного использования более безопасных способов лечения: локальных форм НПВП, медленнодействующих противовоспалительных средств, немедикаментозных методов терапии.

Менее высокая эффективность лечения ДКС у пациентов ≥ 65 лет может объясняться естественным замедлением репаративных процессов, множественной патологией скелетно-мышечной системы и коморбидными заболеваниями, которые закономерно чаще встречаются у лиц пожилого возраста [28, 29].

Мы также отметили менее значимый ответ на прием ДКС у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Это может объясняться тем, что избыточная масса тела (как следствие метаболических нарушений), с одной стороны, приводит к повышению нагрузки на суставы и позвоночник, с другой — ассоциируется с системной воспалительной активностью, связанной с гиперпродукцией адипокинов и других провоспалительных цитокинов жировой тканью [30, 31]. Эти факторы, вероятно, снижают эффективность применения НПВП и должны учитываться при проведении анальгетической терапии.

Менее значимые результаты применения НПВП у пациентов пожилого возраста, страдавших ОА и имевших избыточный вес, были отмечены в наших предшествующих исследованиях.

Следует отметить относительно низкую частоту осложнений при использовании ДКС. Так, гастралгии и диспепсия были зафиксированы у 12,1%, развитие или дестабилизация артериальной гипертензии — у 5,9%, отеки — у 0,9% пациентов. Хотя многие больные имели язвенный анамнез и АГ, серьезные НР со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы отмечены не были. Это может объясняться коротким периодом использования ДКС, благоприятными фармакологическими свойствами изучаемого препарата и успешной профилактикой осложнений (37,0% больных получали ИПП).

Диклофенак, хотя и является неселективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), характеризуется относительно хорошей переносимостью. Это подтверждает метаанализ 280 РКИ, где НПВП сравнивались с плацебо ($n=124\ 513$), и 474 РКИ, где разные НПВП сравнивались между собой ($n=229\ 296$). Согласно проведенным расчетам диклофенак, ибупрофен и селективные ЦОГ-2 ингибиторы (которые рассматривались как общая группа), имеют близ-

кий риск кардио- и цереброваскулярных осложнений. Только напроксен демонстрировал низкий кардиоваскулярный риск. В то же время напроксен и ибупрофен показывали гораздо большую частоту серьезных осложнений со стороны ЖКТ, чем диклофенак и коксибы: ОШ 4,22, 3,97, 1,89 и 1,81 соответственно [32].

Таким образом, на основании анализа представленных для оценки 7300 исследовательских карт можно сделать вывод о высокой эффективности 3-дневного курса ДКС, использование которого позволило добиться значительного улучшения у пациентов с ОА и НБС, испытывавших интенсивную острую боль. Полученные данные также свидетельствуют о хорошей переносимости ДКС. В целом ДКС может быть рекомендован для широкого использования в реальной клинической практике как действенное и относительно безопасное средство для лечения острой скелетно-мышечной боли.

Литература

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Scientific and practical rheumatology. 2016;54(3):247–265. (in Russ.).]
2. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М.; 2017. [Health care in Russia. 2017: Stat. compilation/ Rosstat. M.; 2017 (in Russ.).]
3. Monti S., Caporali R. Chronic pain: the burden of disease and treatment innovations. Reumatismo. 2015;67(2):35–44. DOI: 10.4081/reumatismo.2015.840.
4. Blyth F.M., Noguchi N. Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(2):160–168. DOI: 10.1016/j.berh.2017.10.004. Epub 2017 Nov 4.
5. Blichfeldt-Eckhardt M.R. From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. Dan Med J. 2018;65(3); pii: B5326.

6. Altman R., Bosch B., Brune K. et al. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. Drugs. 2015;75(8):859–877. DOI: 10.1007/s40265-015-0392-z.
7. Garnock-Jones K.P. Diclofenac potassium powder for oral solution: a review of its use in patients with acute migraine. CNS Drugs. 2014;28(8):761–768. DOI: 10.1007/s40263-014-0186-y.
8. Diener H.C., Montagna P., Gács G. et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. Cephalalgia. 2006;26(5):537–547.
9. Hofele C.M., Gyenes V., Daems L.N. et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in acute postoperative dental pain: a placebo-controlled, randomised, comparative study vs. diclofenac potassium tablets. Int J Clin Pract. 2006;60(3):300–307.
10. Iacovides S., Baker F.C., Avidon I. The 24-h progression of menstrual pain in women with primary dysmenorrhea when given diclofenac potassium: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(5):993–1002. DOI: 10.1007/s00404-013-3073-8. Epub 2013 Nov 5.
11. Gazal G., Al-Samadani K.H. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. Saudi Med J. 2017;38(3):284–291. DOI: 10.15537/smj.2017.3.16023.
12. Moore R.A., Derry S., Wiffen P.J. et al. Estimating relative efficacy in acute postoperative pain: network meta-analysis is consistent with indirect comparison to placebo alone. Pain. 2018;159(11):2234–2244. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001322.
13. Moore R.A., Smugar S.S., Wang H. et al. Numbers-needed-to-treat analyses — do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. Pain. 2010;151(3):592–597. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
14. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort. Curr Med Res Opin. 2002;18(3):146–153.
15. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. Scand J Rheumatol Suppl. 1989;83:21–27.
16. Zeidler H., Kaltwasser J., Leonard J. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. J. Clin. Rheumatol. 2002;8:305–315.
17. Cryer B., Li C., Simon L. et al. GI-REASONS: A Novel 6-Month, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint (PROBE) Trial. Am J Gastroenterol. 2012;108(3):392–400.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Общество специалистов по неотложной кардиологии
Российское кардиологическое общество



XII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ-2019» посвященный 120-летию академика А.Л. Мясникова

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

**6-8 ноября
2019 года**

МОСКВА, 3-Я ЧЕРЕПКОВСКАЯ, 15А,
ФГБУ «НИИЦ КАРДИОЛОГИИ»
МИНЗДРАВА РОССИИ

Ацетил-L-карнитин при болевой форме периферической нейропатии: систематический обзор (реферат)

РЕЗЮМЕ

Показан нейропротективный эффект ацетил-L-карнитина (АЛК) у пациентов с периферическими нейропатиями различной этиологии. В доклинических исследованиях было продемонстрировано центральное антиноцицептивное действие на моделях как невропатической, так и ноцицептивной боли. Целью данного обзора является систематизация информации об эффективности АЛК у пациентов с болевой формой периферической нейропатии, основанная на доказательной базе. Авторы провели поиск публикаций в PubMed, Embase и Кокрановской базе данных систематических обзоров на предмет соответствующих работ, опубликованных вплоть до апреля 2018 г. Два автора независимо друг от друга выбрали только те исследования, в которых участвовали по крайней мере 10 пациентов с диагнозом «периферическая нейропатия». Были рассмотрены 14 клинических испытаний для обеспечения уровня доказательности нейропатии. Для оценки эффективности АЛК при болевой форме периферической нейропатии был проведен метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Основным рассматриваемым показателем эффективности лечения была средняя разница в уменьшении интенсивности боли, оцененная с помощью 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкалы. В 4 РКИ оценивали эффективность АЛК у пациентов с нейропатией, развившейся вследствие диабета или антиретровирусной терапии ВИЧ. При применении АЛК наблюдалось уменьшение интенсивности боли на 20,2% от исходного уровня по сравнению со уменьшением интенсивности боли при применении плацебо (95% ДИ: 8,3–32,1%, $p < 0,0001$) относительно исходного уровня. Клинические исследования также показали положительное влияние АЛК на показатели нервной проводимости и регенерацию нервных волокон и хороший профиль безопасности. Полученные данные свидетельствуют о том, что АЛК является эффективным и безопасным терапевтическим средством для лечения пациентов с болевой формой периферической нейропатии. Авторы рекомендуют проведение дальнейших исследований для оценки оптимальной дозы и продолжительности терапевтического эффекта (в т. ч. после отмены лечения).

Ключевые слова: невропатическая боль, периферическая нейропатия, лечение, нейропротективная функция, эпигенетический механизм, ацетил-L-карнитин, Карницетин.

Для цитирования: Ацетил-L-карнитин при болевой форме периферической нейропатии: систематический обзор (реферат). РМЖ. 2019;9:67–72.

ABSTRACT

Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review

Acetyl-L-carnitine (ALC) has shown a neuroprotective effect in patients with peripheral neuropathies of different etiologies. Preclinical studies demonstrated a central anti-nociceptive action, both in neuropathic and nociceptive pain models. The present review aims to provide the knowledge on the efficacy of ALC in patients with painful peripheral neuropathy, based on the evidence. Authors searched PubMed, Embase and the Cochrane Database of Systematic Reviews for relevant papers, including those issued before April 2018. Two authors independently selected studies for inclusion and data extraction: only trials including patients with a diagnosis of peripheral neuropathy and involving at least 10 patients were considered for the purposes of this review. Fourteen clinical trials were revised, to provide the level of evidence for neuropathy. To assess the global efficacy of ALC in painful peripheral neuropathy, a meta-analysis of four randomized controlled trials (RCT) was performed. Mean difference in pain reduction as measured on a 10-cm VAS. Four RCT tested ALC in patients with neuropathy secondary to diabetes and to antiretroviral therapy for HIV. Compared to placebo, ALC produced a significant pain reduction equal to 20.2% (95% CI: 8.3%-32.1%, $P < 0.0001$) with respect to baseline. Clinical trials also showed beneficial effects on nerve conduction parameters and nerve fiber regeneration, with a good safety profile. These data indicate that ALC provides an effective and safe treatment in patients with painful peripheral neuropathy. We recommend further studies to assess the optimal dose and duration of the therapeutic effect (also after treatment withdrawal).

Keywords: neuropathic pain, peripheral neuropathy, treatment, neuroprotective function, epigenetic mechanism, Acetyl-L-carnitine, Carnicetine.

For citation: Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. RMJ. 2019;9:67–72.

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение понимания патофизиологического механизма невропатической боли привело к использованию ранее неисследованных методов лечения с обнадеживающими результатами. Применение ацетил-L-карнитина (АЛК) — ацетилового эфира L-карнитина, продуцируемого человеческим мозгом, печенью и почками, представляет собой один из таких новых терапевтических подходов. Молекула АЛК является донором ацетильной группы и играет важную роль в энергетическом балансе и процессе детоксикации митохондрий [1, 2]. Помимо усиления эффектов

фактора роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) [3–5] и стимуляции регенерации периферических нервов [6, 7], у АЛК выявили нейропротективные свойства *in vitro* [2, 8], *in vivo* [9] и на моделях животных с диабетической нейропатией [10]. Установлено, что на моделях периферической мононейропатии АЛК оказывал антиапоптотическое действие [11], обладал антиоксидантной активностью [12] и увеличивал выработку ацетилхолина. Исследования с применением методики микродиализа продемонстрировали повышенное высвобождение ацетилхолина как в стриатуме, так и в гиппокампе крыс после введения АЛК [13].

Благодаря анальгетическому эффекту АЛК возрастает клинический интерес к его применению при различных формах хронической болевой нейропатии, причем не только для лечения, но и для профилактики возникновения боли [14, 15]. Антиноцицептивный эффект АЛК был подтвержден на нескольких экспериментальных моделях невропатической боли, например, при нейропатии, вызванной введением стрептозотоцина и химиотерапией, а также при хроническом компрессионном повреждении седалищного нерва [6, 16]. Кроме того, АЛК оказывал значительное антиноцицептивное действие при уже имеющейся невропатической боли.

Эти анальгетические свойства являются результатом действия различных механизмов. АЛК является единственным лекарственным средством, анальгетический эффект которого обусловлен эпигенетическим механизмом, основанным на ацетилировании p65/RelA — транскрипционного фактора, принадлежащего семейству NFkB. Ацетилирование p65/RelA приводит к усиленной экспрессии метаболитных глутаматных рецепторов 2 типа (mGlu2) в ганглиях дорсального корешка и спинных рогах спинного мозга, тем самым снижая высвобождение глутамата из первичных афферентных сенсорных волокон [17, 18]. Анальгетический эффект, индуцированный АЛК, сохранялся не менее 14 дней после прекращения приема препарата. Долгосрочный анальгетический эффект также наблюдался у мышей после хронического компрессионного повреждения седалищного нерва [17].

Как показано в ряде исследований на животных, влияние АЛК на боль также модулируется никотиновыми и мускариновыми антагонистами, что позволяет предположить роль холинергического пути в антиноцицептивной активности этого препарата [19, 20]. АЛК может повышать поглощение ацетил-КоА в митохондриях и из-за его структурного сходства с ацетилхолином оказывать холиномиметическое действие.

Данный обзор и метаанализ выполнены с целью систематизации информации, основанной на доказательствах эффективности применения АЛК по сравнению с плацебо при лечении невропатической боли у пациентов с периферической нейропатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Процесс поиска

Авторы осуществляли поиск в PubMed, Embase и Кокрановской базе данных систематических обзоров на предмет соответствующих работ, опубликованных вплоть до апреля 2018 г. Были использованы следующие поисковые термины: «ацетил-L-карнитин», «невропатическая боль» и «нейропатия». Были включены оригинальные статьи, написанные на английском языке. Процесс рецензирования проводился двумя рецензентами: были приняты во внимание только публикации, независимо одобренные двумя авторами. Критерии включения: испытания, включающие пациентов с диагнозом невропатической боли, связанной с периферической нейропатией, и минимальный размер выборки — 10 пациентов. Был проведен пересмотр выбранных клинических испытаний, чтобы обеспечить уровень доказательности в соответствии с руководящими принципами Американской академии неврологии (ААН) [22]. Был выполнен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность АЛК

у пациентов с болевой формой периферической нейропатии. Для данного метаанализа авторы рассматривали только РКИ, оценивающие влияние АЛК на боль по сравнению с плацебо. Риск систематических ошибок включенных РКИ оценивался независимо двумя исследователями в соответствии с принципами, изложенными в Кокрановском справочнике по систематическим обзорам вмешательств 5.1.0.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Авторы оценивали среднее значение уменьшения интенсивности боли по сравнению с плацебо, измеренное с помощью 10 см визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Объединенный результат каждого исследования был представлен в виде средней разницы (MD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистический анализ проводился с применением критерия χ^2 и индекса I^2 [23]. Индекс $I^2 > 50\%$ показывает статистически значимую гетерогенность среди исследований, в этом случае исследования были объединены с использованием модели случайных эффектов. Был проведен анализ подгрупп, выделенных в зависимости от причин нейропатии; также оценивали гетерогенность между группами. С помощью GraphPad Prism 7.0 были рассчитаны графики показателей в рамках отдельных исследований и объединенное среднее.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Из 44 полнотекстовых статей в работу были включены 14 клинических исследований, среди них были как РКИ, так и открытые исследования. Каждому из этих исследований был присвоен определенный класс в соответствии с классификацией ААН [22]. Среди них только 4 РКИ были включены в метаанализ.

АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИН ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Три РКИ класса II сравнивали АЛК с плацебо у 1590 пациентов с диабетической периферической нейропатией [24, 25]. Эффективность лечения боли оценивали с использованием ВАШ.

Sima et al. провели 2 РКИ с одинаковым дизайном. АЛК вводили в дозах 500 или 1000 мг 3 р./сут в течение 1 года. У пациентов, получавших 1000 мг АЛК 3 р./сут, отмечалось значительное улучшение как на 26-й, так и на 52-й нед.

Сахарный диабет (СД) 2 типа, адекватная приверженность лечению и HbA1c $> 8,5\%$ коррелировали с большей эффективностью в снижении интенсивности боли. Облегчение боли было связано с улучшением показателей клинических симптомов и морфометрических параметров икроножного нерва при биопсии, т. е. с увеличением числа волокон и скоплений регенерирующих волокон. Существенных различий в показателях нервной проводимости и частоты нежелательных явлений между 2 группами пациентов не наблюдалось [24].

В РКИ De Grandis et al. 1000 мг/сут АЛК вводили внутримышечно в течение 10 дней, затем пациента переводили на пероральный прием АЛК 2000 мг/сут до конца исследования (355 дней) [25]. После 12 мес. лечения у пациентов, получавших АЛК, наблюдалось значительное снижение средних показателей интенсивности боли по ВАШ в сравнении с группой плацебо. Также у пролеченных пациентов отмечали значительное улучшение показателей нервной проводимости. О серьезных побочных эффектах не сообщалось.

В многоцентровом двойном слепом РКИ оценивали эффективность и безопасность применения АЛК по сравнению с метилкобаламином при диабетической периферической нейропатии [26]. В исследование включили 232 пациента, рандомизированных для получения перорального АЛК 500 мг/сут или метилкобаламина в дозе 500 мг 2 р./сут в течение 24 нед. В конце периода лечения у пациентов из обеих групп было показано значительное улучшение показателей, оцениваемых как по шкале симптомов нейропатии, так и по шкале инвалидности (нетрудоспособности), без существенной разницы между 2 группами. Нейрофизиологические показатели также улучшились в обеих группах.

АЦЕТИЛ-**L**-КАРНИТИН ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Одно РКИ класса II было проведено у пациентов с антиретровирусной токсической нейропатией [27]. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, оценивающее безопасность и эффективность АЛК по сравнению с плацебо при лечении боли у ВИЧ-положительных пациентов с дистальной симметричной полинейропатией, связанной с приемом антиретровирусных препаратов [28]. В исследование были включены 90 пациентов, рандомизированных для получения АЛК 1000 мг/сут (500 мг внутримышечно 2 р./сут) в течение 14 дней в период двойной слепой фазы. В течение 42 дней открытой фазы лечения пациенты принимали АЛК перорально в дозе 1000 мг 2 р./сут.

Эффективность лечения боли оценивали с использованием ВАШ, общего показателя симптомов (Total Symptom Score, TSS), Шкалы общей клинической оценки изменений, опросника боли McGill (McGill Pain Questionnaire, MPQ) и с учетом потребности в анальгетиках. В группе пациентов, получавших АЛК, наблюдалось значительно большее снижение интенсивности боли по сравнению с таковым в группе плацебо. Во время открытой фазы с помощью ВАШ, TSS и MPQ выявили облегчение боли. Внутримышечное и пероральное применение препарата было в целом безопасным и хорошо переносилось пациентами; вирусная нагрузка, соотношение CD4/CD8 и количество CD4 и CD8 оставались стабильными, что свидетельствует о том, что лечение АЛК не приводит к прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Было проведено несколько открытых исследований, в которых участвовали пациенты с антиретровирусной токсической нейропатией. В одном исследовании, в котором участвовал 21 ВИЧ-положительный пациент с установленной нейропатией, оценивалось влияние АЛК (перорально 1500 мг 2 р./сут) на кожную и интраэпидермальную иннервацию [29]. После 6-месячного лечения средняя площадь иммунного окрашивания для небольших чувствительных волокон увеличилась у всех типов волокон, включая симпатические: иннервация эпидермальных, дермальных и потовых желез достигла 92%, 80% и 69% соответственно по сравнению с таковой в контрольной группе. Интенсивность невропатической боли уменьшилась у 76% пациентов, и только у 19% она осталась неизменной. Никакой связи между лечением АЛК и прогрессированием ВИЧ-инфекции не наблюдалось. Открытое пилотное исследование, в котором участвовал 21 пациент, оценивало влияние 3000 мг/сут АЛК на плотность интраэпидермальных нервных волокон (intra-epidermal nerve fiber, IENF) и число копий митохондриальной ДНК (мтДНК) в клетках [30]. При этом плотность IENF и число копий мтДНК в клетках не изменились после терапии, наблюдалось уменьшение

выраженности невропатической боли, парестезий и симптомов онемения. В открытом исследовании, в котором приняли участие 20 пациентов с болевой антиретровирусной токсической нейропатией, изучалась эффективность перорального приема АЛК в дозе 2000 мг/сут в течение 4-недельного периода [31]. Средний балл интенсивности боли, оцененной с использованием модифицированной короткой формы опросника MPQ, был значительно снижен во время исследования, тогда как электрофизиологические параметры не показали значительных изменений. В 2 других открытых исследованиях, в которых приняли участие 26 пациентов, был выявлен положительный эффект АЛК в снижении интенсивности невропатической боли [32, 33].

АЦЕТИЛ-**L**-КАРНИТИН ПРИ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Описаны клинические исследования, оценивавшие нейропротективный эффект АЛК при нейропатии, вызванной химиотерапией, но данные о снижении невропатической боли отсутствуют. В проспективном двойном слепом РКИ класса II, в котором приняли участие 239 пациентов с периферической нейропатией, вызванной химиотерапией, была оценена эффективность перорального приема АЛК в дозе 3 г/сут [34].

В качестве первичной конечной точки в данном исследовании было принято улучшение периферической нейропатии по крайней мере на одну ступень согласно версии 3.0 Общих критериев токсичности Национального института рака. Состояние пациентов оценивалось на 4-й, 8-й и 12-й нед. с момента включения в исследование. На 8-й нед. 51,6% пациентов, получавших АЛК, достигли первичной конечной точки, в то время как в группе плацебо — 23,1% пациентов. Вторичные конечные точки, такие как скорость проведения нервного импульса по икроножному нерву и оценка по шкале Karnofsky, также показали значительное улучшение у пациентов, получавших АЛК, по сравнению с группой плацебо. Не было выявлено существенных различий в частоте возникновения нежелательных явлений между 2 группами.

В 2 открытых исследованиях определяли эффективность АЛК у пациентов с нейропатией, вызванной паклитакселом и цисплатином [35, 36]. Maestri et al. оценивали эффективность в/в инфузий АЛК (1 г/сут в течение 1–2 ч) в течение не менее 10 дней у 27 пациентов; проявления периферической нейропатии уменьшились у 73% из них. Bianchi et al. назначали АЛК в дозе 1 г/сут *per os* в течение 8 нед. у 25 пациентов. Общий показатель нейропатии, включая нейрофизиологические показатели, улучшился у 92% из них.

АЦЕТИЛ-**L**-КАРНИТИН У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

Невропатическая боль является распространенным симптомом у пациентов с синдромом запястного канала (СЗК) [37]. Недавнее многоцентровое слепое клиническое и нейрофизиологическое исследование оценило эффективность АЛК в отношении нейропротекции, боли и функции при СЗК [15].

В исследовании были включены 82 пациента с СЗК легкой и средней степени тяжести. Состояние пациентов оценивалось в начале исследования и через 10, 60 и 120 дней лечения. После первого 10-дневного периода внутримышечных инъекций АЛК 500 мг 2 р./сут пациенты были переведены

Таблица 1. Метаанализ исследований у пациентов с диабетической и антиретровирусной токсической нейропатией

Исследование	АЛК				Плацебо				Средняя разница % (95% ДИ)
	Исходное значение	Снижение	Снижение в %	n	Исходное значение	Снижение	Снижение в %	n	
De Grandis, 2002	–	-1,93±2,09	-39,4±42,7	95	–	-0,35±1,10	-7,7±24,2	104	-31,7 (-41,5; -21,9)
Sima UC, 2005	5,99±2,41	-2,55±2,87	-42,6±48,0	70	5,04±2,19	-0,97±3,11	-19,3±61,7	48	-23,3 (-44,1; -2,5)
Sima UCE, 2005	5,69±2,69	-2,17±3,46	-38,2±60,8	58	5,32±2,60	-1,45±2,75	-27,3±51,7	61	-11,0 (-31,3; 9,4)
Youle, 2007	6,16±2,26	-1,32±1,84	-21,4±29,9	43	6,17±1,81	-0,61±1,55	-9,9±25,1	44	-11,5 (-23,2; 0,1)
Pooled analysis				266				257	-20,2 (-32,1; -8,3)

на таблетированную форму АЛК в дозе 500 мг 2 р./сут в течение 110 дней. У каждого пациента исследовали проводимость нервного импульса по срединному нерву, проводили оценку тяжести заболевания по Бостонскому опроснику при синдроме запястного канала (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BCTQ) и Опроснику по симптомам невропатической боли (Neuropathic Pain Symptom Inventory, NPSI). Показатели по BCTQ значительно улучшились. Отмечалось значительное снижение болевых ощущений сжимающе-давящего характера в покое и при надавливании. Эти улучшения симптомов отмечались после первых 10 дней инъекций и сохранялись в течение 4-месячного периода лечения. Результаты всех сенсорных нейрофизиологических измерений показали значительное улучшение показателей.

Метаанализ РКИ при диабетической нейропатии и связанной с ВИЧ болевой форме периферической нейропатии

В 4 РКИ была оценена эффективность АЛК по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической и антиретровирусной токсической нейропатией (табл. 1). Для анализа использовали модель случайных эффектов, учитывая, что индексы неоднородности приблизились к статистической значимости ($\tau^2=88,58$; $\chi^2=8,06$, $df=3$, $P=0,045$; $I^2=62,8\%$). По сравнению с применением плацебо прием АЛК приводил к уменьшению интенсивности боли, составляющему 20,2% (95% ДИ: 8,3–32,1%, $p<0,0001$) относительно исходного уровня. На рисунке 1 представлены результаты отдельных исследований, а также объединенный результат. Был проведен анализ подгруппы, учитывающий результаты только 3 исследований, проведенных при диабетической периферической нейропатии. В этом случае также использовалась модель случайных эффектов ($\tau^2=50,28$; $\chi^2=3,40$, $df=2$, $p=0,18$; $I^2=41,2\%$).

Средняя разница в уменьшении интенсивности боли относительно исходного значения составила 24,6% (95% ДИ: 12,4–36,8%, $p<0,0001$): эти результаты совпадают с данными, опубликованными Li et al. [14].

Влияние АЛК на функцию нервов

В контролируемых исследованиях на больших группах пациентов с периферической нейропатией различной этиологии оценивалось влияние АЛК на нейрофизиологические показатели. В двойном слепом РКИ, проведенном De Grandis et al., участвовали 333 пациента с диабетической нейропатией. Результаты исследования показали, что средняя скорость и амплитуда нервной проводимости значительно улучшились при приеме АЛК по сравнению с плацебо [25]. В 2 плацебо-контролируемых РКИ, включавших 1257 пациентов с диабетической нейропатией, Sima et al. не смогли обнару-

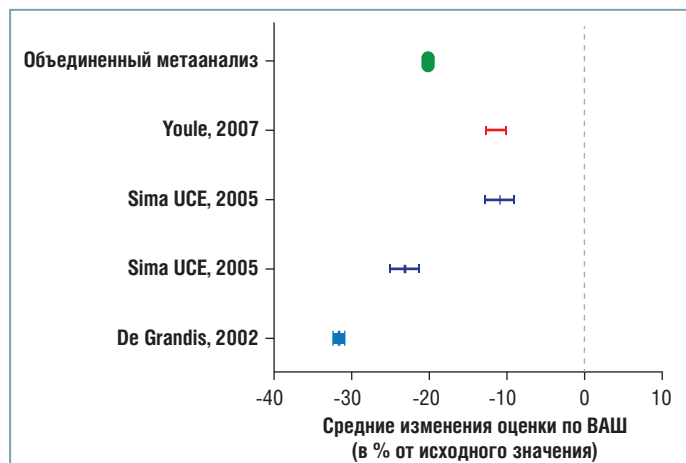


Рис. 1. Средние значения показателя интенсивности боли по ВАШ в различных исследованиях

жить каких-либо существенных электрофизиологических изменений у пациентов, получавших АЛК в дозе 500 мг или 1000 мг, хотя сообщалось о значительном снижении порога восприятия вибрации [24]. Краткосрочное двойное слепое клиническое исследование с участием 426 пациентов с периферической нейропатией различной этиологии показало статистически значимые различия между группами АЛК и плацебо в отношении улучшения средней скорости проводимости нервного импульса [38].

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, в котором приняли участие 239 пациентов с периферической нейропатией, вызванной химиотерапией, было показано значительное увеличение скорости проводимости по икроножному нерву после лечения АЛК [34].

Нейропротективный эффект АЛК при СЗК изучался в многоцентровом слепом клиническом и нейрофизиологическом исследовании, в котором участвовало 82 пациента. Первичный результат, т. е. скорость сенсорной проводимости срединного нерва, значительно улучшился после 4 мес. лечения. Такое улучшение, выявленное после первых 60 дней терапии, сохранялось в течение всего ее периода, продолжавшегося 4 мес. Амплитуда потенциалов сенсорного действия срединного нерва до конца исследования повышалась по сравнению с исходным уровнем [15]. Кроме того, значительно снизились выраженность симптомов и функциональные показатели BCTQ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам доклинических и клинических исследований АЛК можно рассматривать как этиологическое и симптоматическое лекарственное средство с хоро-

шим профилем безопасности, применяемое у пациентов с периферической нейропатией. АЛК действует посредством нескольких механизмов, способствуя регенерации поврежденных нервных волокон, уменьшая окислительный стресс, стимулируя синтез ДНК в митохондриях и увеличивая концентрацию NGF в нейронах, что приводит к удлинению аксонов [3, 7]. Недостаток карнитина снижает синтез энергии, нарушая процесс расщепления жирных кислот: эти данные были получены в исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями [39, 40]. Поперечное исследование, проведенное у пациентов с ВИЧ, получавших антиретровирусные аналоги нуклеозидов, показало, что у пациентов с аксональной периферической нейропатией уровни АЛК значительно ниже по сравнению с контрольными группами [41]. При определенных условиях потребность в АЛК может превышать способность синтезировать это важное для организма вещество [25]. Кроме того, синтез АЛК может быть нарушен вследствие генетических дефектов.

Было показано, что АЛК обладает анальгетическими свойствами и способен уменьшать острую и хроническую боль. В нескольких клинических исследованиях сообщалось об улучшении симптомов после приема АЛК у пациентов с периферической нейропатией различной этиологии [31, 36, 42]. Несколько работ, описывающих различные модели невропатической боли, подтвердили антиноцицептивный эффект АЛК. Такой эффект обусловлен различными механизмами, в т.ч. активацией мускариновых холинергических рецепторов и повышенной экспрессией рецепторов mGlu2 в нейронах ганглиев дорсальных корешков посредством механизма ацетилирования, включающего факторы транскрипции семейства NF-κB [17, 20].

Следует отметить, что, как показано на моделях хронической воспалительной и невропатической боли, обезболивающий эффект АЛК длится в течение нескольких дней или даже недель после окончания лечения. Это усиливает важность применения АЛК в качестве анальгетического препарата и доказывает значимость эпигенетических механизмов в лечении хронической боли [17].

Впервые был проведен систематический обзор литературы, представивший классификацию доступных клинических испытаний и уровень доказательств в отношении диабетической нейропатии, антиретровирусной токсической нейропатии, невропатии, вызванной химиотерапией, и СЗК.

Согласно классификации ААН считается, что АЛК эффективен при диабетической нейропатии. Возможный эффект АЛК при антиретровирусной токсической нейропатии и при нейропатии, вызванной химиотерапией, подтверждается наличием 1 исследования класса II для каждого из этих типов. У пациентов с СЗК не проводилось РКИ, но результаты, полученные в ходе недавнего многоцентрового слепого клинического и нейрофизиологического исследования, являются многообещающими.

Обобщенные результаты настоящего метаанализа, включая 4 РКИ у пациентов с диабетической и антиретровирусной токсической нейропатией, показали эффективность АЛК по сравнению с плацебо в снижении интенсивности боли. У пациентов с диабетической нейропатией отмечалось большее уменьшение интенсивности боли по сравнению с пациентами с периферической нейропатией, связанной с ВИЧ.

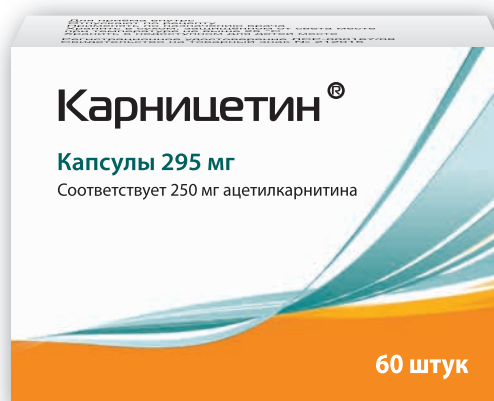


Карницетин®
ацетилкарнитин

**Движение
без боли**

Карницетин® при диабетической периферической нейропатии с болевым синдромом

- Улучшает регенерацию нервных волокон¹
- Снижает выраженность болевого синдрома²
- Включен в клинические рекомендации РОИБ «Невропатическая боль», 2018 г.³



Reg. № ЛСР-000167/08



1 – Anders AF, Sima et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy, Diabetes Care, 2005; 28: 96–101.
2 – Veronesse N, et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Elsevier Masson SAS/European Geriatric Medicine, 2017.
3 – Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.А., Чурюканов М.В., Строков И.А. и соавт. Москва, Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению, 2018; 88.

Согласно недавнему систематическому обзору и мета-анализу влияние АЛК на интенсивность боли по ВАШ у пациентов с болевой нейропатией было сходным для разных путей введения (внутримышечное и пероральное последовательное введение или только пероральное введение) [14].

В недавнем многоцентровом слепом клиническом и нейрофизиологическом исследовании оценивали эффекты АЛК у пациентов с СЗК от легкой до умеренной степени [15]. Благодаря своему нейропротективному действию и центральным антиноцицептивным свойствам АЛК обеспечил значительное уменьшение боли, измеренное с помощью опросника NPSI.

Отмечалось значительное снижение болевых ощущений сжимающе-давящего характера в покое и при надавливании. Уменьшение боли было выявлено после первых 10 дней инъекций. Внутримышечное введение позволяет достичь высоких концентраций АЛК в центральной нервной системе, что является необходимым условием для активации и усиления эпигенетических механизмов, лежащих в основе обезболивающего действия препарата. Однако после запуска эпигенетического механизма различий между внутримышечным и пероральным введением не ожидается.

Необходимо дальнейшее проведение исследований у пациентов с болевой формой периферической нейропатии различной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АЛК — эффективный и безопасный препарат, используемый при болевой форме периферической нейропатии, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку продолжительности терапевтической эффективности и поиск оптимальной дозы в больших популяциях, возможно, с более длительными периодами наблюдения.

Уменьшение боли, вызванное АЛК, может быть опосредовано как нейропротективным, так и центральным антиноцицептивным механизмом. Проведение дальнейших исследований необходимо для изучения роли этих двух механизмов.

Реферат подготовлен редакцией «PMJ» по материалам статьи: Di Stefano G., Di Lionardo A., Galosi E. et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. J Pain Res. 2019;12:1341-1351. DOI: 10.2147/JPR.S190231. ▲

Литература

- Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. J Clin Chem Clin Biochem. 1990;28(5):297-301.
- Colucci W.J., Grandour R.D. Carnitine acyltransferase: a review of its biology, enzymology and bioorganic chemistry. Bioorg Chem. 1988;16:307-334. DOI: 10.1016/0045-2068(88)90018-1.
- Manfridi A., Forloni G.L., Arrigoni-Martelli E., Mancina M. Culture of dorsal root ganglion neurons from aged rats: effects of acetyl-L carnitine and NGF. Int J Dev Neurosci. 1992;10(4):321-329. DOI: 10.1016/0736-5748(92)90021-Q.
- Tagliatalata G., Angelucci L., Ramacci M.T. et al. Acetyl-L-carnitine enhances the response of PC12 cells to nerve growth factor. Brain Res Dev Brain Res. 1991;59(2):221-230.
- Angelucci L., Ramacci M.T., Tagliatalata G. et al. Nerve growth factor binding in aged rat central nervous system: effect of acetyl-L-carnitine. J Neurosci Res. 1988;20(4):491-496. DOI: 10.1002/jnr.490200413.
- Fernandez E., Pallini R., Gangitano C. et al. Effects of L-carnitine, L-acetyl carnitine and gangliosides on the regeneration of the transected sciatic nerve in rats. Neurol Res. 1989;11(1):57-62. DOI: 10.1080/01616412.1989.11739863.
- Hart A.M., Wiberg M., Terenghi G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. Neurosci Lett. 2002;334(3):181-185. DOI: 10.1016/S03043940(02)00982-5.

- Virmani M.A., Biselli R., Spadoni A. et al. Protective actions of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by mitochondrial uncoupling or inhibitors. Pharmacol Res. 1995;32(6):383-389. DOI: 10.1016/S1043-6618(05)80044-1.
- Hart A.M., Wiberg M., Youle M., Terenghi G. Systemic acetyl-L-carnitine eliminates sensory neuronal loss after peripheral axotomy: a new clinical approach in the management of peripheral nerve trauma. Exp Brain Res. 2002;145(2):182-189. DOI: 10.1007/s00221002-1100-2.
- Sima A.A., Ristic H., Merry A. et al. Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. J Clin Invest. 1996;97(8):1900-1907. DOI: 10.1172/JCI118621.
- Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M. et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy. Eur J Neurosci. 2007;26(4):820-827. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05698.x.
- Mansour H.H. Protective role of carnitine ester against radiation induced oxidative stress in rats. Pharmacol Res. 2006;54(3):165171. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.04.003.
- Imperato A., Ramacci M.T., Angelucci L. Acetyl-L-carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats. Neurosci Lett. 1989;107(1-3):251-255. DOI: 10.1016/0304-3940(89)90826-4.
- Li S., Li Q., Li Y. et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015;10(3): e0119479. DOI: 10.1371/journal.pone.0119479.
- Crucci G., Di Stefano G., Fattapposta F. et al. L-Acetyl-carnitine in patients with carpal tunnel syndrome: effects on nerve protection, hand function and pain. CNS Drugs. 2018;32(3):303. DOI: 10.1007/s40263-018-0493-9.
- Chiechio S., Copani A., Gereau R.W. 4th, Nicoletti F. Acetyl-L-carnitine in neuropathic pain: experimental data. CNS Drugs. 2007;21(Suppl 1):31-38; discussion 45-46. DOI: 10.2165/00023210-200721001-00005.
- Notartomaso S., Mascio G., Bernabucci M. et al. Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain. Mol Pain. 2017;13:1744806917697009. DOI: 10.1177/1744806917697009.
- Truini A., Piroso S., Pasquale E. et al. N-acetyl-cysteine, a drug that enhances the endogenous activation of group-II metabotropic glutamate receptors, inhibits nociceptive transmission in humans. Mol Pain. 2015;11:14. DOI: 10.1186/s12990-015-0009-2.
- Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M. et al. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on neuropathic pain and apoptosis: a role for the nicotinic receptor. J Neurosci Res. 2009;87(1):200-207. DOI: 10.1002/jnr.21815.
- Bartolini A., Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C. Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms. Recent Pat CNS Drug Discov. 2011;6(2):119-140. DOI: 10.2174/157488911795933901.
- Pessoa B.L., Escudeiro G., Nascimento O.J. Emerging treatments for neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep. 2015;19(12):56. DOI: 10.1007/s11916-015-0530-z.
- American Academy of Neurology. Edition Clinical Practice Guideline Process Manual. 2017. Available from: https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman_pg.pdf. Accessed 21 March, 2019.
- Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. Res Synth Methods. 2010;1(2):97-111. DOI: 10.1002/jrsm.12.
- Sima A.A., Calvani M., Mehra M., Amato A., Acetyl-L-Carnitine Study Group. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. Diabetes Care. 2005;28(1):89-94.
- De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D. 2002;3(4):223-231.
- Li S., Chen X., Li Q. et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. J Diabetes Investig. 2016;7(5):777-785. DOI: 10.1111/jdi.12493.
- Phillips T.J., Cherry C.L., Cox S., Marshall S.J., Rice A.S. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One. 2010;5(12): e14433. DOI: 10.1371/journal.pone.0014433.
- Youle M., Osio M., ALCAR Study Group. A double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. HIV Med. 2007;8(4):241-250. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00467.x.
- Hart A.M., Wilson A.D., Montovani C. et al. Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. AIDS. 2004;18(11):1549-1560.
- Valcour V., Yeh T.M., Bartt R. et al. Acetyl-L-carnitine and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated neuropathy in HIV infection. HIV Med. 2009;10(2):103-110. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00658.x.
- Osio M., Muscia F., Zampini L. et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. J Peripher Nerv Syst. 2006;11(1):72-76. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2006.00066.x.
- Scarpini E., Sacilotto G., Baron P. et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients. J Peripher Nerv Syst. 1997;2(3):250-252.
- Herzmann C., Johnson M.A., Youle M. Long-term effect of acetyl-L-carnitine for antiretroviral toxic neuropathy. HIV Clin Trials. 2005;6(6):344-350. DOI: 10.1310/CHIN-YBNU-G3CU-JBXR.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Навстречу мощному эффекту



эффект саше
за 5 минут
как от
инъекции



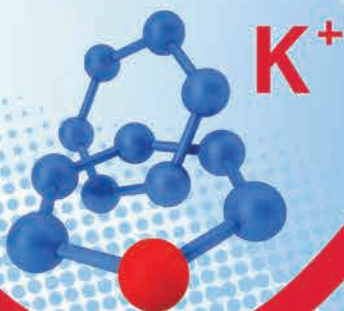
курс 3 дня
безопаснее



Диалрапид

Калия диклофенак, саше

Анальгетическое, противовоспалительное,
жаропонижающее средство



ДВОЙНОЕ УСКОРЕНИЕ ПРОТИВ БОЛИ

Диалрапид – это дважды ускоренная сила диклофенака, обеспечивающая эффект, сопоставимый с инъекциями. Препарат выпускается в саше с порошком для приготовления раствора. Упаковка рассчитана на курс 3 дня в максимальной дозировке для купирования любой острой боли.



Реклама