

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ХИНОВКЕР ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ
НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В УСЛОВИЯХ
МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Корячкин Виктор Анатольевич

Красноярск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | Стр. |
|--|------|
| ВВЕДЕНИЕ | 7 |
| ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 17 |
| 1.1. Современная терминология хронической боли..... | 17 |
| 1.2. Хроническая боль как болезнь..... | 22 |
| 1.3. Патофизиология хронической боли..... | 24 |
| 1.4. Психологические аспекты хронической боли..... | 31 |
| 1.5. Диагностика хронической боли..... | 35 |
| 1.6. Лечение хронической боли..... | 37 |
| 1.6.1. Нестероидные противовоспалительные средства..... | 39 |
| 1.6.2. Антидепрессанты..... | 40 |
| 1.6.3. Ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина..... | 41 |
| 1.6.4. Антиконвульсанты..... | 41 |
| 1.6.5. Препараты для местного применения..... | 42 |
| 1.6.6. Трамадол..... | 43 |
| 1.6.7. Опиоиды..... | 43 |
| 1.6.8. Ксенон..... | 44 |
| 1.6.9. Другие анальгетики..... | 45 |
| 1.7. Рекомендации по фармакотерапии нейропатической боли..... | 46 |
| 1.8. Пищевые добавки и хроническая боль..... | 46 |
| 1.9. Нейромодуляция..... | 48 |
| 1.9.1. Эпидуральное введение глюкокортикостероидов..... | 48 |
| 1.9.2. Радиочастотная абляция..... | 49 |
| 1.9.3. Стимуляция спинного мозга..... | 52 |
| 1.9.4. Интратекальное введение препаратов..... | 52 |

| | | |
|----------------------------------|---|----|
| 1.10. | Роль психотерапии в лечении хронической боли..... | 52 |
| 1.11. | Экспериментальное моделирование хронического болевого синдрома..... | 54 |
| 1.12. | Оценка моделей хронического болевого синдрома..... | 55 |
| 1.13. | Организация противоболевой помощи..... | 57 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... | | 61 |
| 2.1. | Клиническая характеристика больных центра лечения боли..... | 61 |
| 2.2. | Критерии включения и исключения..... | 62 |
| 2.3. | Диагностика болевых синдромов в нижней части спины..... | 62 |
| 2.3.1. | Синдром фасеточной боли..... | 62 |
| 2.3.2. | Стеноз позвоночного канала..... | 63 |
| 2.3.3. | Корешковый синдром (радикулопатия)..... | 63 |
| 2.3.4. | Синдром крестцово-подвздошного сочленения..... | 64 |
| 2.4. | Консервативное лечение пациентов с болями в нижней части спины..... | 64 |
| 2.5. | Интервенционные методы лечения..... | 65 |
| 2.5.1. | Эпидуральная блокада (интерламинарная и фораменальная)..... | 65 |
| 2.5.2. | Сакральная эпидуральная блокада..... | 66 |
| 2.5.3. | Блокада фасеточных суставов..... | 67 |
| 2.5.4. | Методика выполнения радиочастотной абляции фасеточных суставов или крестцово – подвздошного сочленения..... | 69 |
| 2.5.5. | Методика выполнения импульсной радиочастотной модуляции корешков спинномозговых нервов..... | 71 |
| 2.6. | Оценка интенсивности боли..... | 71 |
| 2.7. | Определение психологических состояний..... | 72 |
| 2.8. | Психотерапевтические методы терапии хронической боли..... | 72 |
| 2.9. | Экспериментальная часть..... | 73 |
| 2.9.1. | Воспроизведение нейропатического болевого синдрома..... | 74 |
| 2.9.2. | Оценка боли в эксперименте на лабораторных животных..... | 75 |
| 2.9.3. | Методика измерения массы животных..... | 76 |

| | |
|---|------------|
| 2.9.4. Подкожное введение ксенона..... | 76 |
| 2.9.5. Методика забора крови у крыс, а также выполнения клинического и биохимического анализов крови крыс..... | 78 |
| 2.9.6. Гистологические исследования..... | 78 |
| 2.10. Методика подкожного введения ксенона в пилотном клиническом исследовании..... | 79 |
| 2.11. Методы клинического и биохимического исследования крови и мочи больных..... | 79 |
| 2.12. Методы статистического анализа..... | 80 |
| ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ СТЕНОЗЕ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И КОРЕШКОВОМ СИНДРОМЕ..... | 84 |
| 3.1. Клиническая эффективность эпидурально введенных глюкокортикостероидов при хронической боли, вызванной стенозом позвоночного канала..... | 84 |
| 3.2. Эффективность интервенционных методов в лечении радикулопатий..... | 90 |
| 3.3. Оценка эффективности радиочастотной модуляции при корешковом синдроме..... | 96 |
| ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ И СИНДРОМЕ КРЕСТЦОВО – ПОДВЗДОШНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ..... | 104 |
| 4.1. Эффективность радиочастотной абляции фасеточных суставов у пациентов с хронической болью в нижней части спины..... | 104 |
| 4.2. Лечение хронической боли при синдроме крестцово – подвздошного сочленения..... | 117 |
| ГЛАВА 5. ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ..... | 127 |
| 5.1. Разработка и валидизация «Опросника психологического здоровья»..... | 127 |

| | |
|--|-----|
| 5.2. Сравнительная оценка определения психопатологических состояний..... | 136 |
| 5.3. Эффективность психологической поддержки пациентов с хроническими болями в спине..... | 144 |
| ГЛАВА 6. ПОДКОЖНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ..... | 155 |
| 6.1. Оценка безопасности подкожного введения ксенона в эксперименте | 155 |
| 6.2. Эффективность подкожного применения ксенона в лечении нейропатической боли в эксперименте на лабораторных животных..... | 169 |
| ГЛАВА 7. АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КСЕНОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)..... | 183 |
| 7.1. Оценка анальгетической эффективности ксенона при лечении постгерпетической невралгии..... | 183 |
| 7.2. Оценка безопасности ксенона, введенного подкожно, у пациентов с постгерпетической невралгией..... | 194 |
| 7.2.1. Влияние ксенона, введенного подкожно, на сердечную деятельность..... | 195 |
| 7.2.2. Влияние ксенона, введенного подкожно, на клинические и биохимические анализы крови..... | 196 |
| 7.2.3. Влияние ксенона, введенного подкожно, на показатели анализов мочи..... | 199 |
| 7.2.4. Протокол использования подкожно введенного ксенона при лечении нейропатической боли..... | 202 |
| ГЛАВА 8. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СЛУЖБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ..... | 206 |
| 8.1. Организационные аспекты работы Центра лечения боли в многопрофильном стационаре..... | 206 |

| | |
|--|-----|
| 8.2. Встречаемость болевых синдромов у пациентов на приеме у терапевта поликлиники..... | 214 |
| 8.3. Эпидемиологические характеристики пациентов центра лечения боли..... | 224 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 235 |
| ВЫВОДЫ..... | 242 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 244 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ..... | 245 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 246 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 249 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ..... | 281 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Число пациентов с хроническими болевыми синдромами в мире растет год от года и достигает по данным международных исследований 15-19% от числа взрослого населения [223, 270]. Очевидные причины этого роста – старение населения, урбанизация, современная медицина, повышающая выживаемость пациентов от ранее неизлечимых болезней [190]. Цена, которую платит общество за борьбу с хронической болью, определяется не только стоимостью лечения, но и потерянной выгодой из-за временной или постоянной нетрудоспособности пациентов с хроническими болевыми синдромами, ухудшением качества жизни больных и, часто, их близких родственников. Ежегодные издержки развитых стран исчисляются сотнями миллиардов долларов [156, 250].

На сегодняшний день российская модель медицины не предполагает наличия структурных подразделений для оказания помощи пациентам с ХБС [7]. В то же время мировой опыт свидетельствует о высокой эффективности служб лечения хронической боли при использовании мультидисциплинарного подхода к боли, как биопсихосоциальной проблеме [108].

Арсенал препаратов для лечения нейропатической боли ограничен, а эффективность каждого из них не превышает 50%, кроме того, фармакорезистентность боли встречается как минимум в 5% случаев [64], но если учитывать случаи, когда пациент по разным причинам отказывается принимать препараты, то количество неудач достигает 10% [212], что заставляет искать новые способы лечения нейропатической боли.

Хроническая постгерпетическая невралгия – одно из самых болезненных хронических состояний, проявляющихся фармакорезистентной нейропатической болью. Пожилые пациенты плохо переносят стандартную лекарственную терапию, а поражение вирусом Herpes Zoster спинальных ганглиев делает аллодинию невыносимой [169]. Количество суицидов среди пациентов старше 70

с постгерпетической невралгией заставляет искать новые способы лечения этого заболевания [198].

Существенным фактором риска развития хронического болевого синдрома считаются психологические особенности пациентов [187]. Чем дольше и сильнее болезненные ощущения у пациента, тем чаще и выраженнее психопатологические изменения личности. Депрессия, астения, тревога, бессонница меняют восприятие ноцицепции, делая боль сильнее и мучительнее [12]. Разнообразные опросники для выявления тех или иных психопатологий плохо подходят для скрининговой оценки пациентов с хронической болью на приеме у врача общей практики.

Многие авторы отмечают, что методы психокоррекции уменьшают проявления тревоги и депрессии, снижают интенсивность хронической боли [225, 226], тем не менее, такие методы, как когнитивно-поведенческая терапия, телесно-ориентированная психотерапия и арт-терапия до сих пор остаются недостаточно изученными.

В настоящее время в Российской Федерации назрел вопрос о создании при многопрофильных стационарах центров лечения боли, но научное обоснование необходимости и целесообразности организации подобных центров, обеспечивающих комплексное лечение хронической боли, включая и интервенционные методы, на сегодняшний день отсутствует [7].

Степень разработанности темы

В отечественной литературе имеются небольшое количество исследований, подтверждающими эффективность интервенционных методов лечения болевых синдромов у неонкологических больных [58, 29, 8, 66]. На сегодняшний день явно недостаточно ретроспективных исследований по эффективности интервенционных методов лечения хронической боли [11]. По психотерапии ХБС имеются обзоры литературы, основанные преимущественно на зарубежных данных [38,65]. На сегодняшний день практически отсутствуют данные по встречаемости хронических болевых синдромов в амбулаторной практике [37], характеристики пациентов, посещающих центры лечения боли. Кроме того,

отсутствуют сами официальные документы, регламентирующие работу центров лечения боли.

Вышеописанные проблемы указывают о своевременности, целесообразности и важности проведения исследований для улучшения как диагностики, так и методов лечения хронических болевых синдромов.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с хроническими неонкологическими болевыми синдромами в многопрофильном стационаре путем совершенствования диагностики и методов противоболевой терапии.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность интервенционных методов лечения хронической боли при стенозе позвоночного канала и корешковом синдроме.
2. Определить эффективность интервенционных методов лечения фасеточного синдрома и синдрома крестцово-подвздошного сочленения.
3. Разработать и валидизировать краткий личностный опросник для определения психопатологического состояния у пациентов с хронической болью в нижней части спины и оценить его эффективность.
4. Оценить эффективность методов психологического сопровождения пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом в нижней части спины.
5. Оценить в эксперименте на лабораторных животных безопасность и эффективность ксенона, вводимого подкожно при хронической нейропатической боли и разработать способ лечения хронической нейропатической боли.
6. Определить клиническую анальгетическую эффективность и безопасность ксенона, вводимого подкожно, при лечении хронической нейропатической боли и разработать способ лечения постгерпетической невралгии.
7. Обосновать целесообразность и значимость создания центра лечения боли в многопрофильном стационаре.

Научная новизна исследования

Впервые научно доказана эффективность этапного подхода к лечению хронического болевого синдрома корешковой этиологии при радикулопатиях и стенозах позвоночного канала, при фасеточной боли в поясничном отделе позвоночника, а также при синдроме крестцово – подвздошного сочленения.

Впервые в России доказана аналогичная эффективность интерламинарных и сакральных эпидуральных блокад в лечении хронической боли при стенозе позвоночного канала. Научно обоснована высокая удовлетворенность пациентов результатами интервенционных методов лечения, включающих эпидуральные блокады местными анестетиками с глюкокортикостероидами, интра- и параартикулярные инъекции глюкокортикоидов и радиочастотную абляцию корешков спинномозговых нервов.

В эксперименте на животных на разработанной модели нейропатической боли научно доказана безопасность и анальгетическая эффективность ксенона (Патент РФ №2726048 «Способ лечения хронической боли»). Впервые в мире научно обоснована безопасность и клиническая эффективность ксенона, вводимого подкожно, при лечении фармакорезистентной формы постгерпетической невралгии (получено уведомление о приеме и регистрации заявки на изобретение «Способ лечения хронической постгерпетической невралгии» №2022124381 от 13.09.2022г.).

Впервые научно обоснован и валидизирован оригинальный опросник психологического здоровья пациента, позволяющий быстро оценить наличие таких психологических проблем, как депрессия, тревога, астенизация и инсомния (Свидетельство госрегистрации программ для ЭВМ №2022662409).

Впервые в России была доказана высокая частота встречаемости хронических болевых синдромов в амбулаторной практике.

Научно обоснована необходимость создания центров лечения боли в многопрофильных стационарах для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретически обоснована эффективность этапного подхода в интервенционном лечении хронической боли в нижней части спины, вызванной синдромом фасеточных суставов, болью корешковой этиологии, болью в крестцово – подвздошном сочленении. Выдвинута и научно обоснована в эксперименте и подтверждена в клинике гипотеза об анальгетической активности ксенона, вводимого подкожно, при нейропатической боли. Уточнена распространенность хронического неонкологического болевого синдрома. Теоретически значимы доказательства эффективности психотерапевтических методов в лечении психопатологических нарушений у пациентов с хронической болью. Теоретически обоснована необходимость организации центров лечения боли в многопрофильных стационарах.

Практическая значимость исследования заключается в разработке алгоритма лечения пациентов с хронической болью в нижней части спины корешковой этиологии, фасеточными синдромами и болью в крестцово-подвздошном сочленении. Разработан новый метод лечения хронической боли, который эффективен у пациентов с резистентными формами нейропатических болевых синдромов. Предложен краткий «опросник психологического здоровья», позволяющий на амбулаторном приеме быстро и эффективно выявить клинически значимые психопатологические состояния у пациентов с хроническим болевым синдромом и оценить динамику его лечения. Обоснована необходимость создания противоболевой службы в многопрофильном стационаре.

Была изучена встречаемость хронических болевых синдромов в практике поликлинического терапевта, оценены финансовые затраты на прием пациентов с хроническими болевыми синдромами в поликлиниках Российской Федерации, обоснована необходимости развивать службу лечения хронической боли в стране. Результаты проведенного анализа деятельности ЦЛБ позволили выявить резервы медико-организационного характера в целях повышения эффективности работы противоболевой службы.

Методология и методы исследования

В основе исследования и написании диссертации лежали методологические основы научного познания с применением принципов доказательной медицины. В процессе исследования использовался дизайн, разработанный автором. В исследовании применялись методы лабораторной, клинической и инструментальной диагностики. Полученные данные обрабатывались и анализировались с применением статистических методов. Объектом исследования являлись пациенты с хроническими болевыми синдромами, в эксперименте на лабораторных животных – интактные крысы и животные с воспроизведенной моделью хронической нейропатической боли. Также предметом исследования являлись методики лечения хронической боли.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпидуральное и трансфораменальное введение глюкокортикостероидов, а также радиочастотная абляция корешков спинномозговых нервов являются высокоэффективными методами лечения хронической боли, обусловленной радикулопатиями в нижней части спины и синдромом крестцово-подвздошного сочленения.

2. «Опросник психологического здоровья», сопоставимый по своей эффективности с традиционными оценочными шкалами, в процессе лечения хронической боли в нижней части спины, позволяет мониторировать психопатологическое состояние пациентов.

3. В эксперименте на животных и клинических наблюдениях обоснованы отсутствие токсического действия и анальгетическая эффективность ксенона, введенного подкожно.

4. Обоснована необходимость и целесообразность создания центра лечения боли в составе многопрофильного стационара, позволяющего обеспечить высокотехнологичную противоболевую помощь.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе исследования обусловлена достаточной выборкой клинических наблюдений, репрезентативностью исследуемых групп, достаточным периодом наблюдения за пациентами после проведенного вмешательства, использованием современных методов диагностики, статистических методов обработки полученных данных. Полученные собственные результаты были проанализированы в разрезе данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Экспериментальные методы исследования проводились совместно с сотрудниками лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. Качество результатов исследований определялось с использованием аттестованных контрольных материалов, а также с помощью федеральной системы оценки качества и Всемирной системы внешнего контроля качества EQAS.

Статистический анализ данных включал определение принадлежности данных нормальному закону распределения, описание данных, оценку связи и оценку различий. Для верного выбора способа описания и анализа данных в первую очередь определяется их вид и распределение. В данной работе для определения нормальности распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка и критерий Шапиро-Франсия.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии байкальского региона» (Улан-Уде, 2014), на XI-ой краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов «Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Красноярск, 2015), на II-ой научно-практической конференции «Современные неврологические технологии» (Красноярск, 2015), на VI-ом сибирском медико-фармацевтическом форуме (Красноярск, 2015), на V-ом форуме «Человек и лекарство» (Красноярск, 2016), на XVI всемирном конгрессе анестезиологов (Гонконг, 2016), на XIII-ой краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов «Актуальные

вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Красноярск, 2017), на междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Байкальские неврологические встречи 2017» (Иркутск, 2017), на I-ой региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы лечения боли» (Красноярск, 2018), на региональной конференции с международным участием «Регионарная анестезия и периоперационное обезболивание» (Архангельск, 2019), на II-ой региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы лечения боли» (Красноярск, 2019), на международной конференции «Pain in the Baltics» (Таллин, 2019), на VII-ой межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрореабилитации» (Красноярск, 2020), на III-ей региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы лечения хронической боли» (Красноярск, 2021), на XIV-ом, XIX-ом и XX-ом съездах федерации анестезиологов и реаниматологов России (Казань, 2014, Москва, 2021, Санкт - Петербург, 2022), на I-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы лечения хронической боли» (Красноярск, 2022).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии института постдипломного образования ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Практическое использование результатов исследования

Материалы представленной работы применяются в лекциях и семинарских занятиях, проводимых со студентами шестого курса, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», с курсантами, проходящими специализацию по программам повышения квалификации ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Результаты исследования в виде рекомендаций, «опросника психологического здоровья», алгоритмов интервенционных методов лечения

хронических болевых синдромов применяются в клинической практике врачей ФГБУ Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России (г. Красноярск), филиале ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России КБ №42 (г. Зеленогорск), КГБУЗ «Красноярского краевого онкологического диспансера имени А.И. Крыжановского», ФГБУЗ Клинической больницы №51 ФМБА России (г. Железногорск), ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканской клинической больницы имени Г.Я. Ремишевской» (г. Абакан), ГБУЗ г. Москвы городской клинической больницы им. С.С. Юдина департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва).

Публикации по теме исследования

На тему диссертационного исследования опубликовано 29 печатных статей в журналах и сборниках, в том числе 12 работ – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для опубликования диссертационных работ. В числе указанных, 2 работы вошли в издания из библиографической базы «Scopus», получено 1 свидетельство госрегистрации программ для ЭВМ и 1 патент.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст работы изложен на 281 странице, включает в себя 55 иллюстраций и 64 таблицы.

В библиографическом списке диссертационной работы имеется 290 источников литературы, среди которых - 69 отечественных, 221 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором проведено планирование исследования, разработан его дизайн, сформулированы цели и задачи работы, проведен обзор научной литературы по теме диссертации. Соискателем проведен набор и статистический анализ

полученных данных. У большинства пациентов, описанных в работе, осмотр, диагностика, консультации и лечение произведены лично автором.

Автор лично провел большинство интервенционных вмешательств у пациентов, входящих в исследуемую группу, осуществлял наблюдение и опрос пациентов на всех этапах исследования, провел анализ полученных у пациентов с хронической болью клинических и лабораторных данных.

Соискателем лично проведены эксперименты по моделированию нейропатического болевого синдрома у лабораторных животных и его лечение с помощью подкожных инъекций ксенона. Автором лично проведено пилотное клиническое исследование эффективности подкожных инъекций ксенона у пациентов с постгерпетической невралгией. Соискатель лично произвел статистическую обработку полученных данных, интерпретацию и анализ результатов, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту, написал текст диссертационной работы и автореферата.

ГЛАВА 1

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

(аналитический обзор литературы)

Введение

Боль – основная причина, при которой люди обращаются за медицинской помощью, причем тремя из десяти основных причин являются остеоартрит, боли в спине и головные боли [274]. Уровень распространенности хронической боли варьируется от 11% до 40%, составляя в среднем 20,4% [112]. В Великобритании показатель распространенности хронической боли составляет 43,5%, при этом частота умеренных и тяжелых болей варьируется от 10,4% до 14,3%, а показатель выздоровления составляет только 5,4% [222]. В России распространенность хронического болевого синдрома составляет более 40 % от взрослого, причем трудоспособного, населения [24]. Были выявлены более высокие показатели распространенности хронической боли в странах с низким уровнем дохода [158], среди женщин, у малообеспеченных лиц, ветеранов вооруженных сил и людей, проживающих в сельской местности [221]. Кроме того, у бездомных распространенность хронической боли колеблется от 47% до 63% [106]. Хроническая боль связана с сокращением ожидаемой продолжительности жизни. Так, было установлено, что у пациентов с онкологической патологией средняя продолжительность жизни у лиц с сильной болью составляла 27 месяцев по сравнению с 71 месяцем у лиц без боли [92].

1.1. Современная терминология хронической боли

Ведя речь о хронической боли, необходимо обозначить основные термины, которыми оперирует современная наука о боли. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 2020 г приняла следующее определение, ставшее сегодня догмой: «Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное или схожее с действительным или возможным повреждением тканей»

[271]. Данное определение сопровождалось комментарием, что боль, являясь личным опытом человека, может оказывать неблагоприятное воздействие на функционирование, социальное и психологическое благополучие, жалобы человека на боль следует уважать, боль и ноцицепция — разные явления, словесное описание — лишь один из возможных способов выражения боли, а отсутствие способности разговаривать не исключает того, что человек может испытывать боль [266].

Было определено, что хроническая первичная боль — это боль, продолжающаяся более 3-х месяцев, в пределах одной или нескольких анатомических областей и связанная со значительным ухудшением качества жизни, нарушением функций и эмоциональным стрессом. [70].

По определению «хронический вторичный болевой синдром» - вторичная боль, связанная с иными ранее существующими заболеваниями, у которых болевой синдром был одним из симптомов, и сохранился после излечения основной болезни, превратившись в самостоятельную преобладающую проблему. [51].

Хроническая боль — частая и сложная мировая проблема, оказывающая существенное влияние, не только на отдельных людей, но и на социум в целом [158]. Сегодня хроническая боль — это основной источник страданий людей и причина нетрудоспособности работников [160].

С 1 января 2022 г. официально вступила в силу Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Несмотря на то, что переход к новой системе будет происходить до 2027 года, в МКБ-11[167] «Хроническая боль» рассматривается как самостоятельное понятие, обозначающее отдельный диагноз (MG30) [62]. В свою очередь, эта нозология в МКБ-11 подразделяется на несколько подгрупп (рубрикаций) — по локализации, временным показателям, механизму развития и генезу возникновения [70].

Термин «хроническая боль» принадлежит к категориям, на которых базируется построение всех остальных дефиниций видов хронической боли. В МКБ-11 содержатся наиболее частые и клинически значимые виды хронических

болевых состояний, предложенная современная рубрификация рекомендуется для клинического применения в широкой практике и научных исследованиях.

Комиссией, тесно работавшей с Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) и Всемирной организацией здравоохранения, для утвержденной классификации были определены и отмечены следующие основные виды боли [113]. Хроническая первичная боль определяется как боль в одном или нескольких анатомических областях, которая сохраняется или рецидивирует в течение 3 месяцев и более. Такая боль связана с эмоциональным компонентом или значительным нарушением качества жизни (становится препятствием в быту и при исполнении социальных ролей) и не может быть лучше объяснена другим хроническим состоянием. Это новое феноменологическое определение, созданное потому, что этиология многих форм хронической боли неизвестна. Общие состояния, такие как, например, боль в спине, которая не идентифицируется как мышечно-скелетная или невропатическая боль, хроническая распространенная боль, фибромиалгии и синдром раздраженного кишечника, отражаются в этом разделе. Термин «первичная боль» был выбран в тесном сотрудничестве с ревизионной комиссией МКБ-11, которая сочла, что это наиболее широко приемлемый термин, в частности, с точки зрения неспециалистов [263].

Целевая также группа решила выделить онкологическую боль как отдельную единицу, поскольку существуют специальные руководства по ее лечению. Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием В новой классификации различается по механизму происхождения. Выделяют хроническую боль, обусловленную злокачественным новообразованием, и хроническую боль, связанную с лечением опухоли. Это может быть, к примеру, полинейропатия, обусловленная рентген - терапией, полихимиотерапией, и др. Боль, связанную с раком, подразделяют в зависимости от локализации на висцеральную, костную (или мышечно-скелетную) и соматосенсорную (невропатическая). Боль, не связанная с лечением, описывается как непрерывная (фоновая боль) или прерывистая (эпизодическая боль) [266].

Хроническая послеоперационная или посттравматическая боль введена как отдельный термин в связи с возможностью сохранения боли после нормального заживления травм и областей хирургических вмешательств. Такая боль определяется как та, которая развилась после хирургического вмешательства или повреждения тканей (включая ожоги) и сохраняется не менее 3 месяцев после операции или травмы тканей; это определение исключения, так как необходимо исключить все другие причины боли (инфекция, рецидивирующее злокачественное новообразование), а также боль от ранее существовавшего заболевания [264].

Ввиду различной причинно-следственной связи, а также с судебно-медицинской точки зрения целесообразным считается разделение послеоперационной боли и боли после всех других травм. В зависимости от вида операции хроническая послеоперационная боль часто бывает нейропатической (в среднем 30% случаев с диапазоном от 6% до 54% и более). Боль, включающая такой невропатический компонент, обычно более выражена, чем ноцицептивная, и влияет на качество жизни более неблагоприятно. Считается, что данный тип боли вызывается хирургическим или травматическим повреждением нерва, но тот факт, что идентифицируемое повреждение нерва можно обнаружить только у одной трети пациентов, предполагает, что проблема может быть гораздо более сложной, чем простое повреждение нерва [289].

В 1994 году Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определила нейропатическую боль как «боль, инициированную или вызванную первичным поражением или дисфункцией нервной системы» [206]. Это определение подвергалось широкой критике, в основном из-за термина «дисфункция», и в 2008 г. группа экспертов предложила новое определение, одобренное IASP в 2011 году: «боль, возникающая как прямое следствие поражения или заболевания соматосенсорной системы» [99].

В хронической нейропатической боли выделяют периферическую и центральную нейропатическую боль. Нейропатическая боль бывает спонтанной или вызванной в виде усиленного ответа на болевой раздражитель (гипералгезия),

или болезненного ответа на обычно безболезненный раздражитель (аллодиния). Диагноз «нейропатическая боль» предполагает наличие в анамнезе заболевание нервной системы, например, в результате инсульта, прямого повреждения нерва или диабетической невропатии, а также нейроанатомически правдоподобного распределения боли, поражения или заболевания нервной системы, например, с помощью визуализации, биопсии, нейрофизиологических или лабораторных тестов. Кроме того, должны присутствовать отрицательные или положительные сенсорные признаки, совместимые с территорией иннервации пораженной нервной структуры.

Международное общество головной боли (IHS) разработало классификацию головной боли. Эта классификация различает первичную (идиопатическую), вторичную (симптоматическую) головную боль и орофациальную боль, включая краниальную невралгию. Хроническая вторичная головная боль или орофациальная (лицевая) боль, по определению - головная или лицевая боль, присутствующая не менее двух часов в день не реже 50% дней на протяжении более 3 месяцев [267].

Наиболее распространенными хроническими орофациальными болями являются височно-нижнечелюстные расстройства, которые были включены в этот подраздел хронической боли. Хроническая орофациальная боль может быть локализованным проявлением первичной головной боли. Это часто встречается при тригеминальной вегетативной цефалгии, реже при мигрени и редко при головной боли напряжения. Некоторые хронические орофациальные боли, такие как посттравматическая невропатическая боль тройничного нерва, персистирующая идиопатическая орофациальная боль и синдром жжения во рту, перекрестно ссылаются, например, на первичную хроническую боль и нейропатическую боль [84].

Хроническая вторичная висцеральная боль, по определению, постоянная или периодическая боль, причиной которой, являются заболевания внутренних органов таза, грудной клетки или брюшной полости [162]. Появление боли обычно обусловлено растяжением, либо сдавлением, воспалением, сосудистыми

нарушениями (ишемия, тромбоз). Боль обычно ощущается в соматических тканях стенки тела (кожа, подкожная клетчатка, мышцы) в областях, которые получают ту же сенсорную иннервацию, что и внутренний орган, являющийся источником симптома (отраженная висцеральная боль). Интенсивность симптома может не иметь отношения к степени внутреннего повреждения или пагубной висцеральной стимуляции [265].

Хроническая вторичная скелетно-мышечная боль, по определению, это постоянная или периодическая боль, появляющаяся вследствие заболевания или повреждения костей, суставов, мышц или мягких тканей опорно-двигательного аппарата. В хронической вторичной скелетно-мышечной боли выделяют боль, обусловленную постоянным воспалением из-за инфекционного процесса либо аутоиммунного заболевания, морфологических изменений (например, остеоартрит, боль после скелетно-мышечной травмы) либо заболеванием нервной системы (например, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз) [268].

Благодаря современной терминологии и классификации хронической боли упростились и стали четче не только правильная формулировка диагноза у пациентов с хроническим болевым синдромом, но и проведение эпидемиологических исследований. Все вышеперечисленное, в конечном итоге, способствует правильному выбору стратегии лечения хронической боли.

1.2. Хроническая боль как болезнь

Хроническая боль не выполняет защитной или иной биологической функции. Традиционно исследователи и клиницисты применяли биомедицинский подход к пониманию выявления и устранения хронической боли. Эта стратегия была сосредоточена исключительно на патофизиологических сенсорных и неврологических процессах и симптоматике боли, но адекватно не учитывала особенности конкретного пациента.

В качестве альтернативы еще в 70-х годах прошлого века был предложен биосоциальный подход, подразумевающий персонализацию медицинской помощи [143]. К сожалению, до сих пор множество врачей не практикуют

биосоциальный подход, игнорируя реальные механизмы хронической боли и проблемы медицинского менеджмента, тем самым ухудшая перспективы терапии [240].

Современная тенденция к персонализированной медицине не только породила новые концепции, включая переопределение хронической боли как многомерного биопсихосоциального явления, но также привела к тому, что Всемирная организация здравоохранения приняла решение включить хроническую боль в МКБ 11-го пересмотра, которая во многих странах начнет действовать с 2022- 2023 гг, в качестве самостоятельного заболевания [239].

Боль документально считается самостоятельным заболеванием, требующим особого подхода к лечению. Теперь цель клинициста состоит в том, чтобы оценить не просто боль, а «человека в целом», и выяснить, как нейробиологические и психосоциальные процессы влияют на общее ощущение боли пациентом.

Основой клинической оценки является тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование и клиническое интервью, которые предоставляют информацию о локализации боли, ее источнике, типе, степени тяжести, стойкости и психосоциальном влиянии [127].

Предварительные результаты могут объяснить наличие и тяжесть признаков, симптомов и функциональных нарушений, подтвердить диагноз и разработать план ведения и/или предупредить клинициста о необходимости дополнительных исследований. Следует учитывать не только результаты исследований и анамнез, но и культурные, гендерные, возрастные различия в восприятии боли для возможной коррекции болевого поведения [216].

Болевое поведение определяется как действия пациента, когда он испытывают боль. Это поведение включает как типичное указание на боль, например, разговор о боли, гримаса, хромота, медленное движение и прием анальгетиков. Болевое поведение является ответом на все формы боли, связанные с повреждением тканей, болевыми ощущениями, мыслями, эмоциями и страданиями [166]. Поведение, связанное с болью, также зависит от предыдущего

жизненного опыта, ожиданий и культурных традиций с точки зрения того, как выражается боль. Интересно, что поведение, связанное с болью, также зависит от психосоциальной среды, в частности, от того, как на него реагируют окружающие люди, с которыми человек живет, работает и контактирует.

Понимание того, что хроническая боль – это болезнь, знание того, как определять боль, может существенно помочь в ее терапии.

1.3. Патофизиология хронической боли

Хроническая боль, как любое хроническое заболевание, не проходит сама по себе, она может сохраняться после излечения от основного заболевания, а потому требует специальных знаний в области патофизиологии для формирования эффективного междисциплинарного подхода к лечению [88].

Хроническую боль по механизму возникновения подразделяют на нейропатическую (связанную с повреждением нерва), ноцицептивную (вызванную длительной активацией ноцицептивных рецепторов) и ноципластическую [118]. На патофизиологию боли влияет группа сосуществующих психосоциальных факторов. Как отрицательные факторы риска, например, нарушения настроения или сна, так и положительные факторы устойчивости, такие как социальные/межличностные отношения и активное преодоление трудностей, обуславливают уникальное ощущение боли у пациентов [90].

Ноцицептивная боль – это та боль, которая возникает в ответ на раздражение рецептора и обычно связана с повреждениями тканей, которые спровоцированы травмой, незаживающим повреждением или воспалительными процессами, а не повреждением центральной или периферической нервной системы. Чаще всего подобный тип боли относится к острой, но в вопросах хронизации следует рассматривать ноцицепцию как возможный компонент хронического болевого синдрома в связи с присутствием феноменов периферической и центральной сенситизации.

После взаимодействия ноцицептора и повреждающего стимула неизбежно развивается три процесса: прямая активация ноцицепторов (тепловое, холодное механическое воздействие), выход альгогенных веществ (химических передатчиков — «посредников»), периферическая сенситизация — увеличение чувствительности периферических ноцицептивных волокон в ответ на непрекращающуюся болевую стимуляцию, что обуславливает увеличение интенсивности боли в месте повреждения и вокруг него. Результат этого процесса клинически проявляется развитием первичной гипералгезии (в зоне повреждения). Бесконтрольное усиление активности периферических ноцицептивных волокон под влиянием альгогенов рано или поздно приводит к вторичной гипералгезии вследствие избыточного возбуждения ноцицептивных структур в ЦНС. В результате присутствует патологическое наличие боли даже без воздействия на тканевые рецепторы, т.е. боль может сохраняться и после прекращения раздражающего воздействия [102, 164].

Следует отметить, что чаще всего подобный тип боли возникает при наличии хронического воспаления. Подобный тип боли характерен при дегенеративных изменениях, возникающих в межпозвонковых дисках, при фасеточной артропатии, в результате травм (например, ожоги, разрывы мышц) и пр. [281].

Патофизиология нейропатической боли принципиально иная. Нейропатическая боль является прямым следствием поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы. Повреждение периферического нерва вызывает постоянную эктопическую активность в нервных волокнах. Высвобождение многочисленных цитокинов, в том числе интерлейкина- 1β (IL- 1β), IL-6 и фактора некроза опухолей- α (TNF- α), активирует иммунную систему, которая, в свою очередь, может влиять на функцию нейронов и увеличивать их возбудимость. Иммунные клетки реагируют в месте поражения, далее - в ганглиях дорсального корешка, где находятся клеточные тела периферических соматосенсорных нейронов, и в дорсальных рогах спинного мозга [199]. Медиаторы, выделенные микроглией дорсальных рогов, возбуждают

близлежащие нейроны, снижая эффекты ГАМК, усиливая тем самым патологическое возбуждение поврежденного нерва.

Центральная сенситизация, также известная как ноципластическая боль, сенсорная гиперчувствительность или центральная гиперчувствительность, центральная сенсбилизация возникает в результате измененной ноцицепции при отсутствии активации периферических ноцицепторов в результате повреждения тканей, поражения соматосенсорной системы или заболевания, вызывающего боль. У пациентов с нейропатической болью отмечена высокая частота психопатологических нарушений [119].

Ноципластическая боль (без объективных признаков повреждения тканей или нервов) проявляется острой, диффузной, грызущей, ноющей болью. Часто наблюдаются когнитивные нарушения, бессонница и утомляемость. Область сенсорного дефицита не зависит от пораженного дерматома. Моторный дефицит проявляется генерализованной слабостью и утомляемостью. Диффузная гипералгезия на механические раздражители возникает чаще, чем аллодиния, и оба эти состояния часто связаны с психосоциальным стрессом. Гипертонус симпатической нервной системы часто встречается при диффузных (фибромиалгия) и висцеральных болях (синдром раздраженного кишечника). Ноципластическая боль связана с фибромиалгией, синдромом раздраженного кишечника, тазовыми болями и др. [200].

В последние годы появились новые сведения о патофизиологических механизмах боли и роли антагонистов фактора роста нервов, влияния микроглии в ЦНС, об активаторах АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) и генетических изменениях, влияющих на восприятие боли и возможности воздействия на них медикаментозно [117].

Антагонисты фактора роста нервов. Фактор роста нервов (NGF) представляет собой полипептид, способствующий воспалению и сенсбилизации, который связывается с киназой рецептора тропомиозина А (TrKA) и рецепторами p75.

Рецепторы TrKA на тучных клетках запускают высвобождение гистамина, усиливая воспаление и вероятно формируя гиперчувствительность к боли. Активация рецепторов TrKA и P75 в периферических ноцицепторах приводит к выбросу целого каскада нейромедиаторов, увеличению транскрипции различных молекул и рецепторных белков, участвующих в ноцицепции (вещество P, пептид, связанный с геном кальцитонина, нейротрофический фактор головного мозга др.), которые впоследствии продуцируют болевые сигналы в ЦНС [237].

Было высказано предположение, что моноклональные антитела против фактора роста нервов могут подавлять активацию гистамина и влиять на боль на уровне транскрипции, уменьшая продукцию клеточных и субклеточных элементов. На сегодняшний день созданы три типа антител.

Танезумаб, человеческий иммуноглобулин-2, исследовался при остеоартрите (ОА), хронической боли в пояснице и метастатическом поражении костей. Было обнаружено, что танезумаб обладает высокой специфичностью и селективностью в отношении фактор роста нервов. Метаанализ исследований фазы 3 показал благоприятные результаты по сравнению с плацебо, напроксеном и оксикодоном. Танезумаб продемонстрировал анальгетический эффект у пациентов с ОА и болью в пояснице в дозе 2,5 мг - 5 мг длительностью до 8 недель [244]. Анализ использования танезумаба показал, что дозы 10 мг и выше повышают риск быстро прогрессирующего остеоартрита (до 6,3%) и частоты замены сустава, особенно при одновременном применении НПВС и переломах в анамнезе [254].

Фазинумаб и Фулранумаб - два препарата, клинические испытания которых были приостановлены из-за опасений быстро прогрессирующего остеоартрита [154,139].

Таким образом, несмотря на наличие многообещающих теоретических предпосылок, антагонисты фактор роста нервов (NGF), используемые в качестве анальгетиков, к сожалению, имеют побочные эффекты, которые перевешивают их преимущества.

Микроглия и нейропатическая боль. Микроглия – это клетки ретикулоэндотелиальной системы, составляющие от 10% до 20% всех клеток ЦНС. С наибольшей плотностью они присутствуют в гиппокампе, базальных ганглиях, желатинозной субстанции, и ответственны за значительную часть того, что мы называем нейропластичностью. Кроме того, микроглия участвует в клеточных процессах, происходящих во время и после повреждения нерва, которое является одним из условий развития нейропатической боли [257].

Когда нерв поврежден, микроглия подвергается «микроглиозу», или активации и миграции, что позволяет ей выполнять защиту поврежденных нервов, фагоцитоз клеточного дебриса, влияя на высвобождение цитокинов и других модуляторов воспаления. Активация микроглии в задних рогах спинного мозга была связана с гипералгезией. В эксперименте показано, что интратекальное введение ингибиторов p38, таких как миноциклин, ингибирует активацию микроглии и снижает болевой синдром за счет ослабления нейропатической боли [174].

Поскольку большее количество глиальных клеток расположено в области Th8–Th11, исследования на пациентах с болями в спине и нижних конечностях показали лучшие результаты обезболивания при использовании дифференциальной целевой мультиплексной стимуляции спинного мозга по сравнению со стандартной стимуляцией спинного мозга [277].

Влияние микроглии на пластичность нейронов и способность модулировать этот ответ могут иметь большое значение в лечении, профилактике и лечении хронических болевых синдромов.

Активаторы протеинкиназы. Протеинкиназа представляет собой фермент, участвующий в клеточном гомеостазе, который поддерживает уровень клеточной энергии, регулируя производство и потребление АТФ. Гипоксия, гипогликемия или химическое повреждение влияет на клетку, уровень АТФ снижается, что активирует АМРК для восстановления баланса. АМРК действует как регулятор-ингибитор ферментативных путей, связанных с хронической болью, включая

митоген-активируемую протеинкиназу и рапамициновый комплекс млекопитающих [253].

Исследования на мышах показали, что активация AMPK может уменьшить повреждение периферических нервов и аллодинию в течение 7 дней после повреждения. Активаторы AMPK также продемонстрировали полное устранение давнего повреждения нерва в течение 60 дней после события [87].

Генетика и боль. Генетические исследования показали, что ноцицепция, хронические болевые синдромы и эффективность обезболивания обусловлены наследственными признаками.

Классическим примером является метаболизм кодеина, анальгетически неактивного соединения, посредством О-деметилования системой цитохрома CYP2D6 в морфин. Примерно от 7% до 10% представителей европеоидной расы имеют дефицит CYP2D6, что приводит к неэффективности препарата [95].

Ген, кодирующий μ -опиоидный рецептор OPRM1, имеет известный полиморфизм A118 G с тремя генотипами (AA, AG, GG). Было показано, что пациенты, проходящие химиотерапию оксалиплатином, имели разные результаты обезболивания трамадолом в зависимости от аллельного генотипа. Аллель G отвечает за замену аминокислоты с аспарагина на аспарагиновую кислоту на N-конце μ -опиоидного рецептора, что может изменить связывание и/или реакцию на субстраты. Наличие аллеля G приводило к потребности в более высокой дозе наркотического анальгетика и более высоким показателям боли, чем генотипы, несущие два аллеля AA [272].

Существуют и другие не связанные с опиоидами генетические аспекты, влияющие на формирование острого и хронического болевого синдрома. Так были установлены определенные типы ионных каналов, которые участвуют в различных звеньях формирования боли, а мутации в генах их кодирующих могут привести к развитию различных болевых синдромов. Эти патологические состояния называют каналопатиями. Сам термин объединяет более чем 30 гетерогенных состояний, где в основе лежит генетический дефект в функции ионных каналов. Было показано, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в

различных генах имеют отношение к ощущению боли, либо уменьшая, либо усиливая её восприятие. Это обусловлено участием ионных каналов различных классов во многих процессах трансдукции, передачи и модуляции ноцицептивного сигнала. Было показано, что гаплотипы генов ионных каналов SCN9A (натриевый канал), CACNA2D3 (кальцевый канал), KCNS1 (калиевый канал), CACNG2 (кальцевый канал) и P2RX7 (АТФ-управляемый ионотропный рецептор) связаны с измененной болевой чувствительностью после операции [93].

Мутации в гене потенциал-зависимого натриевого канала Na v 1.7 (кодируемый SCN9A) могут обуславливать развитие как тяжелого болевого синдрома, так и полную нечувствительность к боли. Этот подтип натриевых каналов избирательно экспрессируется в сенсорных и вегетативных нейронах. Мутации в гене, приводящие к повышенной функции натриевого канала, ответственны за такие синдромы, как наследственная эритромиалгия, пароксизмальное экстремальное болевое расстройство (семейная ректальная боль) и невропатия мелких волокон. Установлено, что мутации в других подтипах потенциалзависимых натриевых каналов также связаны с болевыми расстройствами, включая Na v 1.8 (SCN10A), обуславливающим невропатию мелких волокон и Na v1.9 (SCN11A), связанного с врожденной нечувствительностью к боли [93].

Фермент катехоламин-О-метилтрансфераза отвечает за деградацию катехоламинов в различных структурах периферической и центральной нервной системы. Однонуклеотидные полиморфизмы и гаплотипы, их содержащие, кодируют фермент со сниженной активностью, что влияет на процессы модуляции и перцепции боли, приводя к повышенной болевой чувствительности [157]. Гаплотипы гуанозинтрифосфатциклогидролазы аналогичным образом связаны с уменьшением боли как при онкологических, так и при доброкачественных (связанных с ламинэктомией) болях [163].

Болевое поведение и катастрофизация боли, характеризующиеся высоким уровнем беспокойства, уязвимости и негативизма, были связаны с наличием мутации в области промотора гена транспортера серотонина [178].

Влияние на нейрональную пластичность на ключевых этапах болевого каскада посредством действия на специфические рецепторы или медиаторы позволит воздействовать на механизмы формирования постоянной хронической боли. Генотипирование позволит персонализировать обезболивание, особенно при использовании опиоидных препаратов.

1.4. Психологические аспекты хронической боли

Нейроматричная теория боли предполагает, что боль представляет собой многомерное переживание, вызванное характерными «нейросигнатурными» паттернами нервных импульсов, генерируемыми широко распространенной нейронной сетью — «нейроматрицей самости тела» — в мозгу. Нейроматрица, которая определяется генетически и модифицируется сенсорным опытом, является основным механизмом, генерирующим нейронный паттерн, вызывающий боль [104].

Таким образом, психологические аспекты являются важными составляющими современной биопсихосоциальной концепции хронической боли. Известно, что катастрофизация боли, тревога, связанная с болью, тревожность как черта личности, невротические черты (личностный уровень негативной аффективности, депрессивные переживания и стресс, снижение самоэффективности, неблагоприятные жизненные события и посттравматические стрессовые ситуации) присутствуют в различной степени у пациентов с хронической болью. Эмоции, мысли и стресс могут влиять на длительность и силу болевого синдрома, что приводит к когнитивно-эмоциональной сенсibilизации. Катастрофизация, например, связана с активацией нейроматрицы боли, усилением боли, аффективным дистрессом, инвалидизацией и ухудшением результатов лечения [101].

Одно из самых частых сопутствующих состояний у пациентов с хронической болью является депрессия. С депрессией пациенты с хронической болью могут столкнуться в течение заболевания из-за постоянной фрустрации, невозможности облегчить болевые ощущения, непонимания причин основного

заболевания, неоднократных неудач при лечении, непонимания со стороны близких, ограничения в физической, а порой и в социальной активности. Наличие депрессии до появления боли может только усугубить состояние человека, подтвердив его убеждения о невозможности контроля над болью и ее ослаблении. Страх перед появлением боли и переживания о том, как избежать болевого воздействия, усугубляют развитие психопатологических симптомов [4].

Между хронической болью и депрессией существует физиологическое сходство. Например, норадреналин и серотонин, участвующие в патофизиологии депрессии, влияют на нисходящее торможение восприятия боли. Оба указанные нейротрансмиттеры действуют в лимбической системе и периаквадуктальных областях, модулируя поступающие болевые стимулы [288].

Тревога — состояние, характеризующееся когнитивными, соматическими, эмоциональными и поведенческими компонентами, вызывающими страх и беспокойство. Тревога приводит к увеличению интенсивности и продолжительности чувства страха, часто сопровождается физическими ощущениями, такими как учащенное сердцебиение и одышка, в то время как когнитивный компонент влечет за собой ожидание не определенной опасности. И боль, и тревога сигнализируют о надвигающейся опасности и о необходимости действий, направленных на избегание опасности.

Катастрофизация у пациентов с хронической болью является наиболее ярким проявлением расстройств социальной коммуникации, это психопатологический процесс, отличный от депрессии и характеризующийся негативной оценкой болевых симптомов, дезадаптацией и повышенным вниманием к проявлениям боли [227].

Катастрофизация связывает депрессию и боль, определяя как влияние боли на аффективную сферу, так и обратный процесс. Катастрофизация включает 3 составные компонента: постоянные мысли о болевых симптомах (размышления о каком-либо симптоме, преувеличение значимости одних факторов и одновременное преуменьшением значимости других), преувеличение тяжести заболевания (ожидание чего-то плохого, преувеличение тяжести заболевания) и

ощущение безнадежности (считает сложившуюся ситуацию непреодолимой) [173]. Катастрофизация боли тесно связана с болевым поведением, а порой и формирует его, что может привести к кинезиофобии. Нередко пациенты с болью в спине стараются избежать боли, ограничивают объем движения, используют определенные позы [134].

В настоящее время внимание многих специалистов направленно на психологические механизмы в развитии болевой симптоматики. Часто можно встретить проявления ятрогении (как тип отношения к болезни), депрессивного состояния, повышенной как личностной, так и ситуативной тревожности, все они могут потенциально усилить болевые ощущения и усугубить влияние боли на повседневную жизнь. Уровень боли так же может зависеть от возраста пациентов и их когнитивных способностей [21].

По данным исследований у пациентов с ХБС развиваются специфические психологические проблемы, связанные с отсутствием результатов лечения боли. Это приводит к акцентуации пациентов на проблеме боли, непроходящим проблемам, безысходности, сложностям с переключением внимания на другие объекты, боль захватывает внимание пациентов, что отражается во всех сферах жизнедеятельности [16].

Пациенты с хронической болью могут страдать не только депрессией, хроническую боль часто сопровождают такие психопатологические состояния, как, астения, расстройство сна, которые, также могут усиливать выраженность болевого синдрома. Важно отметить, что с переходом из острого состояния в хроническое - боль остается плохо контролируемой, она перманентно присутствует в жизни пациента и порой он не представляет жизни без боли. Безусловно, каждый пациент мечтает избавиться от боли, но не все из них могут сформировать представления о том, каковы будут их физические ощущения без хронического болевого синдрома. Зачастую они думают, что не будут больше ощущать и обращать внимание на участок своего тела, ведь он не будет доставлять беспокойства и неудобства, но при каждом движении они все больше

внимания концентрируют на своем теле, прислушиваются к своим ощущениям, по привычке ожидая, что вновь появиться боль.

В клинической практике наиболее часто встречаются астения как побочное проявление соматической патологии, астенический синдром как преходящее состояние вследствие физических и психических перегрузок и синдром хронической усталости в виде самостоятельного клинического симптомокомплекса. Астении проявляется патологической, избыточной утомляемостью, постоянным ощущением слабости, следствием которых являются физическое истощение и социальная дезадаптация [47].

Инсомния - расстройство сна, которое может проявляться как сложностями с засыпанием, так и с поддержанием сна, при наличии хороших условий и достаточного времени для отдыха. Чтобы говорить о бессоннице (инсомнии) – проблемы со сном должны возникать не реже трех раз в неделю [55]. В классификации инсомнии различают «хроническую инсомнию на фоне психических расстройств», при злоупотреблении фармакологическим препаратами, психофизиологическую инсомнию, псевдоинсомнию и другие. Расстройство сна и боль часто присутствуют вместе, оказывая негативное влияние на здоровье пациентов и качество их жизни. По данным литературы инсомнию регистрируют у 67–88% пациентов с хронической болью [39]. У пациентов с болями в спине частота инсомнии вырастает в 1,4 раза по сравнению с общей популяцией [76]. Наблюдая за 12350 женщинами в течение 11 лет P. Mork et al. (2012) заключили, что при наличии расстройств сна риск развития фибромиалгии возрастает в 3,4 раза, эта зависимость становится выраженнее при возрасте старше 45 лет [194].

Многие авторы отмечают взаимное влияние между ХБС и психопатологическими расстройствами (инсомнией, депрессией, тревожностью, избыточной вспыльчивостью, апатией). Очевидно, что эти симптомы являются следствием продолжительного влияния боли на личность человека, но они также способствуют хронизации боли отягощая ее проявления, снижая болевой порог (сенситизация) и усугубляя восприятие боли.

1.5. Диагностика хронической боли

В настоящее время не существует объективных методов измерения боли, поэтому оценка болей носит субъективный характер и основана на описании ощущений и описаний ее характеристик самим пациентом. Подробное описание болей позволяет в большинстве случаев определить или предположить причину болевых проявлений.

Установлено, что к факторам риска хронизации боли относятся: выраженность и продолжительность острой боли, неадекватная аналгезия, неконтролируем прием психоактивных препаратов. Психологическими факторами являются – наличие постоянного стресса, тревожности, склонности к депрессии, феномен катастрофизации боли, склонность к низкой самооценке. Психосоциальными факторами риска хронизации являются низкий уровень жизни и образованности, неудовлетворенность, либо отсутствие работы, низкую физическую ежедневную активность [3].

Патофизиологически различаются три основных вида боли: Физиологическая (ноцицептивная), имеющая сигнальную функцию и свидетельствующую о повреждениях в органах или тканях, патологическую (нейропатическую), подразумевающую наличие повреждений в центральной или периферической нервной системе. Третьим видом является ноципластическая боль, связанная с изменениями в чувствительности ноцицепторов, или сенситизацией, что приводит к возбуждению периферических ноцицепторов, либо вызванная изменениями соматосенсорной нервной системы, что проявляется нейропатической болью; ранее подобное состояние при отсутствии признаков повреждения тканей называли «психогенная боль» [280].

Ноцицептивная боль обычно ограничена по времени, возникает в месте поражения в ответ на различные травмирующие факторы, такие как воспалительный процесс, операция, травматическое повреждение. По своему характеру боль может быть тупой или острой, распирающей или давящей, пульсирующей или сверлящей и т. д. К появлению нейропатической боли приводит повреждение как периферического, так и центрального отдела

соматосенсорной системы. Боль плохо локализована, имеет разлитой характер (тупая, приступообразная, схваткообразная, тянущая и т. д.). Для нее характерно длительное изнурительное течение, отсутствие эффекта от простых и комбинированных анальгетиков, наличие таких феноменов, как парестезии, дизестезии, аллодиния, гипералгезия в сочетании с негативными симптомами в виде гипестезии или анестезии.

Кроме того, выделяют еще ноципластическую боль, которая возникает при отсутствии явных признаков поражения тканей или соматосенсорной нервной системы. Для этого вида боли характерны раздражительность, повышенная утомляемость, нарушения сна и функций висцеральных органов, катастрофизация.

Детальный клинический осмотр является обязательным при обследовании пациента с болевым синдромом. Интенсивность боли чаще всего оценивают либо по визуально-аналоговой (ВАШ), либо по числовой рейтинговой (ЧРШ), либо по вербальной описательной шкалам.

Использование опросников и шкалы является вспомогательными методами диагностики боли.

Для диагностика нейропатической боли было предложено большое количество опросников: опросник Мак-Гилла (1975), который включает 78 пунктов для описания боли, краткая форма вопросника боли Мак-Гилла (1987), состоящая из 15 пунктов, краткий опросник боли (1994). Для выявления боли, имеющей нейропатический характер, было предложено несколько скрининговых шкал: шкала LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), опросник DN4 (Douleur Neuropathic 4 Questions), опросник PainDETECT, Лидская шкала оценки нейропатических симптомов, опросник ID-pain и др. [12].

Врач на амбулаторном приеме пациента с хронической болью кроме общего и неврологического осмотра должен также оценивать психологическую составляющую, что требует наличие у специалиста дополнительных компетенций и времени, что часто отсутствует. Для выявления психопатологических состояний необходимы специальные диагностические инструменты. К таким инструментам

относятся опросники психопатологических состояний: например, опросник PainDetect, оценивающий кроме выраженности боли нейропатический компонент и сенситизацию, опросник депрессии Бека, опросник тревожности Спилбергера-Ханина, и прочие, зарекомендовавшие себя надежными инструментами. К минусам этих опросников следует отнести большую трудоемкость - они требуют от пациентов много внимания и времени для заполнения, пациентам часто необходима методическая помощь, как минимум, медицинской сестры, что сложно организовать в условиях амбулаторного приема в поликлинике.

К сожалению, указанные опросники, каждый в отдельности не помогают выявить психогенный вид боли, не отвечают в итоге на вопрос о необходимости использования дополнительной терапии: медикаментозной, психотерапевтической, не является удобным исчерпывающим скрининговым инструментом в руках практикующего врача.

Поэтому необходим удобный инструмент для оценки часто встречающихся психопатологических отклонений, которые сопровождают хронический болевой синдром у пациентов и могут влиять на эффективность лечения.

Таким образом, необходима разработка простых инструментов оценки хронического болевого синдрома, пригодных не только для проведения научных исследований, но и для широкого применения в повседневной клинической практике.

1.6. Лечение хронической боли

Эффективная терапия хронической боли может быть достигнута с помощью междисциплинарного подхода, включающего медикаментозное лечение, физическую и психологическую реабилитацию, а также интервенционные методы. Общие базовые принципы ступенчатой лекарственной терапии ХБС были предложены в рекомендациях ВОЗ (1986, 1996, 2018) [41].

Терапия, прежде всего, должна быть направлена на установление и устранение первопричины хронической боли. Своевременное интенсивное лечение острой боли может уменьшить или предупредить сенситизацию и

ремоделирование и, следовательно, предотвратить ее переход в хроническую. Однако, как только хроническая боль установлена и персистирует, необходима многосторонняя стратегия лечения. Могут использоваться лекарственные препараты и немедикаментозные методы лечения в сочетании с психотерапией. При длительном течении ХБС и неэффективности назначенной терапии цели смещаются с полного устранения боли к ограничению ее последствий и оптимизации функции и качества жизни.

Современные клинические рекомендации по лечению хронической боли предполагают назначение обезболивающих препаратов разных групп по принципу эскалации от ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов до «слабых» и «сильных» опиоидов с учетом концепции трехступенчатой лестницы обезболивания ВОЗ:

1-я ступень: слабая боль (ЦРШ < 4) – парацетамол/НПВС \pm коанальгетики или адьювантные препараты;

2-я ступень: умеренная боль (ЦРШ = 4–7) - парацетамол/НПВС в сочетании со слабыми или сильными опиоидами в низкой дозе \pm коанальгетики или адьювантные препараты;

3-я ступень: сильная боль (ЦРШ > 7) - парацетамол/НПВС в сочетании с сильными опиоидами \pm коанальгетики или адьювантные препараты.

При недостаточном эффекте от лечения выбранным лекарственным средством в максимально переносимой дозе или появлением побочных отрицательных эффектов, связанных с терапией, рекомендуется назначать препараты следующей ступени, усиливая лечение.

В последней редакции клинических рекомендаций (2018 г.) эксперты добавили, применительно к обезболиванию онкологических пациентов существенное дополнение, касающееся нарратива трехступенчатой лестницы ВОЗ. При определении начальной терапии препарат должен быть выбран с учетом выраженности боли у пациента. Таким образом, при сильной боли уже на старте лечения может быть назначена терапия сильными или слабыми наркотическим анальгетиками [287].

Толерантность к обезболивающим препаратам у одного и того же пациента может со временем меняться. Как следствие, в каждом случае требуется индивидуальный подход к выбору лекарственных средств, их комбинации, титрованию дозы с оценкой выраженности и характера боли, эффективности проводимого лечения, развития побочных эффектов.

1.6.1. Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектами. НПВС за счет периферического компонента действия снижают воспаление, отек и внутритканевое давление, поэтому являются препаратами выбора в лечении костно-мышечной боли, при ревматических заболеваниях, когда в клинической картине преобладает боль в суставах, обусловленная воспалением (артрит, синовит).

Основной механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) основан на ингибировании синтеза простагландинов путем предотвращения активации ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2 и метаболизма арахидоновой кислоты [126]. Препараты этой группы (ибупрофен, напроксен, целекоксиб) обладают анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием и эффективны в лечении хронической боли легкой и умеренной интенсивности, особенно при болях, обусловленных воспалением, например, скелетно-мышечная боль и боль, связанная с остеоартритом.

При назначении НПВП следует учитывать возможность их побочных эффектов. НПВП могут вызывать желудочно-кишечные нарушения, включая тошноту, диарею и повреждение слизистой оболочки ЖКТ (эрозии, язвы, перфорации, кровотечения): 30% пациентов жалуются на диспепсию, а у 15-30% пациентов, принимающих НПВП, обнаруживаются признаки язвы желудка или двенадцатиперстной кишки [285]. Для предотвращения этих нарушений целесообразно проведение гастропротекторной терапии, включающей назначение антагонистов H_2 -рецепторов или ингибитора протонной помпы [71].

НПВП всех типов могут способствовать нарушению функции почек, которые возникают у 5% пациентов, принимающих эти препараты [248], поэтому рекомендуется избегать применения НПВП у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин [159].

Было установлено, что применение НПВП сопряжено с повышенным риском сердечной недостаточности и усугублением симптомов сердечной недостаточности [105]. Имеются данные о том, что ингибиторы ЦОГ-2 могут оказывать протромботическую активность у пациентов с риском сосудистых осложнений. Кроме того, одновременное назначение НПВП и аспирина может свести на нет кардиопротекторный эффект низких доз аспирина [105].

1.6.2. Антидепрессанты

На сегодняшний день отсутствует общий алгоритм выбора антидепрессанта в терапии хронической боли, поскольку вклад психопатологического компонента в суммирующую болезнь в каждом случае различный [28]. Нужно помнить, что антидепрессанты оказывают косвенное воздействие на боль, и крайне редко монотерапия антидепрессантами может быть оправданной. Разумным представляется сочетание антидепрессантов с другими методами лечения (лекарственными и нелекарственными).

Анальгетический эффект трициклических антидепрессантов (ТЦА) обусловлен несколькими компонентами: серотонинергическим (ингибирование обратного захвата серотонина и нарушение его взаимодействия с рецепторами), адренергическим (за счет взаимодействия с α_2 -адренорецепторами), опиоидергическим (увеличение содержания опиоидов в некоторых структурах мозга), системой возбуждающих аминокислот (взаимодействие с N-метил-D-аспаратными рецепторами), блокадой Na-каналов и др. [28]. ТЦА показали свою эффективность у пациентов с диабетической полиневропатией, постгерпетической невралгией, фантомной болью и др. [77].

1.6.3. Ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина

Открытие препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина способствовало изучение механизмов действия Зверобоя. В России в этой относительно новой группе антидепрессантов, применяющихся для лечения хронической боли, наиболее часто используют венлафаксин, дулоксетин и милнаципран. Препараты с обратным захватом двух нейромедиаторов демонстрируют лучший эффект в терапии ХБС, чем у лекарств с ингибацией лишь серотонинового звена. У «двойных» препаратов анальгетическое действие длиннее, чем у препаратов с влиянием на монозвено. Преимущества ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина состоят еще и в меньшем количестве побочных эффектов, по сравнению с ТЦА и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) [10]. Дулоксетин доказательно эффективен в терапии таких центральных и периферических нейропатий как диабетическая полинейропатическая боль, боль после нарушения мозгового кровообращения, после травмы спинного мозга, венлафаксин максимально эффективен в лечении диабетической и неспецифической полинейропатии [286].

1.6.4. Антиконвульсанты

Габапентиноиды (габапентин и прегабалин). Предполагается, что главный механизм действия габапентиноидов реализован в уменьшении движения ионов Ca^{2+} в гиперэргичном нейроне, что приводит к снижению выброса стимулирующих медиаторов (глутамата, кокальцигенина и субстанции Р), как следствие, развивается так называемая «модуляция» или торможению трансмиссии в задних рогах спинного мозга. Исследовано влияние габапентиноидов на NMDA-рецепторы, ингибирование последних блокирует фосфорилирование кальмодулин-киназы II в клетках спинного мозга и уменьшают выброс ГАМК в нейрональные синапсы, это увеличивает концентрацию норадреналина за счет выброса на супраспинальном уровне и

увеличивает влияние нисходящего пути в точке первого переключения ноцицептивной цепочки [208]. Габапентиноиды доказательно эффективны при диабетической, постгерпетической и тригеминальной невралгиях, фантомной боли, нейропатической боли после спинальной травмы и др. [213].

Карбамазепин, который относится к группе блокаторов Na^+ каналов доказательно эффективен только при тригеминальной невралгии, благодаря преимущественно периферическому действию. При других типах нейропатической боли убедительных данных об анальгетическом действии карбамазепина не получено [78].

1.6.5. Препараты для местного применения

Наиболее ярким представителем препаратов для локального применения является капсаицин. Точкой приложения препарата являются ванилоидные рецепторы с транзитным рецепторным потенциалом 1 типа (TRPV1). Капсаицин (экстракт красного жгучего перца) в большой концентрации при местном воздействии на кожу вызывает угнетение функции ванилоидных рецепторов, понижая чувствительность аксонов тонких нервных волокон к тактильным раздражителям, термическую чувствительность, ноцицепцию, как следствие оказывает анальгетический эффект при периферических нейропатиях [91]. В клинике капсаицин используется в виде 8% пластыря для лечения нейропатической боли как в виде самостоятельного средства, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами при периферических невропатиях, постгерпетической и диабетической нейропатии и др. [276]. Эффект капсаицина обратим, однако, в ряде случаев он демонстрирует облегчение состояния на протяжении 3-х месяцев.

Лидокаин, который блокирует натриевые каналы и стабилизирует мембраны нейронов, тем самым блокирует передачу болевых импульсов, в виде 5% пластыря показан для лечения болевого синдрома при постгерпетической и диабетической нейропатиях [213]. Длительность действия лидокаинового пластыря – около 3-х недель.

1.6.6. Трамадол

Трамадол, слабый агонист мю-опиоидных рецепторов, что помогает бороться с острой болью. Проявляя свойства ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, что важно в лечении хронической боли, он доказательно эффективен при диабетической и постгерпетической нейропатиях, нейропатической боли вследствие повреждения спинного мозга [277]. По силе действия трамадол уступает морфину в 4–5 раз, что объясняется его серотонинергическим действием. Трамадол практически не оказывает влияния на дыхательный центр и показатели гемодинамики, как все опиоидные агонисты несколько угнетает перистальтику кишечника, не приводя к обстипации, вызывает умеренную седацию, может вызывать тошноту. Побочные эффекты оказывает редко [33].

1.6.7. Опиоиды

Опиоиды используются во всем мире для лечения хронической боли. Находясь на 2 ступени, «слабые опиоиды» (обычно, кодеин или оксикодон) и на 3 ступени лестницы ВОЗ «сильные опиоиды» действительно эффективно снижают боль как у онкологических, так и у неонкологических пациентов [207]. Большая популярность опиоидов, умноженная на доступность обезболивающих препаратов в развитых странах, вызвала настоящую «опиоидную бурю» в двухтысячных, что потребовало разработку специальных протоколов снижения дозы или отмены опиоидов у неонкологических больных в случаях развития побочных эффектов или уменьшения проявлений заболевания, вызвавшего боль (например, после протезирования суставов) [75, 172].

В России кодеин выпускается только в составе «сложных» таблеток, нишу «слабых опиоидов» для лечения хронической боли занимают трамадол, тапентадол, оксикодон.

Тапентадол новая генерация трамадола, измененная формула обеспечивает не только сродство с мю-опиоидными рецепторами, но также ингибирует обратный захват норадреналина, что делает его удачным препаратом для лечения

хронической боли, а при длительном приеме снижает риск развития зависимости [256].

В России также доступен «Таргин» - комбинированный препарат, содержащий оксикодона гидрохлорид и антагонист опиоидных рецепторов налоксон. Его применение показано при диабетической и постгерпетической нейропатиях [103].

«Сильные опиоиды», такие как морфин, фентанил (в трансдермальных системах), тримеперидин и другие, в России крайне редко используются для лечения хронической неонкологической боли для системной терапии [13]. Применение опиатов показано при болевом синдроме средней и высокой интенсивности в случае рефрактерности к проводимой ранее терапии.

1.6.8. Ксенон

Ксенон принадлежит к группе благородных или инертных газов, не горюч, не образует взрывоопасных смесей с воздухом, не подвергается метаболизму, не способствует загрязнению атмосферы [165]. В атмосфере при нормальных условиях в кубометре воздуха содержится 0,086—0,087 см³ ксенона.

Анестетические свойства ксенона были установлены в середине XX в. [26], а первое описание использования ксенона для общей анестезии было опубликовано в 1951 г. [124]. Считается, что анальгетический эффект ксенона связан с ингибированием N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, ионотропных каналов, в которых были обнаружены три различных сайта связывания ксенона [243], а также ингибированием AMPA –рецепторов и каинат- рецепторов. AMPA-рецепторы, участвующие в развитии гипералгезии, очень чувствительны к ксенону, который ингибирует их на спинальном уровне в нейронах желатинозной субстанции [185]. Вышеописанные процессы играют важную роль в антиноцицептивных механизмах и в некоторой степени объясняют сильные обезболивающие свойства ксенона, хотя окончательно объяснения механизма анальгетического действия ксенона нет.

Ксенону, помимо анальгетического эффекта, присущи кардио-, нефро- и нейропротекторные свойства [86]. Ингаляции ксеноно-кислородной смеси применяются для лечения болевых синдромов при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Ингаляции эффективны при дорсалгиях, диабетических нейропатиях, мигренозных болях, а также в составе комплексного лечения при неврозах [43]. Авторы отмечали уменьшение боли уже после первой ингаляции, при этом эффект от лечения увеличивался при последующих сеансах.

Этот же коллектив исследователей показал эффективность ксенона при абзусной головной боли: из 12 пациентов у 7 пациентов после десяти ингаляций был достигнут положительный эффект: полный отказ от приема препаратов, ставших причиной заболевания, и купирование болевого синдрома. Еще у двоих пациентов для достижения аналогичного эффекта понадобилось проведение 15 ингаляций [42].

В последнее время в научной литературе появились сообщения о неингаляционном пути использования ксенона. Так, для кардиопротекции был разработан состав с инкапсулированным в циклодекстрин ксеноном для приема внутрь и в эксперименте получены первые положительные результаты [204]. Получены новейшие данные по трансдермальному применению ксенона, которые позволяют рассматривать его как перспективный трансдермальный энхансер [211].

Таким образом, существует необходимость в разработке альтернативных методов введения ксенона для оценки возможности использовать этот благородный газ для лечения хронического болевого синдрома.

1.6.9. Другие анальгетики

Для лечения хронической боли оказались эффективными каннабиноиды [188], низкие дозы налтрексона применялись при фибромиалгиях и комплексном регионарном болевом синдроме [181], центральные миорелаксанты - при лечении острой боли в спине [96], мемантин (антагонист NMDA-рецепторов) - при лечении невропатической боли [215].

Новую жизнь в лечении хронической боли обретает кетамин, особенно его S-изомер, который благодаря уникальному действию на NMDA- рецепторы демонстрирует не только анальгетический эффект в резистентных к другим препаратам случаях, но и антидепрессивные свойства [175]. Тем не менее некоторые авторы подвергают сомнению эффективность коротких внутривенных инфузий кетамина для лечения хронических болевых синдромов, призывая четко обозначить показания и методы применения [114].

1.7. Рекомендации по фармакотерапии нейропатической боли

За последние 15 лет было предложено несколько рекомендаций по фармакотерапии нейропатической боли. В частности, специальная группа по лечению IASP невропатической боли в 2015 г. предложила на фоне поведенческой, когнитивной терапии и физиотерапии использовать препараты первой линии - габапентиноиды, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, препараты второй линии - лидокаин, капсаицин, трамадол, третьей линии лидокаин местно и сильные опиоиды [290].

На сегодняшний день, учитывая результаты последних клинических исследований и разработок и совершенствования новых фармакологических методов лечения нейропатической боли, предложено в качестве препаратов первой линии СИОЗСН, габапентиноиды, трициклические антидепрессанты, лидокаин местно, чрескожная электростимуляция нервов, второй линии - габапентиноиды, трамадол, психотерапевтические методы, пластыри с высокой концентрацией капсаицина, ботулинический токсин А, третьей линии - высокочастотная транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры, стимуляция задних рогов спинного мозга, сильные опиоиды [192].

1.8. Пищевые добавки и хроническая боль

Ряд исследований взаимосвязи питания и хронической боли приводят к выводу, что хроническую боль можно успешно лечить в том числе с помощью

плодотворного сотрудничества между диетологами и физиотерапевтами, и подчеркивают необходимость диетических вмешательств среди населения в целом [130].

Важность подобных исследований заключается в наблюдении, что вмешательство диетолога способствует облегчению боли, позволяет снизить потребность в анальгетиках для лечения мышечно-скелетной боли и улучшить качество жизни при хронической боли [150].

Терапевтическое голодание не только приводит к снижению веса, улучшает многие показатели здоровья (например, резистентность к инсулину и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний), уменьшает провоспалительное состояние и окислительный стресс, последовательно увеличивая клеточный метаболизм и способствуя регенерации стволовых клеток, но и положительно влияет на пациентов с хронической болью. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терапевтическое голодание также снижает сенсibilизацию периферических и центральных нейронов и предлагает множество преимуществ для здоровья людей, живущих с хронической болью, включая увеличение продолжительности жизни, отсроченный возрастной дефицит функции мозга и сохранение когнитивной функции [133].

Изменение образа жизни и диеты больных мигренью по-прежнему представляет собой проблему для предотвращения приступов головной боли.

Хорошо известно, что для сохранения мышечной массы и силы необходимо достаточное ежедневное потребление белка, особенно у пожилых пациентов с хронической скелетно-мышечной болью. Мышечная атрофия — хорошо известное явление при хронической боли. Незаменимые аминокислоты играют важную роль в контроле мышечного анаболизма и регулируют синтез белка. Из незаменимых аминокислот, содержащихся в продуктах с высоким содержанием белка, синтезируются три основных нейротрансмиттера и модулятора боли: серотонин, эндорфины и гамма-аминомасляная кислота. Эндорфины представляют собой группу эндогенных опиоидных нейропептидов, обладающих более сильным болеутоляющим действием, чем морфин. Некоторые исследования

показали, что потребление 90–100 г белка в день предотвращает истощение нейротрансмиттеров и значительное истощение мышц [201].

Ежедневное в течение 4 месяцев употребление 40 г лиофилизированного порошка черники уменьшило боль и скованность у пациентов остеоартритом коленного сустава. Авторы объяснили этот феномен противовоспалительными свойствами пищевых полифенолов [97]. А вот добавки с витамином D и омега-3 жирными кислотами не оказали анальгетического эффекта у пациентов с хронической болью в коленных суставах [262].

1.9. Нейромодуляция

Нейромодуляция – это целенаправленное лечебное изменение проводимости центральной и/или периферической нервной системы с помощью электрофизиологического или медикаментозного действия. Методы нейромодуляции можно условно разделить на неинвазивные (чрескожная нейростимуляция периферических нервов, транскраниальная электростимуляция) и инвазивные (эпидуральное или интратекальное введение лекарственных средств). Нейромодуляция является одним из перспективных и активно развивающихся в последние 15–20 лет высокотехнологических направлений современной медицины [9].

1.9.1. Эпидуральное введение глюкокортикостероидов

Эпидуральные инъекции стероидов применяется в клинической практике с 1952 г. Анальгетическая эффективность этого метода носит временный характер, обеспечивая облегчение от боли в течение от недели до одного года. ЭА может быть полезна для снятия острого болевого синдрома, что позволяет пациенту быстрее приступить к реабилитации. Примечательно, что если ГКС эпидурально введены впервые, то анальгетический эффект длится от трёх месяцев до года [278].

В мета-анализе, включающем 30 плацебо-контролируемых исследований по применению эпидуральных блокад при болях, показано уменьшение болей и быстрое восстановление функций [145]. В другом мета-анализе (23

рандомизированных контролируемых исследований), авторы пришли к выводу о высокой анальгетической эффективности (снижение интенсивности боли на 50%) и улучшении функциональных возможностей у пациентов с болями в спине через 6 месяцев [131]. В одной из последних работ [278] показано, что у пациентов с болями в спине трансфораминальное введение ГКС является эффективным и безопасным методом снижения не только ноцицептивного, но и нейропатического компонента болевого синдрома, обусловленного грыжей диска поясничного отдела позвоночника.

Показан высокий уровень эффективности различных вариантов блокад при болях в спине, при этом блокады глюкокортикоидами с местными анестетиками были эффективнее, чем блокады без стероидов [120].

Проспективное двойное слепое рандомизированное исследование по эффективности эпидуральных блокад у пациентов с болями в спине показало уменьшение необходимости нейрохирургического вмешательства в течение года [259]. Позже эти результаты получили подтверждение [146].

1.9.2. Радиочастотная абляция

В начале 1930-х М. Kirschner продемонстрировал первое использование РЧА с термокоагуляцией гассерова узла при невралгии тройничного нерва [177]. В 1950-х годах работа Aronow и Cosman привела к появлению первых коммерчески аппаратов для РЧА. Позже N. Bogduk и D. Long усовершенствовали методы чрескожной РЧА, показав, что эта методика может заменить собой хирургическую невротомию [98]. Первоначально ограничения в технологии позволяли лечить только шейные и поясничные фасеточные синдромы [260], однако в настоящее время РЧА применяется в кардиологии, неврологии, травматологии и многих других областях. Радиочастотная абляция на поясничном уровне позвоночника является второй по частоте интервенционной процедурой, выполняемой для обезболивания в США [218].

Данный вид терапии боли реализуется с помощью воздействия тока ультравысокой (радио)частоты на тонкие нервные волокна с блокированием

проведения импульса [224]. Электрод, подключенный к генератору тока, подводится к предполагаемому месту деструкции (сенсорный нерв и т. д.) через изолированную канюлю, и на него подается высокочастотный переменный ток. Ток между активным электродом, введенным в ткани, и пассивным электродом вызывает колебания ионизированных частиц жидкости, в результате чего возникают очаги воздействия диаметром 2–10 мм. Термальный режим РЧА вызывает повреждение нервного волокна за счет нагрева ткани до 80°C – 90°C в течение 90 сек. [46]. Благодаря радиочастотной термоабляции, противоболевой эффект при хронической боли различного генеза достигается преимущественно за счет воздействия на сенсорные нервные волокна.

Поскольку не существует патогномоничных признаков, позволяющих надежно диагностировать фасет-синдром [261], предсказать успех РЧА возможно с помощью диагностической фасеточной блокады как с использованием внутрисуставных инъекций, так и блокады медиальных ветвей нерва [115]. Наибольший процент успешных процедур (до 90 %) наблюдается у пациентов с положительным ответом от диагностической блокады при правильном выполнении манипуляции. В случаях сомнительного результата диагностической блокады число положительных исходов снижается до 40–50%.

Успешность РЧА во многом зависит от верификации места введения электродов. С этой целью все чаще используются ультразвуковые технологии. Во многих исследованиях описана комбинированная методика рентгеноскопии и ультразвука, которая может повысить безопасность и снизить риск повреждения сосудов и/или нервов [123, 197].

Одной из основных областей применения РЧА является болевой синдром при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника, в частности для лечения фасеточного и корешкового болевого синдрома [236, 182]. РЧА включена в клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России по диагностике и лечению фасеточного синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника [22].

Исследуя механизм действия РЧА нуклеопластики для лечения радикулопатии Н. Yin H.D. et al. (2017) пришел к выводу, что эффект может быть обусловлен уменьшением внутридискового давления после абляции пульпозного ядра, что приводит к стимуляции периферической симпатической нервной системы, расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и снижению недостаточности вертебробазилярных артерий [125]. Поскольку вследствие РЧА возникает некоторая релаксация гладкой мускулатуры сосудов, это приводит к увеличению скорости кровотока в скомпрометированных вертебральных артериях.

Волков И.В. с соавт. (2018) продемонстрировали высокую безопасность и эффективность импульсной радиочастотной модуляции (ИРЧМ) корешков спинномозговых нервов в сочетании с эпидуральным введением глюкокортикостероидов в терапии послеоперационной радикулярной боли [45].

Эффективность РЧА гинекулярных нервов была исследована А. Chen с соавт. (2020) наблюдавшими снижение боли в течение 6 месяцев, повышение качества жизни и улучшение функции коленного сустава в сравнении с однократным внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты (ГК) [122]. Авторы пришли к выводу о том, что пациенты с остеоартрозом 2-й ст. реагировали на лечение лучше, чем пациенты с остеоартрозом 3 или 4-й ст., что позволило предположить более высокую эффективность метода на ранней стадии заболевания.

Несомненно, радиочастотная денервация позвоночных сегментов при лечении вертеброгенного болевого синдрома имеет большое будущее и требует дополнительных исследований для определения наиболее продуктивного сочетания с другими методиками консервативного лечения [69].

Таким образом, сегодня высокий интерес исследователей направлен на изучение возможностей и доказательной эффективности РЧА в терапии ХБС, в том числе, при дегенеративных заболеваниях позвоночника и опорно – двигательного аппарата, а также в лечении нейропатической боли.

1.9.3. Стимуляция спинного мозга

Эпидуральная стимуляция спинного мозга заключается в проведении непрерывной электрической стимуляции дорсального столба спинного мозга с использованием имплантированных устройств. Показаниями являются хроническая послеоперационная боль, хроническая боль в спине, синдром неудачно прооперированного позвоночника, комплексный регионарный болевой синдром и боли при периферической нейропатии при неэффективности традиционных медикаментозных методов лечения [35]. Применение этого метода при болевом синдроме оказывает хороший эффект – уменьшает интенсивность боли более чем на 50% [23].

При КРБС эпидуральная стимуляция спинного мозга в сочетании с физиотерапией значительно превосходила только физиотерапевтические методы, уменьшая боль в среднем на 3,5 см по ВАШ [251]. Однако авторы последнего мета-обзора 2022 года отмечают сдержанный оптимизм относительно эффективности метода, кроме всего сопровождающегося высоким риском различного рода осложнений и высокой стоимостью [170].

1.9.4. Интратекальное введение препаратов

Показаниями для интратекального введения препаратов являются спастичность (баклофен), синдром неудачно оперированного позвоночника, КРБС и рак (морфин) [269]. Субарахноидальное введение опиоидов при помощи помп позволяет существенно снизить дозу лекарственных средств (соотношение перорального и интратекального морфина 300:1) и снизить частоту некоторых побочных эффектов (в частности, желудочно-кишечных осложнений).

1.10. Роль психотерапии в лечении хронической боли

Эмоциональный аспект боли – это реакция человека на мысли о боли. Если пациент убежден, что боль представляет собой серьезную угрозу (например, опухоль), то эмоциональные реакции будут включать, помимо прочего, страх,

депрессию и тревогу. И наоборот, если вы считаете, что боль не представляет угрозы, эмоциональная реакция будет незначительной.

Многочисленные исследования показывают, что сильная боль способствует росту чувства неуверенности и нерешительности, а также вызывает убежденность в неспособности справиться с ситуацией, что напрямую связано с возникновением физических и психосоциальных расстройств [183]. Больные, испытывающие длительные боли значительной интенсивности, склонны формировать катастрофический образ мира и самих себя. Они не в состоянии реально оценить свое положение и шансы на выздоровление.

Современный подход к лечению боли не ограничивается только фармакологическим лечением, но и включает многоплановую психологическую поддержку пациента [273]. Психотерапия, являясь важным компонентом лечения, включает поведенческую терапию, когнитивную терапию, гипноз, различные методы релаксации.

Поведенческая терапия направлена на коррекцию болевого поведения, ведения здорового образа жизни, что способствует улучшению физического состояния пациента и его социальной и профессиональной адаптации. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является эффективным способом изменения восприятия боли, что существенно повышает качество жизни пациентов с ХБС. Имеются исследования, доказывающие, что КПТ повышает качество жизни и снижает риск депрессии у пациентов с хронической болью в спине. Гипноз, использующийся в комплексе лечения боли, помогает улучшить настроение и лучше контролировать хроническую боль [226].

Психотерапия хронической боли доказала свою эффективность и безопасность, она улучшает качество жизни, физическое и эмоциональное функционирование и используется как дополнение к применяемым методам лечения. Таким образом, психотерапевтические методы играют важную роль в лечении психических расстройств, сопровождающих хронические болевые синдромы, напрямую влияют на самочувствие пациента, позволяя ему снизить интенсивность боли.

1.11. Экспериментальное моделирование хронического болевого синдрома

Лабораторные модели *in vivo* и *in vitro* являются первичным этапом в изучении как острой, так и хронической боли. Каждая из существующих моделей отвечает заданным для исследования критериям, что позволяет изучать боль при различных вариантах патологий, а также физиологические механизмы боли.

Описано множество методических подходов и способов моделирования хронического болевого синдрома у животных. Первая модель хронической боли на животных - частичное пересечение седалищного нерва у крыс, была описана и доказана более 30-ти лет назад [61].

Самыми популярными и простыми в исполнении моделями нейропатической боли являются варианты механического повреждения: пересечение, раздавливание или лигирование, как правило, либо седалищного нерва [94], тройничного нерва или его ветвей [111, 168], либо химического повреждения путем введения в область тройничного ганглия растворов формалина, перекиси водорода, уксусной кислоты или агар-агара [19]. Для оценки эффективности модели боли проводят тесты с нитями Вон Фрея, оценивают порог механического отдергивания лапы, гримасы (*scale-test*), наличие самоампутации конечности или изменения в поведении животного [1,245]. В зависимости от радикальности воздействия на нерв (полная перерезка, неполная перерезка, раздавливание, перевязка) изменяется длительность и выраженность болевого эффекта.

Одной из частых причин возникновения хронической ноцицептивной боли являются ревматоидный артрит и артриты, возникающие после повреждений сустава. Так как указанная патология может являться результатом иммуноопосредованного воспалительного ответа, то существуют не только физические модели, для которых используется введение в полость суставов или хвостовую часть крыс различных адъювантов (разведённые в неметаболизирующемся минеральном масле и сурфактанте кристаллы уратов), но

и модели, непосредственно вызывающие иммунный ответ, а так же генетически-индуцированные модели спонтанного иммунного ответа [80, 242].

Для воспроизведения иммуноопосредованного артрита в сустав вводят йодацетата натрия, который вызывает патологию суставов путём ингибирования гликолиза, вызывающего гибель хондроцитов [129]. Достоверная картина заболевания развивается примерно на 21-й день после инъекции.

Для воспроизведения коллаген-индуцированного артрита используют генно-модифицированные штаммы крыс. Животным с целью иммунизации вводят коллаген II (самый широко используемый и изученный вариант) или XI типа, или белки олигомерного матрикса хряща. Максимальная клиническая тяжесть заболевания достигается в течение 2 недель и сохраняется в хроническом состоянии достаточно длительное время [109].

Модели хронической герпесвирусной инфекции. Для воспроизведения модели хронической герпесвирусной инфекции используются человеческие фибробласты, зараженные вирусом *varicella zoster*, которые вводят в дорсальную поверхность стопы крысы. [284].

Модели хронической висцеральной боли при синдроме раздражённого кишечника. Основными методами воссоздания модели боли при синдроме раздражённого кишечника является индукция хронического воспалительного поражения слизистой посредством таких раздражителей, как уксусная кислота, горчичное масло или зимозан [85], однако чаще используют дезоксихолевую кислоту, цитотоксичную в отношении эпителия толстой кишки [128], которая обеспечивает формирование хронической гиперальгезии на срок 4 нед. и более.

1.12. Оценка моделей хронического болевого синдрома

Условно методы оценки эффективности боли можно разделить на поведенческие, рефлекторные и гистологические. Для оценки моделей хронического болевого синдрома используют поведенческие реакции после применения тепла, холода, механических или электрических стимулов.

Тест «отдергивания хвоста» (tail flick test) определяет время удаления хвоста от горячей пластины. По тому же принципу устроен тест «горячая пластина» (hot plate test). Животное рефлекторно отдергивает хвост или лапу. Подошвенный тест (тест Харгривза) проводится через воздействие на лапу направленным тепловым лучом. Нанесение на место предполагаемого повреждения спиртового раствора – пример холодового воздействия. Основными критериями приведенных тестов являются изменение поведения и вокализация.

Поведенческие модели в ответ на механическое воздействие служат для выявления аллодинии – болезненного ответа на безболезненные стимулы. Самый популярный тест – нити Фрея, измеряющий порог механического отдергивания лапы, обусловленный аллодинией. Возможно также альтернативное использование – выявление гиперальгезии за счёт повторного использования нити одного диаметра [89]. Тестирование полезно для имитации клинических состояний с повышенной чувствительностью кожи, таких как нейропатическая боль, послеоперационная боль, воспаление или даже остеоартрит [138]. Для измерения глубокой боли, например, при остеоартрите, используют долориметр Рэндалла - Селитто [238].

Поведенческие модели подразумевают оценку характерного болевого поведения. Тестирование моделей нейропатической боли, таких как перерезка седалищного нерва, производится путём подсчёта подёмов и облизывания конечности, а также наличия самоампутации (отгрызания) пальцев. Для оценки моделей артрита необходимо отслеживать, охраняет ли животное конечность от болевого стимула, поднимая при движении [258]. Более качественная оценка производится при помощи измерения нагрузки на конечность при ходьбе [203].

Тест «открытое поле» (Open Field) предполагает фиксирование изменений поведения до и после воспроизведения модели боли [246]. Поведение животных в ограниченном пространстве фиксируется при помощи видеокамеры, подключённой к программному обеспечению для оценки данных AnyMaze. Анализируются параметры схем ходьбы животных: общая дистанция ходьбы,

процент времени, проведённого в каждой зоне тестового поля, а также показатели социального поведения [144].

Выбор модели хронической боли необходимо производить в зависимости от типа боли, ее локализации и продолжительности. При выборе метода эффективности выбранной модели необходимо учитывать уровень исследуемых структур. Правильный выбор модели и способ ее оценки позволяют достаточно эффективно воспроизводить существующие патологии для дальнейшего изучения эффективности новых противоболевых лекарственных препаратов и физиологических механизмов хронической боли. Модели хронической боли не бывают универсальными и нуждаются в дальнейшем изучении и совершенствовании.

1.13. Организация противоболевой помощи

По различным данным у взрослого населения Российской Федерации, распространенность хронической боли в спине и шее составляет 42,4–56,7% [64]. Анализ научной литературы показывает недостаточную эффективность традиционных фармакологических методов и хирургических подходов в решении проблемы диагностики и лечения хронической боли. Высокая распространенность хронических болевых синдромов, их тяжелое социальное и экономическое бремя привело к созданию в экономически развитых странах специализированных центров и клиник лечения боли.

Организация служб и отделений лечения боли, их доступность и оснащенность зависят от отдельной страны или региона. Квалификация и специальность врачей также зависят от региона. Если в России на данный момент нет специальности «альгология», а значит специализированных экзаменов и образовательных стандартов не существует, то в других странах, например, в Австралии, Ирландии, Италии и США специалисты лечения боли и медицинские учреждения получают лицензию через процедуру аккредитации. В некоторых странах (США, Латвия, Эстония) «Медицина боли» является субспециальностью

анестезиологии. В России специалистами по лечению боли становятся часто не только анестезиологи, но и неврологи.

Единых общемировых стандартов или рекомендаций по лечению болевых синдромов различной этиологии не существует, несмотря на то что лестница ВОЗ как трехступенчатая методика лечения онкологической боли была предложена еще в 1986 году. Изначально эта шкала была разработана для лечения болевого синдрома у онкологических больных, но на данный момент подходит и для других видов боли, включая в некоторых модификациях четвертую ступень – интервенционные техники.

Варьируется также структура специализированных лечебных учреждений. IASP при поддержке Испанского общества по изучению боли в зависимости от уровня сложности и характера специализации различает 4 типа отделений лечения хронической боли – мультидисциплинарный центр лечения боли, мультидисциплинарное отделение, отделение, монографическое отделение [132].

В связи с актуальностью проблемы 19.08.2021 г. состоялось аппаратное совещание Национальной Медицинской Палаты, повесткой которой стало обсуждение вопроса об организации противоболевой помощи в Российской Федерации <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=36939>. Результатом этого совещания явилась инициатива по созданию специализированной противоболевой службы в России [18].

Под термином «противоболевая служба» подразумевают комплекс кабинетов, отделений, клиник, центров, в которых будут диагностировать и лечить сложные состояния, связанные с болевым синдромом. Поскольку лечение боли требует комплексного подхода, в курации таких пациентов должны принимать участие не только анестезиологи, но и врачи смежных специальностей: нейрохирурги, неврологи, реабилитологи, психиатры.

В России уже накоплен определенный опыт оказания медицинской помощи пациентам с хронической болью: противоболевые кабинеты, отделения и центры организованы в Москве, Санкт-Петербурге, Архангельске, Петрозаводске и других городах [52].

Российское «Общество по изучению боли» предложило трехуровневую систему организации противоболевой помощи. Первый уровень – организация противоболевого кабинета в поликлиниках. На втором уровне – организация специализированных клиник боли, где наряду со специалистами по лечению боли должны работать неврологи, ортопеды, психотерапевты, психологи. Третий уровень – центр боли, входящий в состав многопрофильного клинического стационара, где оказывается специализированная высокотехнологичная медицинская помощь пациентам с наиболее тяжелыми болевыми синдромами, рефрактерными к предыдущему лечению [36]. Каждый уровень предполагает соответствующее кадровое обеспечение, инструментальное диагностическое и лечебное оснащение.

Противоболевой центр, входящий в состав многопрофильной клинической больницы, должен иметь в своем составе не только мощную лечебно-диагностическую базу, но и проводить научно-исследовательскую работу. Кроме того, в задачи Центра входит и педагогическая деятельность: обучение клинических ординаторов и врачей основам альгологии [31].

К сожалению, следует признать, что до сегодняшнего дня в Российской Федерации не сформирована система организации эффективной противоболевой помощи, нет научного обоснования создания службы боли. Развитию противоболевых подразделений мешает то, что подобные центры не введены в утвержденную Минздравом России номенклатуру медицинских учреждений, а «алгология» не входит в формулярный перечень специальностей.

Таким образом, организационные вопросы оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с хронической болью, научное обоснование этого вида деятельности на сегодняшний день являются крайне важными и актуальными.

Обзор научной литературы показал, что основным поводом, по которому пациенты обращаются за медицинской помощью, является боль, зачастую обусловленная корешковым синдромом, стенозом позвоночного канала, фасеточным синдромом, синдромом крестцово-подвздошного сочленения, а

также постгерпетической невралгией. Уровень распространенности хронической боли составляет в среднем 20,4%. В России распространенность хронического болевого синдрома составляет более 40 % от взрослого населения. Диагностике и лечению хронического болевого синдрома в зарубежной и отечественной литературе посвящено большое количество исследований, тем не менее, эта проблема еще далека от своего решения. На сегодняшний день в отечественной литературе оценка эффективности интервенционных методов лечения при хронической боли в нижней части спины представлена явно недостаточно. Практически отсутствуют простые и легко применимые методы скрининговой оценки психопатологического состояния у пациентов с хронической болью. Эффективность методов психологического сопровождения пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом в нижней части спины, представлена весьма скудно. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения о безопасности и анальгетической эффективности при хронической нейропатической боли вводимого подкожного ксенона. Отсутствует научное обоснование создания Центра лечения боли в многопрофильном стационаре.

В связи с вышеуказанным, проблема разработки методов лечения различных видов хронической боли остается крайне важной и актуальной.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и реаниматологии ИПО ФГБОУ ВО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России на базе ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России. На проведение исследования получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и локального этического комитета ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России №24/2019 от 24.07.2019 года.

Дизайн: одноцентровое ретроспективное, сравнительное исследование. Клиническое испытание (первая фаза исследования) – подкожное применение ксенона для лечения постгерпетической нейропатической боли.

2.1. Клиническая характеристика больных центра лечения боли

Центр лечения боли организован на базе ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России в 2014 году. За период с 2014 по июль 2022 года было проведено 14580 консультативных приемов, специализированную медицинскую помощь получили 4300 уникальных пациентов.

В исследовании приняли участие 63 пациента со стенозом позвоночного канала; 160 пациентов с радикулопатией; 810 пациентов с синдромом фасеточной боли, из них в 95 случаях была выполнена РЧА фасеточных суставов, у 40 пациентов оценены результаты лечения синдрома боли в крестцово-подвздошном сочленении; 40 пациентов участвовало в валидации опросника психологического здоровья, у 20 пациентов оценивалась эффективность психотерапии.

На каждого больного была заведена амбулаторная карта пациента, кроме того, визит фиксировался в электронной медицинской информационной системе

qMS производства закрытого акционерного общества «СП. АРМ». База данных из медицинской информационной системы легла в основу эпидемиологических и статистических исследований.

Каждый пациент при первичном и повторных приемах заполнял опросник Pain detect, электронный вариант которого явился основным инструментом формализованной оценки интенсивности и характеристик боли.

Подробно демографический портрет пациентов центра лечения боли описан в 8 главе.

2.2. Критерии включения и исключения

В исследовании эффективности подкожного применения ксенона критериями включения являлись пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом «хроническая постгерпетическая невралгия» и сроком заболевания более 3-х месяцев, неэффективность используемых консервативных методов лечения, наличие болевого нейропатического синдрома, согласно опроснику DN-4, наличие подписанного информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения являются: отсутствие критериев включения, наличие хронических сопутствующих заболеваний в стадии суб-, декомпенсации, инфекционные процессы в области предполагаемых инъекций, наличие онкологических заболеваний в анамнезе, беременность.

2.3. Диагностика болевых синдромов в нижней части спины

2.3.1. Синдром фасеточной боли

Диагноз синдрома фасеточной боли устанавливался на основании типичных жалоб на функциональные боли в позвоночнике, связанные с движением в нем без четкой корешковой иррадиации. В типичных случаях боль и скованность преобладала в утренние часы, уменьшаясь после «разминки» и в вечерние при усталости. Боль усиливалась или провоцировалась экстензией

позвоночника, ротационными движениями в нем, наклонами в стороны [53]. Иррадиация характерна в стороны от позвоночника, при фасеточном синдроме в поясничном отделе – боли могут иррадиировать в ягодицы, паховые области бедра, обычно не ниже коленных суставов [60].

При обследовании выявлялись дегенеративные изменения в фасеточных суставах с помощью рентген-, КТ- или МРТ исследований. Подтверждается диагноз с помощью тестовых инъекций [98].

2.3.2. Стеноз позвоночного канала

Как и в других случаях, для постановки диагноза важен подробно собранный анамнез. Диагноз устанавливали на основании характерных жалоб на боль в пояснице, чаще с двух сторон, иррадиирующая в ягодицы и нижние конечности до голеней, реже – до стоп. Диагноз считался вероятным, если пациент жалуется на сжимающие боли в икроножных мышцах и/или бедрах с нейропатическим компонентом – чувством онемения, жжения, покалывания, скованность [148].

Характерным симптомом являлась «нейрогенная перемежающаяся хромота» – боль в ногах, усиливающаяся при ходьбе, динамической или статической нагрузке в положении гиперлордоза поясничного отдела позвоночника [17].

Диагноз подтверждался с помощью КТ- или МРТ – исследования.

2.3.3. Корешковый синдром (радикулопатия)

Диагноз ставился на основании анамнеза, жалоб пациента на боли в пояснице, иррадиирующие по дерматому, соответствующему ходу пораженного нервного корешка, боль при поражении корешков L3, L4, L5, S1, S2 иррадиировала вдоль ноги, опускаясь ниже колена. Часто боль имела нейропатический компонент боли, сопровождаясь жжением, онемением, парестезиями. Проводились диагностические тесты: положительные симптомы натяжения корешков: симптом Ласега 30-70°, симптом Вассермана, симптом

посадки [196, 100]. В ряде случаев выявлялся симптом слабости разгибателя 1 пальца стопы [275] .

Диагноз подтверждался с помощью дополнительных методов исследования: МРТ, электромиографии.

2.3.4. Синдром крестцово-подвздошного сочленения

Диагноз синдрома крестцово-подвздошного сочленения устанавливали на основании жалоб на боли при движениях или статических положениях, нагрузках на стороне пораженного сустава, при движениях в сакроилиальной, паховой, ягодичной областях, в области седалищного бугра и большого вертела, усиление болей при переразгибании поясничного отдела позвоночника, переступании с ноги на ногу, иррадиация боли во внутренние отделы бедра, пах, симптом симптомов «бокового хода» и «жесткого ложа» [50], а также проведения диагностических тестов (положительных симптоме Меннеля и тесте Патрика) и оценки результатов рентгенологических исследований, МРТ, КТ.

2.4. Консервативное лечение пациентов с болями в нижней части спины

Консервативное лечение пациентов с болями в нижней части спины включало назначение НПВС. Выбор препарата производился с учетом противопоказаний в дозировке, предписанной в инструкции, в качестве препарата первой линии использовался ациклофенак в дозе 100 мг × 2 раза в сутки. При назначении НПВС в качестве гастропротектора назначался омепразол в дозировке 20 мг в сутки. При наличии клиники спастики в мышцах назначались миорелаксанты центрального действия – тизанидин в дозировке от 2 до 6 мг в сутки. Для лечения хронического болевого синдрома по показаниям назначались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (Дулоксетин 30-60 мг в сутки или венлафаксин в дозе 37,5 – 75 мг в сутки), трициклические антидепрессанты (амитриптилин в дозировке 12,5 – 25 мг в сутки на ночь). Всем пациентам рекомендовалась лечебная физкультура, по показаниям – консультация медицинского психолога.

2.5. Интервенционные методы лечения

Все виды интервенционного лечения проводились под контролем УЗ – аппарата Sonosite EDGE II (США) с конвексным (С35х) и линейным (HFL50х) датчиками, либо под контролем флуороскопа (С-дуги) - Philips BV Endura (Нидерланды).

2.5.1. Эпидуральная блокада (интерламинарная и фораменальная)

Эпидуральные интерламинарные блокады выполнялись в условиях флуороскопического контроля. Пациент располагался на рентгенпрозрачном столе в положении на животе. Место инъекции (межпозвонковое отверстие) намечалось с помощью С-дуги, расположенной вертикально, дважды обрабатывалось салфеткой обильно смоченной спиртосодержащим антисептиком, проводилась инфильтрационная анестезия места пункции 0,5% раствором лидокаина. Эпидуральная инъекция выполнялась между 4 и 5, либо между 3 и 4 поясничными позвонками иглой Туохи G18, располагая ее сбоку от остистых отростков, перпендикулярно поверхности тела, направляя кончик иглы в межпозвонковое отверстие. Глубина инъекции определялась, используя метод потери сопротивления, верификация положения кончика иглы производилась введением 3-5 мл 0,5% раствора Омнипака – получали типичную продольную исчерченность на снимке. Вводился раствор, содержащий 8 мг дексаметазона и 40 мг лидокаина, разведенными 0,9% раствором натрия хлорида до объема 10 мл.

При выполнении фораменальной эпидуральной инъекции С-дуга располагалась под углом 15-20° ипсилатерально, в сторону выполняемой блокады. Предполагаемое место пункции дважды обрабатывалось салфеткой, обильно смоченной спиртосодержащим антисептиком. Спинальная игла G23-25 длиной 88-120 мм (в зависимости от толщины подкожного жирового слоя пациента) направлялась в сторону латерального межпозвонкового отверстия субпедикулярно, «под подбородком scottish dog», как показано на рисунке 1.

Верификация положения иглы проводилась с помощью введения 2-3 мл раствора йодсодержащего вещества Омнипак, который должен контрастировать корешок спинномозгового нерва и проникать эпидурально, как указано стрелками на рисунке. После верификации положения в иглу вводился раствор, содержащий 8 мг дексаметазона и 0,2% раствор ропивакаина до 5мл.

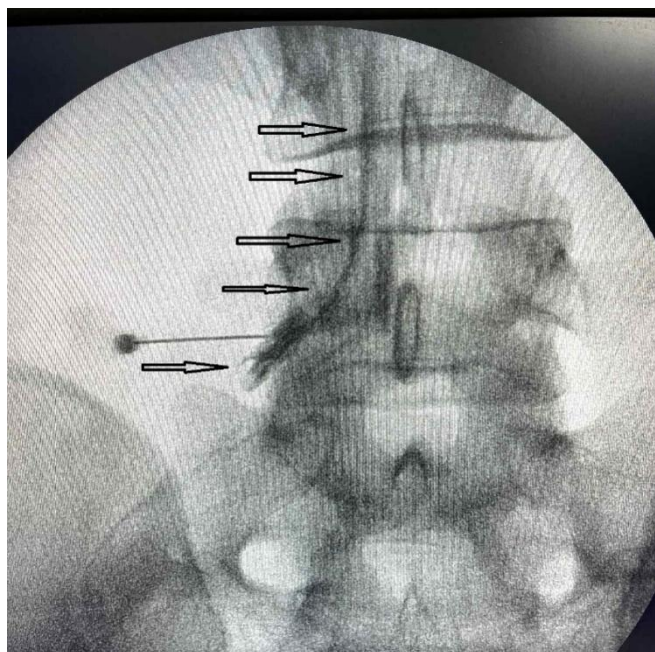


Рисунок 1 – Фораменальная эпидуральная инъекция в отверстие L₅ –S₁ слева.

Прямая проекция. Видна игла в латеральном межпозвонковом отверстии, распространение контраста вдоль корешка и в эпидуральное пространство вверх по позвоночному каналу.

2.5.2. Сакральная эпидуральная блокада

Сакральные эпидуральные блокады выполнялись в условиях ультразвукового контроля. Пациент располагался на процедурном столе в положении на животе. Место инъекции дважды обрабатывалось салфеткой, обильно смоченной спиртосодержащим антисептиком, проводилась инфильтрационная анестезия места пункции 0,5% раствором лидокаина.

Место входа в сакральный канал определялось с помощью ультразвукового контроля. Конвексный датчик поочередно располагался в

продольной и поперечной плоскостях, визуализировались рога крестца, вход в sacralный канал. Инъекционная игла G20 – 80 мм, а в технически сложных случаях у тучных пациентов игла Tuохи G18 80 мм вводилась в sacralный канал на 3-4 см (рисунок 2), вводился раствор, содержащий 8 мг дексаметазона и 40 мг лидокаина, разведенными 0,9% раствором натрия хлорида до объема 10 мл.

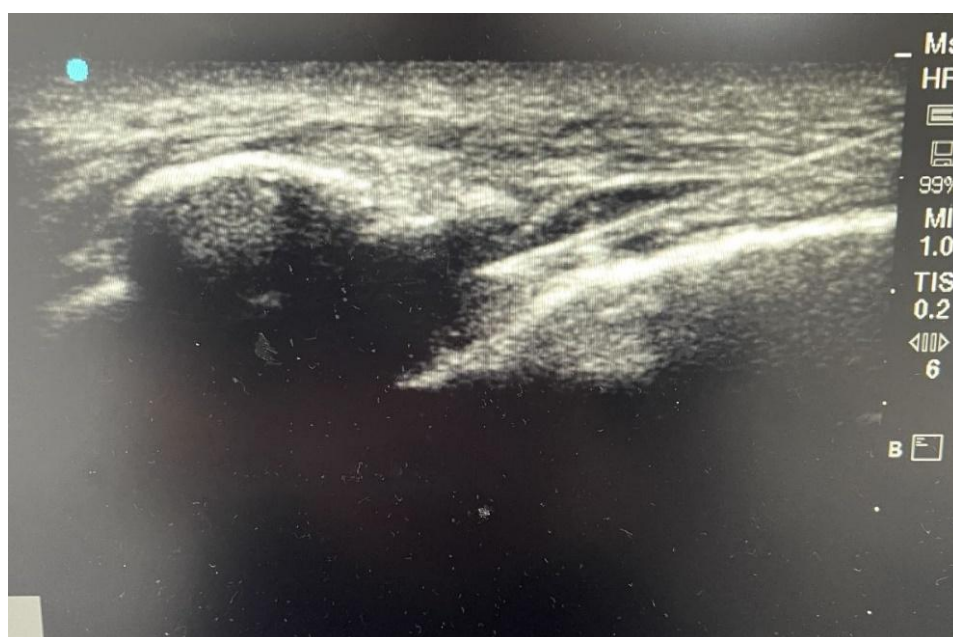


Рисунок 2 – Ультразвуковое изображение иглы в sacральном канале при выполнении sacральной эпидуральной блокады.

2.5.3. Блокада фасеточных суставов

Блокады фасеточных суставов выполнялись в условиях флуороскопического или ультразвукового контроля. Пациент располагался на рентгенпрозрачном столе в положении на животе. Инъекции 5 мг бетаметазона из расчета 1 мл раствора на 1 сустав с 1,0 % раствором лидокаина в объеме 7-8 мл проводились параартикулярно в типичные места расположения медиальных веточек дорзальных ветвей спинномозговых нервов. Использовались иглы G21 от 80 до 120 мм в зависимости от толщины слоя подкожной жировой клетчатки.

Рентгеновская картина фасеточной блокады L3 представлена на рисунке 3 – С-дуга позиционируется относительно пациента в косой проекции на $15-20^{\circ}$, стрелкой указана игла в point view (расположена параллельно рентгеновским лучам, превратившись в точку).

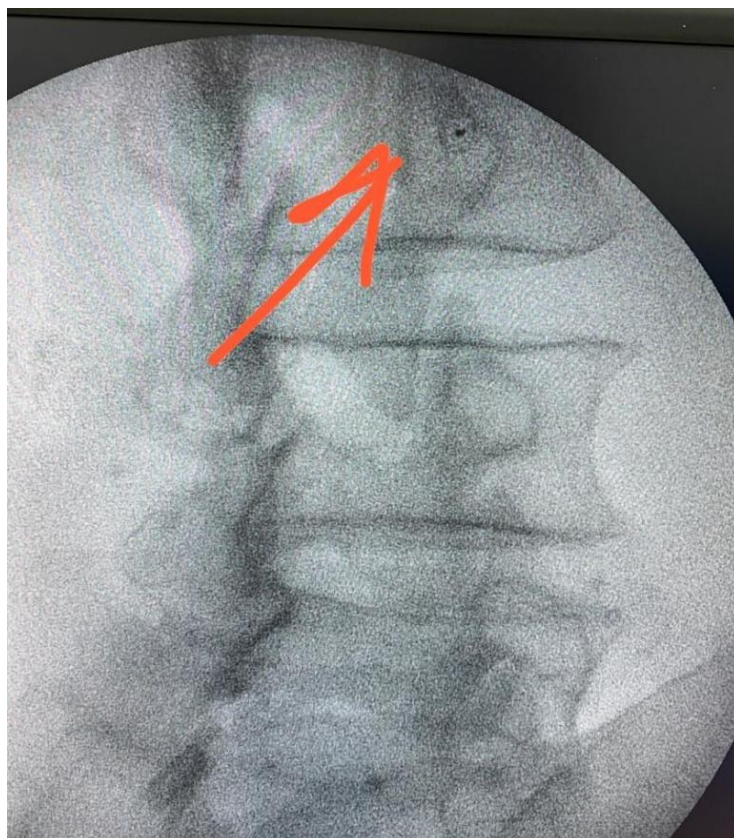


Рисунок 3 – Рентгеновский снимок иглы, установленной для блокады фасеточного сустава L3 позвонка (указана стрелкой).

Если через 10 мин интенсивность боли уменьшалась более, чем на 50% (положительный результат тестовой инъекции), то диагноз «синдром фасеточной боли» считался подтвержденным.

В случаях, когда через 3-7 дней интенсивность боли возвращалась к исходному уровню, выставлялись показания для проведения РЧА.

2.5.4. Методика выполнения радиочастотной абляции фасеточных суставов или крестцово – подвздошного сочленения

РЧА проводилась с использованием аппарата Cosman RFG-4 (США), электродов РЧА производства Boston scientific США, изолированных канюль 20 G и 22 G длиной 100 и 120 мм.

После проведения тестовой блокады, имевшей положительный результат (снижение интенсивности боли \geq чем на 50%), пациенту проводилась РЧА фасеточных суставов или КПС.

Процедура производилась под контролем флуороскопии. Пациент помещался в положение «на животе» на рентгенпрозрачный операционный стол. С-дуга располагалась в косом положении с наклоном на $15-20^0$ в сторону процедуры для визуализации фасеточных суставов и с контралатеральном наклоном в $10-20^0$ для визуализации КПС (таким образом, чтобы задняя и передняя суставные линии КПС совпали на экране). После двукратной обработки поля спиртосодержащим антисептиком под флуороскопическим контролем намечались точки инъекций, проводилась инфильтрационная анестезия 0,5% раствором лидокаина мест пункции канюлями, канюли устанавливались в проекции медиальных веточек дорзальных ветвей спинномозговых нервов (ориентируясь на «глаз» scottish dog) при РЧА фасеточных суставов (рисунок 4а) и попарно на 1 см медиальнее суставной щели КПС с расстоянием между кончиками канюль в 1 см (рисунок 4б).

В канюли вводились электроды и проводилось двукратное тестирование: сенсорное, при котором пациент должен испытывать чувство «давления», «распираия» в зоне типичных болевых ощущений и моторное – при котором бывают локальные мышечные сокращения, покачивающие канюлю. Наличие стимуляции корешка (иррадиирующие боли по ноге при сенсорной стимуляции или сокращение мышц конечности – при моторной) требовало немедленной переустановки канюли.

РЧА фасеточных суставов проводилась в монополярном режиме (с нейтральным электродом), РЧА КПС – в биполярном. На генераторе

устанавливался термальный режим – нагрев кончика канюли до 80°C, автоматические установки вольтажа, экспозиция – 1,5 минуты на каждую точку. После окончания процедуры в канюлю вводился дексаметазон в дозе 1 мг в каждую точку с 0,5 мл 1% раствора лидокаина для уменьшения явлений воспаления после РЧА.

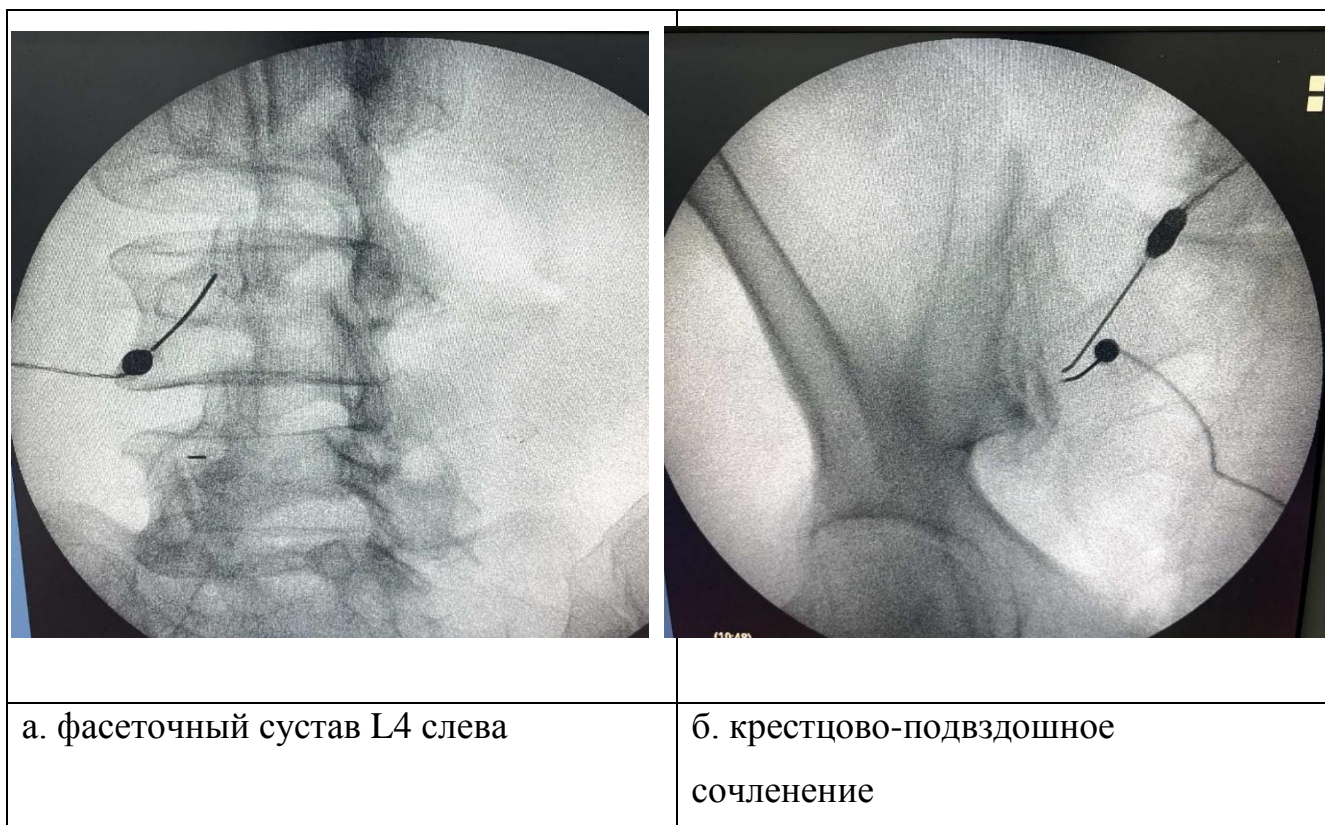


Рисунок 4 – рентгеновский снимок канюль и электродов, установленных для проведения радиочастотной абляции.

Пациентам с болью в КПС перед процедурой РЧА были выполнены лечебно-диагностические блокады - рентген-контролируемые внутрисуставные введения 5 мг бетаметазона вместе с 1 мл 2% раствора лидокаина. В качестве поддерживающей терапии назначали диацереин в дозе 50 мг дважды в день в течение 2-х месяцев, ЛФК, массаж и физиотерапевтические процедуры.

2.5.5. Методика выполнения импульсной радиочастотной модуляции корешков спинномозговых нервов

При выполнении импульсной радиочастотной модуляции корешков спинномозговых нервов С-дуга располагалась под углом 15-20° ипсилатерально в сторону выполняемой блокады. Предполагаемое место пункции дважды обрабатывалось салфеткой, обильно смоченной спиртосодержащим антисептиком. После двухкратной обработки поля спиртосодержащим антисептиком под флуороскопическим контролем намечались точки инъекций, проводилась инфильтрационная анестезия 0,5% раствором лидокаина мест пункции канюлями, канюли направлялась в сторону латерального межпозвонкового отверстия субпедикулярно, «под подбородком scottish dog». В канюлю вводился электрод и проводилась тестовая стимуляция.

После получения ожидаемых ответов (распространение парастезий по конечности и сокращение соответствующих мышц ноги) в течение 6 минут проводилась импульсная радиочастотная модуляция корешка с параметрами: Temp – 42°C, Pulse 45V, 20ms, 2Hz.

2.6. Оценка интенсивности боли

Интенсивность боли оценивалась по ЦРШ в нескольких временных точках: «максимальная в течение 30 дней до процедуры», «средняя за 30 дней до процедуры», «через сутки после процедуры», «через 30 дней после процедуры и через 6 месяцев после процедуры» в баллах.

Также для оценки интенсивности боли использовался опросник Pain detect, который предлагали заполнять пациентам вовремя каждого визита в центр лечения боли в комнате ожидания приема. Баллы суммировались согласно принятой методике подсчета.

2.7. Определение психопатологических состояний

Уровень тревоги мы определяли с помощью «Личностной шкалы проявления тревоги Тейлора» (Teilor's Manifest Anxiety Scale) в модификации В.Г. Норакидзе (1975) [34].

Выраженность депрессии мы оценивали, используя «Шкалу депрессии Бека» (Beck Depression Inventory) [283, 82].

Для определения уровня астении применяли «Шкалу астенического состояния» Л.Д. Малковой, разработанной на основе Миннесотского многоаспектного личностного опросника в модификации Т. Г. Чертовой (1998) [44].

Для оценки выраженности инсомнии мы применяли шкалу ISI (Insomnia Severity Index) [193].

Оценку состояния психологического здоровья выполняли с использованием оригинального «Опросника психологического здоровья», на который было получено Свидетельство госрегистрации программ для ЭВМ (№2022662409) (приложение А).

2.8. Психотерапевтические методы терапии хронической боли

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) включала техники декатастрофизации, переформулирования, рефокусирования, децентрализации с целью опровергнуть убеждение о том, что боль никогда не уменьшится, и что никто не сможет помочь, сформировать новые копинг-стратегии, смену фокуса внимания пациента с боли на другие аспекты жизни человека.

«Mindfulness» (внимательность, англ.) — это техника осознанной медитации или медитация осознанности. Техники mindfulness позволяют пациенту перенести фокус внимания в ситуацию реальности «здесь и сейчас», сфокусироваться на том, что нас окружает, насладиться деятельностью или процессом полноценно, не отвлекаясь на внешние раздражители. Также необходимо отметить, что внимание концентрируется на всех органах чувств человека, притом, что мысли уходят на задний план, человек становится лишь

наблюдателем. Пациентам предлагается сосредоточить внимание на каком-либо из процессов (например: утренний кофе - обратить внимание на чашку, ее форму, цвет, какой кофе – запах, цвет, температура, вкус и послевкусие), после чего предложенное действие предлагается перевести на себя и оценить свое состояние.

Телесно-ориентированная психотерапия включала техники чувственного осознания, которые направлены на непосредственное восприятие, получение навыка различать собственные чувства и ощущения от стереотипных культурно и социально навязанных образов. Занятия в этом виде психотерапии сконцентрированы на рутинной, ежедневной человеческой активности для того, чтобы скорректировать отношение к окружающему, развить сознательную осведомленность о том, что человек делает. Большинство упражнений системы имеет внутреннюю, медитативную ориентацию, позволяющую сформировать восприятие своего тела, образ боли в терминах физических и чувственных (где болит, какие ощущения боль доставляет, каким образом ее можно представить и как этот образ можно модифицировать), сформировать образ тела без боли – какое оно, какими ощущениями наполнено.

Арт-терапия включала техники визуализации безопасного, наполненного ресурсами пространства для человека, также с помощью рисуночных техник пациенту предлагалось визуализировать свой образ боли, трансформировать его и перенести его на бумагу. Глядя на рисунок, у пациента открывается возможность как бы со стороны посмотреть на свои чувства и обдумать возможные новые способы реагирования и проживания этих чувств.

2.9. Экспериментальная часть

Эксперименты были выполнены на взрослых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 270–300 г, полученных из питомника ООО «Биотех» (Москва). В эксперименте было задействовано 30 животных. Крысы в обеих группах были сходных размеров, различия в исходной массе животных не превышали 10 %.

Крысы содержались в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в российских государственных стандартах (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96).

Эксперименты выполнены с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Животные содержались в условиях вивария, количество особей в одной клетке не превышало шести. Был обеспечен свободный доступ к поилкам с питьевой водой и к стандартному рациону для лабораторных животных по ГОСТу Р 5025892. Соблюдался режим естественного освещения.

2.9.1. Воспроизведение нейропатического болевого синдрома

Для воспроизведения нейропатического болевого синдрома у животных была выбрана модель повреждения седалищного нерва по G. Bennett и Y. Xie (1988) [94].

Под общей ингаляционной анестезией эфиром производили послойный доступ в средней части наружной поверхности бедра животного. Седалищный нерв выделяли проксимальнее трифуркации. Нерв брали на двойные резиновые держалки – лигатуры и полностью пересекали (рисунок 5). Рану ушивали отдельными шелковыми лигатурами. После проведения операции животного перемещали в отдельную клетку для адаптации.

Тестирование эффективности модели боли проводили при помощи филаментов Фрея. В качестве критерия эффективности модели использовали изменение поведения животного, а также самоампутацию фрагментов конечности.

На протяжении всего хода эксперимента ежедневно велось наблюдение за поведением животных, за количеством потребляемой пищи и воды, контроль веса проводили на 3, 7, 9 и 14 сутки.

Из эксперимента животных выводили с применением метода декапитации под эфирным наркозом на 14 сутки наблюдения.

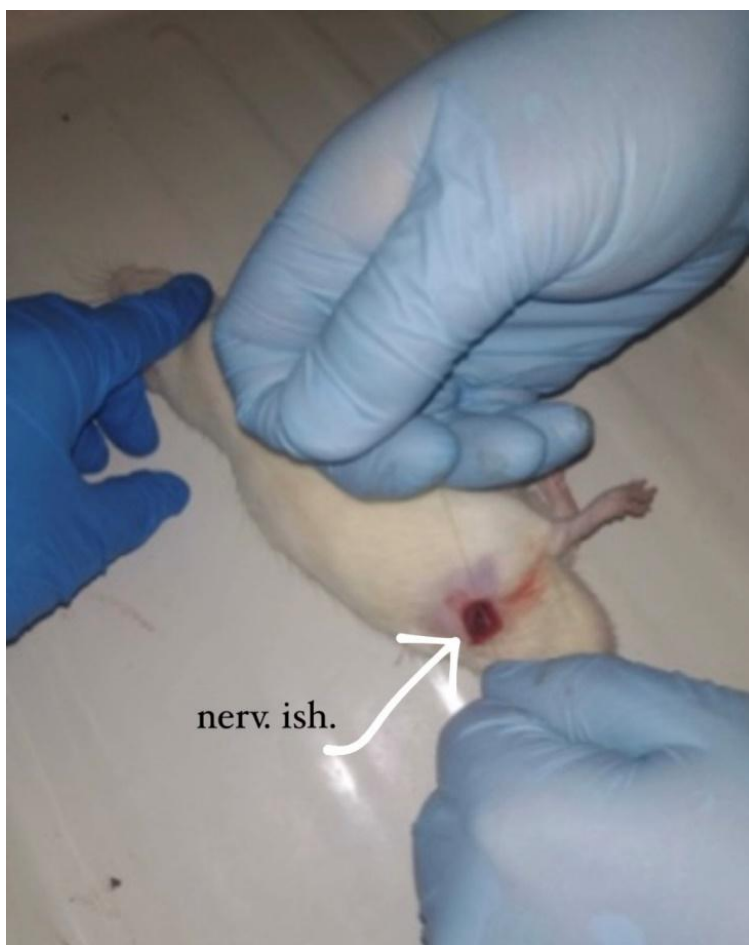


Рисунок 5 - Выделение и перевязка седалищного нерва для воспроизведения модели нейропатической боли.

2.9.2. Оценка боли в эксперименте на лабораторных животных

Для оценки выраженности боли у крыс использовали шкалу бальной оценки P. Van Loo et al (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии оценки болевой чувствительности у крыс [83]

| Баллы | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|---|---|---|-----------------------------|
| Внешний вид | Неопрятная, всклокоченная, неухоженная шерсть | Крыса несколько неряшлива, шерсть местами всклокочена | Опрятная и ухоженная шерсть | - |
| Подстил и клетка | Место лежки без подстила, крыса лежит | Место лежки обозначено | Подстил равномерно распределён по клетке | - |
| Повреждение пальцев | Отгрызено больше 2 пальцев | Отгрызено 2 пальца, погрызены ногти | Отгрызено меньше 2 пальцев, погрызены ногти | Все пальцы целы, ногти целы |

2.9.3. Методика измерения массы животных

Вес животных измерялся в одно время суток в 10.00. Животное помещалось на чашу весов VIBRA ALE – 1502. Диапазон измерения на весах от 0,5 гр. до 1500гр. Дискретность измерения составляла 0,01гр. Полученные результаты округлялись до 10 граммов.

2.9.4. Подкожное введение ксенона

Животным из экспериментальной группы проводились подкожные инъекции медицинского ксенона КсеМед (99.99%) производства ООО «Акела - Н» (Россия).

Для эксперимента использовалась система, включающая баллон со сжатым ксеноном (1), однокамерный редуктор, понижающий давление (2), поливинилхлоридная Y-образная трубка с зажимами и клапаном на разъеме «Луер» для подыгольного конуса шприца (3), буферного шприца емкостью 150 мл (4) и рабочего шприца 10 мл (5) (Рисунок 6). Шприц заполняли газом по следующей методике. При открытии редуктора на баллоне ксеноном заполняли буферный 150 мл шприц, далее редуктор закрывали, и при потягивании поршня 10 мл (маленького) шприца из большого набирали газ. Первая порция газа выпускалась в атмосферу, следующие порции представляли собой чистый ксенон.

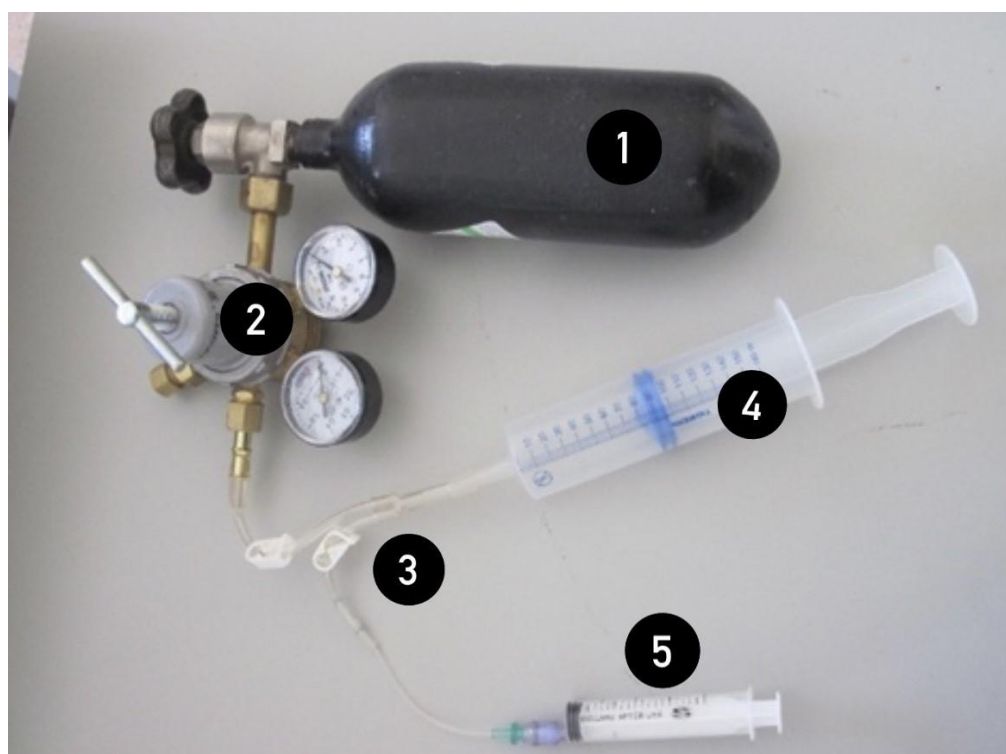


Рисунок 6 – Устройство для заполнения шприца ксеноном.

Оценку токсического воздействия ксенона на организм экспериментальных животных проводили по клинической картине интоксикации, морфологическим и биохимическим признакам.

2.9.5. Методика забора крови у крыс, а также выполнения клинического и биохимического и анализов крови крыс

После вывода животных из эксперимента методом декапитации под общим эфирным наркозом из полостей сердца пункционно забиралась кровь в одноразовые микропробирки со стандартным антикоагулянтом ЭДТА для гематологических исследований и со стандартным активатором свертывания - для биохимических. Оценивали клинический анализ крови – содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов. При биохимическом исследовании определяли уровни общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина и билирубина.

Лабораторные исследования крови лабораторных животных проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 4000i, Sysmex corp., Япония, и автоматическом биохимическом анализаторе AU 480, Beckmen Coulter, США в лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

2.9.6. Гистологические исследования

Для гистологического исследования у животных после вывода из эксперимента проводили забор фрагментов кожи и подкожной клетчатки в месте введения ксенона, сердца, легкого, печени, поджелудочной железы, селезенки, почки с последующей фиксацией их в 10% нейтральном формалине (pH 7.4) и последующей окраской гематоксилин-эозином.

Исследования проводились на кафедре гистологии, цитологии, эмбриологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. Приготовленные гистологические препараты изучались и фотографировались с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U с системой фото-видеодокументации Nikon DS-Fi2.

2.10. Методика подкожного введения ксенона в пилотном клиническом исследовании

Перед первой инъекцией с помощью кисточки определялась зона гиперестезии – аллодинии, которая выделялась маркером.

Шприц наполнялся из баллона с редуктором медицинским ксеноном «KeМед» производства ООО «АкеллаН». Место инъекции дважды обрабатывалось салфеткой со спиртосодержащим антисептиком, инъекции выполнялись 150 мл шприцем иглой G23. Ксенон вводили подкожно в маркированную зону аллодинии в 3-4 точки с интервалом 48 часов. Места инъекций заклеивались бактерицидным лейкопластырем.

В каждой серии инъекций ксенон вводился в пораженный дерматом, начиная с паравертебральной и лопаточной линий, перемещаясь вперед – по подмышечным и среднеключичной линиям таким образом, чтобы газ распространился по всей зоне аллодинии. Общий объем газа, введенного за один сеанс, составлял до 7 мл/кг. Каждому пациенту проведено по 5 сеансов инъекций с интервалом в 48 часов.

Перед каждой серией инъекций с помощью опросников ЦРШ, DN4, Pain detect, MPQ и HADS определяли характер боли. Во время лечения все пациенты продолжали принимать комбинации габапентиноидов, amitriptилина, карбамазепина и других противоболевых препаратов в той же дозе, что и до начала лечения ксеноном.

После окончания курса терапии интенсивность и характер боли оценивались с помощью телефонного опроса на 16, 23 и 30 день.

2.11. Методы клинического и биохимического исследования крови и мочи больных

Клинический анализ крови у пациентов до и после лечения ксеноном проводили на аппарате на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex ХТ 4000i, Sysmex corp., Япония в лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Содержание глюкозы, общего белка, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, креатинина и мочевины, натрия и калия в плазме крови пациентов до и после лечения ксеноном определяли с помощью автоматического биохимического анализатора AU 480, Beckmen Coulter, США в лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. Нормальные показатели отражены в таблице 2.

Клинический анализ мочи у пациентов до и после лечения ксеноном выполняли на полуавтоматическом анализаторе Combiscan 500, Analiticon, Германия в лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Таблица 2 – Нормальные биохимические показатели сыворотки крови в анализах лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России

| Исследуемый показатель | Границы нормы | |
|---------------------------|---------------|--------------|
| | минимальная | Максимальная |
| Глюкоза, ммоль/л | 3.7 | 6,1 |
| Общий белок, г/л | 64.0 | 83.0 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 1.6 | 8.3 |
| АСТ, Е/л | 1 | 35 |
| АЛТ, Е/л | 1 | 35 |
| Креатинин, мкмоль/л | 58.0 | 96.0 |
| Натрий, ммоль/л | 136.0 | 146.0 |
| Калий, ммоль/л | 4,4 | 4,1 |
| Мочевина, ммоль/л | 1.7 | 8.3 |

2.12. Методы статистического анализа

База данных формировалась в программе Microsoft Excel. Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 26. Для проверки подчинения данных нормальному закону распределения использовался критерий Шапиро-Уилка (для выборок с объёмом меньше 50) и Шапиро-Франсиа (для

выборок с объёмом больше 50). Для описания количественных и ранговых данных использовалась медиана (Me), 1 и 3 квартили (Q_1 и Q_3). Качественные данные описывались с помощью процента и его ошибки.

Для данных, описанных в главе 5, применялся метод изменения диапазонов значений – нормализация, так как максимальная сумма баллов, которую обследуемые могли набрать в классических опросниках и «Опроснике психологического здоровья», различна. Нормализация представляет собой изменение диапазонов данных без изменения распределения. В представленной работе нормализация проводилась с помощью деления каждого значения в ячейке на максимальное значение в столбце, таким образом, диапазон всех значений стал от 0 до 1.

Количественная оценка связи между показателями проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ), когда хотя бы один из пары исследуемых показателей не подчинялся закону нормального распределения. В случае, когда оба показателя подчинялись закону нормального распределения, использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Уровень значимости коэффициентов корреляции определялся с помощью двухстороннего критерия. Качественная оценка силы связи проводилась по шкале Чеддока (таблица 3).

Таблица 3 – Шкала Чеддока для качественной характеристики связи на основе коэффициента корреляции

| Количественная мера тесноты связи | Качественная характеристика силы связи |
|--|---|
| 0,1 - 0,3 | Слабая |
| 0,3 - 0,5 | Умеренная |
| 0,5 - 0,7 | Заметная |
| 0,7 - 0,9 | Высокая |
| 0,9 - 0,99 | Весьма высокая |

Для проверки диагностической ценности «Опросника психологического здоровья», описанного в главе 5, использовался ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника), представляющий собой метод оценки качества бинарной классификации. В результате ROC-анализа были получены ROC-кривые, значения площади под кривой AUC (area under curve), уровень значимости p , чувствительность Se и специфичность Sp .

Различия между двумя выборками несвязанных количественных данных оценивались с помощью критерия Стьюдента для несвязанных выборок (для данных, подчиняющихся закону нормального распределения) и критерия Манна–Уитни (для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения). Различия между ранговыми данными также оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Для проверки равенства дисперсий использовался критерий Ливиня. Поправка Шидака использовалась с целью устранения эффекта множественных сравнений. Для оценки наличия различий между тремя несвязанными выборками использовался критерий Краскела–Уоллиса.

Для определения наличия различий между двумя выборками связанных количественных данных использовался критерий Стьюдента для связанных выборок (если оба показателя подчинялись закону нормального распределения) и критерий Вилкоксона (если хотя бы один из показателей имел ненормальное распределение). Для оценки различий между группами связанных ранговых данных также использовался критерий Вилкоксона.

Различия между качественными данными описывались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Критический уровень значимости для всех описанных критериев принимался равным $\alpha=0,05$.

Для кластеризации и визуализации многомерных данных был использован метод упругих карт [14, 15], являющийся обобщением метода главных компонент. Данный метод позволяет нелинейно сократить размерность данных и представить распределение объектов на двумерной плоскости. При построении карты данные в многомерном пространстве проецируются на упругую пластину, после чего

отображаются на ней в виде точек. Для построения карт использовалась программа VidaExpert. В работе представлены карты размером 16*16 (soft map 16*16). Для оценки качества кластеризации были извлечены внутренние координаты упругой карты и применен метод k-средних.

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ СТЕНОЗЕ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И КОРЕШКОВОМ СИНДРОМЕ

3.1. Клиническая эффективность эпидурально введенных глюкокортикостероидов при хронической боли, вызванной стенозом позвоночного канала

За весь 2021 г. из 1011 первичных пациентов, обратившихся в Центр лечения боли, было выявлено 63 (6,3%) пациента, у которых был установлен диагноз стеноз позвоночного канала.

Ретроспективно были изучены случайным образом выбранные медицинские карты 45 пациентов (14 мужчин и 31 женщины), которым было проведено интервенционное лечение, включающее эпидуральное введение раствора лидокаина с глюкокортикостероидами (ГКС). В последующем данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me, Q₁, Q₃). Средний возраст больных составлял 66 [59; 73] лет.

В 20 случаях пациентам была выполнена на уровне L3-4 или L4-5 эпидуральная интерламинарная инъекция 8 мг дексаметазона и 40 мг лидокаина, разведенными 0,9% раствором натрия хлорида до объема 10 мл (группа «интерламинарная блокада»). 25 пациентам была выполнена сакроэпидуральная инъекция идентичным составом и объемом ГКС и лидокаина (группа «сакральная блокада»).

Отдельного замечания заслуживает факт отсутствия в Российской Федерации в инструкциях к инъекционным формам глюкокортикостероидов эпидурального пути введения. Вследствие чего во всех случаях, описанных в работе, введение препаратов «off label» проводилось на основании решения врачебной комиссии и информирования пациентов.

У пациентов с интерламинарными и сакральными блокадами были сходные значения интенсивности боли и выраженности симптомов натяжения как до

проведенных эпидуральных инъекций, так и после. Они не имели статистически значимых различий по показателям интенсивности боли на уровне значимости $\alpha=0,05$, вследствие чего в дальнейшем рассматривались как пациенты одной группы (таблица 4).

Далее оценивали наличие различий между связанными показателями интенсивности боли в разное время у пациентов с диагнозом стеноз позвоночного канала (таблица 6). По большинству пар показателей интенсивности боли в разные моменты времени найдены статистически значимые различия.

Отмечено достоверное снижение уровня боли между показателями до проведения эпидуральной инъекции и после нее через день, месяц и 6 месяцев. В 18 ($40\pm 7,3\%$) случаях пациентам для достижения желаемого эффекта в течение 6 месяцев наблюдения были выполнены повторные эпидуральные инъекции кортикостероидов.

Между показателями оценки состояния после проведения процедуры статистически значимых различий не обнаружено.

Результаты лечения с помощью введения глюкокортикостероидов с лидокаином в эпидуральное пространство представлены в таблице 5.

После проведенной эпидуральной инъекции медиана боли в группе пациентов со стенозом позвоночного канала достоверно ($p<0.001$) снижалась со средних за месяц с 8 [7; 8] баллов по ЦРШ до 4 [3; 5] баллов по ЦРШ, в дальнейшем уровень боли несколько увеличивался, однако противоболевой эффект сохранялся через месяц и через 6 месяцев, составляя 4 [3; 6] балла по ЦРШ. Некоторое увеличение показателя Q3 говорит об увеличении количества пациентов с более высоким уровнем боли по ЦАШ.

Таблица 4 – Сравнение групп с сакральными и интерламинарными блокадами по показателям интенсивности боли и выраженности синдрома Ласега

| Показатель | p | Наличие / отсутствие различий |
|----------------------------------|-------|-------------------------------|
| ЦРШ | | |
| Боль до процедуры максимальная | 0,651 | Отсутствуют |
| боль средняя за 30 дней | 0,161 | |
| Боль через сутки после процедуры | 0,282 | |
| Боль через 30 дней | 0,540 | |
| Боль через 6 мес. | 0,051 | |
| Pain detect | | |
| Боль по Pain detect исходно | 0,391 | Отсутствуют |
| Боль по Pain detect через 30 дн. | 0,083 | |
| Боль по Pain detect через 6 мес. | 0,099 | |
| Симптом Ласега | | |
| Синдром Ласега, градусы. | 0,381 | Отсутствуют |
| Синдром Ласега через 30 дн. | 0,163 | |

p - уровень значимости, ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала.

Вместе с ноцицептивным компонентом достоверно ($p < 0.001$) снижался и уровень нейропатической боли по опроснику Pain detect. Медиана уровня боли с 37 [32; 42] баллов снижалась через месяц после процедуры до 23,5 [16; 30.5] баллов, через 6 месяцев - до 18,5 [15; 28,25] баллов.

Также достоверно ($p < 0.001$) снижалась выраженность симптомов натяжения: симптом Ласега: через месяц угол подъема прямой ноги увеличился до 90 [80; 90] градусов по сравнению с исходными значениями - 80[78.75; 90] градусов.

Таблица 5 – Показатели интенсивности боли в группе с диагнозом стеноз позвоночного канала

| Показатель | Медиана, | 1 квартиль | 3 квартиль |
|---|----------|------------|------------|
| ЦРШ | | | |
| Боль до процедуры максимальная, баллы | 9 | 8 | 10 |
| Боль в среднем за 30 дн., баллы | 8 | 7 | 8 |
| Боль через сутки после процедуры, баллы | 4 | 3 | 5 |
| Боль через 30 дн., баллы | 4 | 3 | 6 |
| Боль через 6 мес., баллы | 4 | 3 | 6 |
| Pain detect | | | |
| Боль по Pain detect, баллы до процедуры | 37 | 32 | 42 |
| Боль по Pain detect через 30 дней, баллы | 23.5 | 16 | 30.5 |
| Боль по Pain detect через 6 мес., баллы | 18.5 | 15 | 28.25 |
| Симптом Ласега | | | |
| Симптом Ласега, градусы | 80 | 78.75 | 90 |
| Симптом Ласега через 30 дн., градусы | 90 | 80 | 90 |

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

Таблица 6 – Сравнение связанных показателей интенсивности боли в разные моменты времени у группы с диагнозом стеноз позвоночного канала

| Пара связанных показателей | p | Статистические различия |
|---|--------|-------------------------|
| ЦРШ | | |
| Боль через сутки после процедуры - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Имеются |
| боль через 30 дней - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Имеются |
| Боль через 6 мес. - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Имеются |
| Боль через сутки после процедуры – боль в среднем за 30 дней | <0,001 | Имеются |
| Боль через 30 дней - боль в среднем за 30 дн. | <0,001 | Имеются |
| Боль через 6 мес. - боль в среднем за 30 дн. | <0,001 | Имеются |
| Боль через 30 дн. - боль через сутки после процедуры | 0,240 | Отсутствуют |
| Боль через 6 мес. - боль через сутки после процедуры | 0,192 | Отсутствуют |
| Боль через 6 мес. - боль через 30 дн. | 0,785 | Отсутствуют |
| Pain detect | | |
| Боль по Pain detect через 30 дней - Pain detect до процедуры | <0,001 | Имеются |
| Боль по Pain detect через 6 мес. - Pain detect до процедуры | <0,001 | Имеются |
| Симптом Ласега | | |
| Симптом Ласега через 30 дней - Симптом Ласега до процедуры, градусы | <0,001 | Имеются |

p - уровень значимости, ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала.

В результате телефонного опроса спустя 6 месяцев после процедуры на вопрос «помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения?» ответили «да» 26 (57,8±7,4%) пациентов, «нет» – 13 (28,9±6,8%) пациентов, «помогла частично» – 6 (13,3±5,1%) пациентов. На вопрос

«согласился бы пациент на повторную манипуляцию?» ответили «положительно» 32 (71,1%) пациента, «отрицательно» – 13 (28,9±6,8%) пациентов.

Таким образом, свой опыт лечения боли при стенозе позвоночника методом эпидуральных инъекций кортикостероидов, в той или иной степени положительно оценивает 71% пациентов. Достичь желаемого результата полностью при этом удалось 58% опрошенных. Стеноз позвоночного канала – дегенеративное заболевание позвоночника, встречающееся чаще у пациентов старше 65 – летнего возраста, существенно снижающее качество жизни, сопровождающееся болями в пояснице и ногах [135]. В нашей группе из 45 пациентов средний возраст составил 66 [59; 73] лет, что соответствует современным представлениям об этой когорте пациентов.

Несмотря на увеличивающуюся частоту хирургических способов коррекции стеноза позвоночника, большинство авторов высказывают сдержанный оптимизм относительно ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения, отдавая предпочтение консервативным методам [180]. Эпидуральное введение глюкокортикостероидов – один из часто применяющихся и умеренно эффективных методов лечения боли при стенозе позвоночного канала [73].

Результаты исследований большинства работ, включенных в метаанализ 2015 года [252], показывают, что введенные эпидурально ГКС уменьшают боль и повышают качество жизни в 75% случаев в то время, как в контрольных группах с эпидуральным введением изотонического раствора натрия хлорида или раствора местного анестетика подобного эффекта в ближне- и долгосрочной перспективе не обнаружено.

Результаты нашей оценки оказались принципиально близки к вышеуказанным работам. Удовлетворенность результатами эпидуральной инъекции отметили в целом около 71% пациентов со стенозами позвоночного канала. Мы не увидели различий между способами доставки ГКС в эпидуральное пространство (через каудальное отверстие сакрального канала

или путем интерламинарной инъекции между 3-4 или 4-5 поясничными позвонками) – группы оказались схожими по результатам.

Таким образом, мы отметили снижение уровня интенсивности боли в среднем в два раза по сравнению с исходными цифрами, при этом результат оказался достаточно стабильным на протяжении одного и 6 месяцев наблюдений. Снижалась также выраженность симптомов натяжений корешков. Симптом Ласега увеличился с исходных 80[78,75;90] градусов до 90 [80;90] градусов через месяц после процедуры.

3.2. Эффективность интервенционных методов в лечении радикулопатий

За 2021 г. из 1011 первичных пациентов, обратившихся в Центр лечения боли, было выявлено 160 (15,9%) пациентов, у которых был диагностирован корешковый синдром. Все пациенты были проконсультированы нейрохирургом для определения показаний к оперативному лечению. Если показания присутствовали, пациент направлялся в нейрохирургическое отделение. Остальные больные получали медицинскую помощь в центре лечения боли.

Нами был разработан алгоритм выбора метода лечения радикулопатий (Рисунок 7).

После анализа предыдущей терапии на первом этапе проводилась оптимизация фармакологического лечения с учетом клинических проявлений: назначался парацетамол в дозе 1г. 3 раза в день, нестероидный противовоспалительный препарат с учетом противопоказаний (традиционно предпочтение отдавалось ациклофенаку в дозе 100 мг × 2 раза в сутки в сочетании с гастропротектором – омепразолом в дозе 20 мг в сутки), при наличии нейропатического компонента - габапентиноиды, amitriptilin.

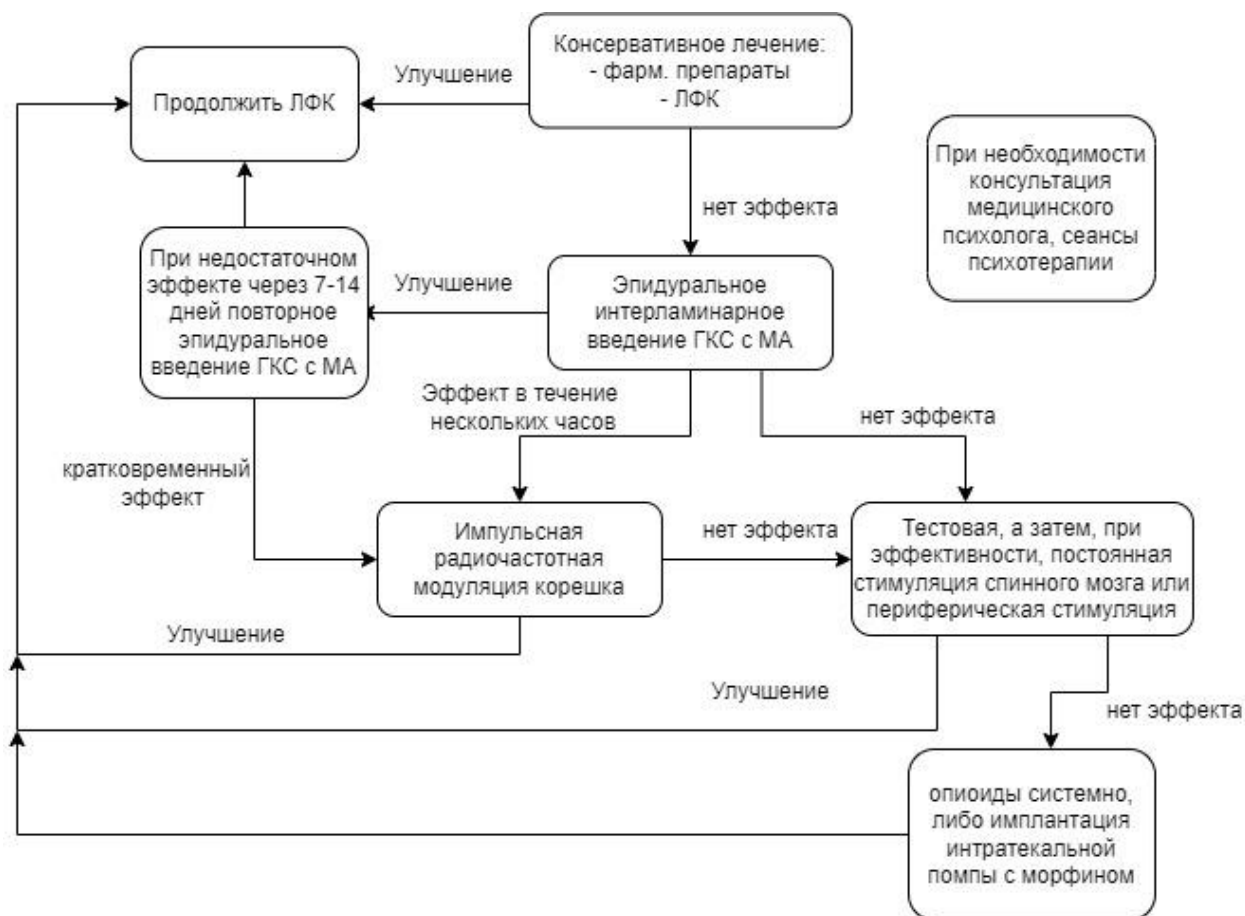


Рисунок 7 – Алгоритм интервенционного лечения хронических болевых корешковых синдромов в центре лечения боли. ЛФК – лечебная физкультура, ГКС – глюкокортикостероиды, МА – местные анестетики.

При неэффективности в течение 7-10 дней консервативного лечения – проводились трансфораменальные эпидуральные инъекции глюкокортикостероидов с местным анестетиком. При недостаточном эффекте – снижении интенсивности боли менее, чем в 2 раза по сравнению с исходной – инъекция ГКС через 7 – 10 дней повторялась. При кратковременной эффективности эпидуральных инъекций принималось решение о проведении импульсной радиочастотной модуляции (ИРЧМ) заинтересованных корешков спинномозговых нервов. В случае отсутствия эффекта от эпидуральных инъекций или от ИРЧМ консилиумом принималось решение об установке тестовых, а затем

постоянных электродов электростимулятора спинного мозга или корешков спинномозговых нервов.

Резистентные случаи подлежали эскалации фармакологической терапии, длительному назначению опиоидов в составе мультимодальной программы обезболивания. При выраженной боли пациент направлялся на установку интратекальной морфиновой помпы.

Ретроспективно были изучены случайным образом выбранные медицинские карты 40 пациентов (14 мужчин и 26 женщин) с диагнозом хронический корешковый болевой синдром, которым под флюороскопическим контролем были проведены трансфораменальные эпидуральные инъекции 8,0 мг дексаметазона и 3,0 мл 0,2% раствора ропивакаина. Средний возраст больных составлял 57,5 [47,0; 62,5] лет.

Интенсивность боли оценивали по шкалам ЦРШ и Pain detect «максимальная за 30 дней» и «средняя за 30 дней» до процедуры. Ближайшие и отдаленные результаты оценивали через сутки, через 1 и 6 месяцев после процедуры. Выраженность симптомов натяжения оценивалась с помощью симптома Ласега, измеряя угол подъема прямой ноги с пораженной стороны до процедуры и через месяц после процедуры. Результаты оценки интенсивности боли по шкалам ЦРШ, Pain detect, а также выраженность симптомов натяжения корешков отражены в таблице 7. Полученные значения описывались в виде медианы, 1 и 3 квартилей.

Также производилась оценка наличия статистически значимых различий между связанными показателями интенсивности боли в разное время у пациентов с диагнозом хронический корешковый болевой синдром (таблица 8).

Таким образом, наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) снижение интенсивности боли за 30 дней с максимальных 9 [8;10] баллов по ЦРШ до 3 [2;5] баллов по ЦРШ через сутки после проведения трансфораменальной эпидуральной инъекции с ГКС. Через 30 дней после выполнения инъекции боль определялась на уровне 4 [3;6] баллов по ЦРШ, через 6 месяцев – 3 [2;4,25] балла по ЦРШ.

Снижение интенсивности боли было достаточно стойким без увеличения ее интенсивности в течение 6 месяцев.

Подобные улучшения также зарегистрированы с помощью опросника Pain detect, регистрирующего также снижение выраженности нейропатического компонента боли: медиана боли снижалась статистически достоверно ($p < 0,001$) с 39 [34,75;43,25] баллов по ЦРШ до процедуры до 22 [18;30,5] баллов по ЦРШ через 30 дней после процедуры и 17[9,5;23,25] баллов по ЦРШ через 6 месяцев.

Таблица 7 – Показатели выраженности боли и симптомов натяжения у пациентов с корешковым синдромом

| Показатель | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|---|---------|------------|------------|
| ЦРШ | | | |
| Боль максимальная до процедуры, баллы | 9 | 8 | 10 |
| Боль в среднем за 30 дн., баллы | 8 | 7 | 8.25 |
| Боль через сутки после процедуры, баллы | 3 | 2 | 5 |
| Боль через 30 дней, баллы | 4 | 3 | 6 |
| Боль через 6 мес., баллы | 3 | 2 | 4.25 |
| Pain detect | | | |
| Боль ест до процедуры, баллы | 39 | 34.75 | 43.25 |
| Боль через 30 дн., баллы | 22 | 18 | 30.5 |
| Боль через 6 мес., баллы | 17 | 9.5 | 23.25 |
| Симптом Ласега | | | |
| Симптом Ласега до процедуры, градусы | 70 | 60 | 80 |
| Симптом Ласега через 30 дней, градусы | 80 | 80 | 90 |

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала.

Симптом Ласега составлял 70° [60;80] до процедуры и достоверно ($p < 0,001$) увеличился через месяц до 80° [80;90].

Во время телефонного опроса через 6 месяцев после проведения процедуры на вопрос «помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения?» ответили «Да» 19 ($47,5 \pm 7,4\%$) пациентов, «Нет» – 10 ($25,0 \pm 6,5\%$) пациентов, «Помогла частично» – 11 ($27,5 \pm 6,7\%$) пациентов. На вопрос «согласился бы на повторную операцию?» ответили «Да» 33 ($82,5 \pm 5,7\%$) пациента, «Нет» – 7 ($17,5 \pm 5,7\%$) пациентов.

Таблица 8 – Сравнение связанных показателей интенсивности боли и симптомов натяжения у пациентов с хроническим корешковым болевым синдромом

| Пара связанных показателей | p |
|---|--------|
| ЦРШ | |
| Боль через сутки после процедуры - боль максимальная до процедуры | <0,001 |
| Боль через 30 дней - боль максимальная до процедуры | <0,001 |
| Боль через 6 мес. - боль максимальная до процедур | <0,001 |
| Боль через сутки после процедуры – боль средняя за 30 дн | <0,001 |
| Боль через 30 дней - средняя за 30 дней | <0,001 |
| Боль через 6 мес. - средняя за 30 дн | <0,001 |
| Боль через 30 дней - боль через сутки после процедур | 0,403 |
| Боль через 6 мес. - боль через сутки после процедур | 0,294 |
| Pain detect | |
| Боль через 30 дней – боль до процедур | <0,001 |
| Боль через 6 мес. - боль до процедур | <0,001 |
| Симптом Ласега | |
| Через 30 дней - до процедуры . | <0,001 |

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала.

В проведенном исследовании удовлетворенными результатом процедуры в той или иной степени остались 75% пациентов, на проведение повторной

процедуры согласились 82,5% пациентов, что говорит о процедуре как малоинвазивной и легко переносимой.

В 14 ($35 \pm 7,5\%$) случаях недостаточный или кратковременный анальгетический эффект послужил основанием для повторной эпидуральной инъекции. В 7 ($17,5 \pm 5,7\%$) случаях эффект от повторной процедуры был неудовлетворительным, в связи с чем трем ($7,5 \pm 4,2\%$) пациентам были выполнены нейрохирургические оперативные вмешательства, 4 ($10 \pm 4,7\%$) пациентам – импульсная радиочастотная модуляция корешка спинномозгового нерва.

Сходные данные по снижению интенсивности боли были получены в нашем исследовании: медиана боли снижалась с максимальных 9[8;10] баллов до 3[2;5] баллов по ЦРШ через сутки после инъекции и 3[2;4,25] балла через 6 месяцев. При этом наше количество пробандов было в 1,5 раза больше. Обращает на себя внимание подобный нашему исследованию стойкий противоболевой эффект с тенденцией к снижению боли на протяжении 3-х месяцев.

В обзорах прошлого десятилетия констатирована эффективность трансфораменальных инъекций, но отмечено малое количество материала для анализа [232], более поздние работы отмечали высокую эффективность процедуры и удовлетворенность пациентов. Так, в работе 2020 года выявлено снижение боли у пациентов после трансфораменальных инъекций с $8,97 \pm 1,32$ баллов по ЦРШ до $3,91 \pm 3,23$ баллов по ЦАШ ($p < 0,001$) через неделю после инъекции, до $3,23 \pm 3,34$ ($p < 0,001$) через 3 месяца после инъекции [205]. Подобные результаты были получены многими авторами в разных странах [279].

В обзоре 2022 года [147] авторы заключают: «эпидуральные инъекции стероидов были одобрены Североамериканским обществом позвоночника и Агентством по исследованиям и качеству здравоохранения Министерства здравоохранения и социальных служб в качестве неотъемлемой части нехирургического лечения радикулярной боли поясничного отдела позвоночника».

3.3. Оценка эффективности радиочастотной модуляции при корешковом синдроме

За период 2019 – 2021 гг. импульсная радиочастотная модуляция (ИРЧМ) корешков спинномозговых нервов была выполнена у 19 человек, из них 11 ($57,9 \pm 11,3\%$) женщин и 8 ($42,1 \pm 11,3\%$) мужчин. Медиана, 1 и 3 квартили возраста 46 [35; 59] лет.

У пациентов оценивалась интенсивность боли по ЦРШ, а также удовлетворенность процедурой. Так как процедура в рамках программы госгарантий (несмотря на ее «амбулаторность») могла быть проведена только в стационарных условиях, интенсивность боли оценивалась через сутки после процедуры, при выписке (через 3 суток), через один и 6 месяцев после ИРЧМ. Мы провели анализ полученных данных на нормальность распределения (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты проверки на нормальность распределения

| Показатель | p | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|----------------------------------|--------|--|
| Боль максимальная до процедуры | 0,011 | нет |
| Боль в среднем за 30 дн. | <0,001 | нет |
| Боль через сутки после процедуры | 0,032 | нет |
| Боль при выписке | 0,032 | нет |
| Боль через 30 дн. | 0,002 | нет |
| Боль через 6 мес. | <0,001 | нет |

p - уровень значимости.

Так как все данные не подчинялись закону нормального распределения, описательная статистика приводилась в виде медианы, 1 и 3 квартилей Me [Q₁;

$Q_3]$, а результаты, полученные при проведении исследования представлены в таблице 10.

Все представленные количественные показатели являются связанными. Из 6 сравниваемых параметров для попарного сравнения образовалось 15 пар. Определение наличия различий между связанными группами проводилось с помощью критерий Вилкоксона. Результаты приведены в таблице 11. По результатам анализа были выявлены статистически значимые различия между всеми показателями ($\alpha=0,05$).

Таблица 10 – Выраженность боли по ЦРШ в баллах до и после проведения импульсной радиочастотной модуляции корешка

| Выраженность боли | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|----------------------------------|---------|------------|------------|
| Боль максимальная до процедуры | 9 | 8 | 10 |
| Боль в среднем за 30 дн. | 8 | 7 | 8 |
| Боль через сутки после процедуры | 3 | 3 | 5 |
| Боль при выписке | 3 | 1,5 | 3,5 |
| Боль через 30 дн. | 2 | 1 | 3 |
| Боль через 6 мес. | 1 | 0 | 1,5 |

Таким образом, мы получили данные, свидетельствующие о высокой эффективности процедуры ИРЧМ в лечении хронической боли, вызванной радикулопатией.

Интенсивность боли достоверно ($p<0.001$) снижалась с максимальных значений за 30 дней с 9 [8;10] баллов по ЦРШ и средних 8[7;8]баллов по ЦРШ до 3 [3;5] баллов по ЦРШ через сутки после процедуры. Медиана боли достоверно снижалась в течение длительного времени наблюдения после проведенного интервенционного лечения (в том числе, вероятно, благодаря продолженному

медикаментозному лечению хронического болевого синдрома) и составляла 2 [1;3] балла по ЦРШ через один месяц после процедуры и 1[0;1,5] балла по ЦРШ через 6 месяцев.

Таблица 11 – Результаты определения наличия различий между показателями

| Пара показателей | p | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|--|--------|---|
| Боль через сутки после процедуры - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Обнаружены |
| Боль при выписке - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Обнаружены |
| Боль через 30 дней - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Обнаружены |
| Боль через 6 мес. - боль максимальная до процедуры | <0,001 | Обнаружены |
| Боль через сутки после процедуры - средняя за 30 дн. | 0,001 | Обнаружены |
| Боль через 30 дн. - средняя за 30 дн. | <0,001 | Обнаружены |
| Боль через 6 мес. - средняя за 30 дн. | <0,001 | Обнаружены |
| Боль через 30 дн. - боль через сутки после процедуры | 0,002 | Обнаружены |
| Боль через 30 дн. - боль при выписке | 0,038 | Обнаружены |
| Боль через 6 мес. - боль при выписке | 0,001 | Обнаружены |

p - уровень значимости

Мы провели анализ корреляционных связей между полученными значениями с помощью коэффициента корреляции Спирмена (таблица 12).

Таблица 12 – Коэффициенты корреляции Спирмена интенсивности боли по ЦРШ в баллах до и после проведения ИРЧМ при радикулопатии

| Оцениваемый параметр | боль до процедуры максимальная | Средняя за 30 дн. | боль через сутки после процедуры | боль при выписке | боль через 30 дн. | боль через 6 мес. |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| боль до процедуры максимальная | 1,000 | - | - | - | - | - |
| средняя за 30 дней | 0,156 | 1,000 | - | - | - | - |
| боль через сутки после процедуры | 0,504 [*] | 0,048 | 1,000 | - | - | - |
| боль при выписке | 0,283 | 0,286 | 0,667 ^{**} | 1,000 | - | - |
| боль через 30 дней | 0,174 | 0,342 | 0,475 [*] | 0,813 ^{**} | 1,000 | - |
| боль через 6 месяцев | 0,032 | 0,188 | 0,270 | 0,560 [*] | 0,870 ^{**} | 1,000 |

^{*} коэффициент значим на уровне 0,05, ^{**} коэффициент значим на уровне 0,01.

Между некоторыми показателями была обнаружена статистически значимая положительная корреляционная связь, высокая сила связи обнаружена между

показателями «боль при выписке» и «боль через 30 дней» ($p=0,813$), «боль через 30 дней» и «боль через 6 месяцев» ($p=0,870$).

Заметная сила связи обнаружена между «боль до процедуры максимальная» и «боль через сутки после процедуры» ($p=0,504$), «боль через сутки после процедуры» и «боль при выписке» ($p=0,667$), «боль при выписке» и «боль через 6 месяцев» ($p=0,560$).

Таким образом, была установлена прямая зависимость между исходным уровнем боли и интенсивностью боли после проведенного лечения с помощью ИРЧМ. Причем эта зависимость была обнаружена не только непосредственно после процедуры, но и сохранялась в течение всего времени наблюдения. Вероятнее всего, она была обусловлена феноменом центральной сенситизации, возможно, связанной с определенными фенотипами боли.

Телефонный опрос пациентов показал, что через 6 месяцев после проведенного интервенционного лечения на вопрос «Помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения?» ответили «да» 16 ($84,2\pm 8,4\%$) человек, «нет» 3 ($15,8\pm 8,4\%$) человека. На вопрос «Согласились бы вы на повторную операцию» ответили «да» 16 ($84,2\pm 8,4\%$) человек, «нет» 3 ($15,8\pm 8,4\%$) человека.

В нашем исследовании 84,2% пациентов, получивших ИРЧМ корешка спинномозгового нерва, остались удовлетворены результатами лечения. Оценка различий между качественными данными («Пол» и «помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения?») проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (таблица 13).

Полученное значение $p=0,737$ свидетельствует об отсутствии статистически значимой взаимосвязи между полом и удовлетворенностью результатом лечения $\alpha=0,05$. Мы не выявили различий в результатах лечения радикулярной боли с помощью ИРЧМ у женщин и мужчин.

Таблица 13 – Таблица сопряженности наблюдаемых частот

| Исследуемый параметр | | помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения? | |
|----------------------|---|--|-----|
| | | да | нет |
| Пол | ж | 9 | 2 |
| | м | 7 | 1 |

В результате сравнения эффективности методов интервенционного лечения ХБС корешковой природы мы ожидаемо увидели лучшие результаты при лечении радикулопатий по сравнению со стенозом позвоночного канала (рисунок 8).

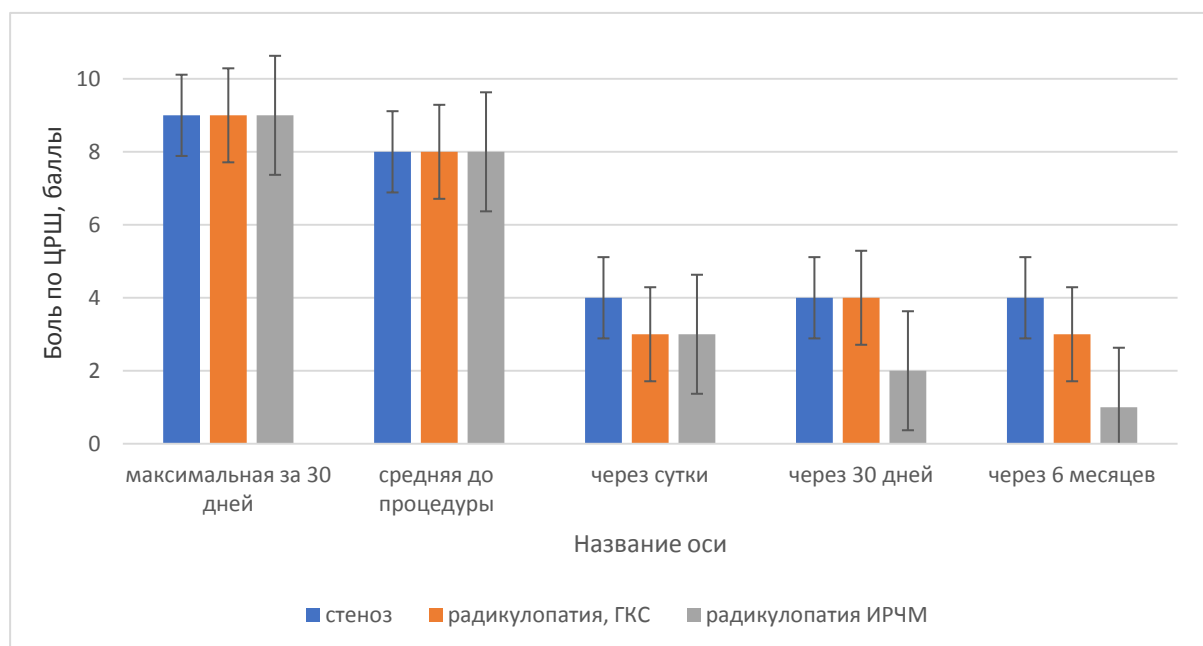


Рисунок 8 – Медиана интенсивности боли по ЦРШ в группах с эпидуральным введением ГКС при стенозе позвоночника («стеноз»), радикулопатии («радикулопатия ГКС») и при проведении импульсной радиочастотной модуляции при радикулопатии («радикулопатия ИРЧМ»).

Также существенные различия получены при оценке удовлетворенности пациентов после проведенного интервенционного лечения между группами

больных с хронической болью: эпидуральное введение стероидов при стенозе позвоночного канала, при радикулопатии и пациентов после ИРЧМ при радикулопатии (рисунок 9).

Самая низкая удовлетворенность результатами интервенционного лечения на уровне 71% ожидаемо оказалась у группы пациентов со стенозом позвоночного канала. Это обусловлено как морфологической причиной самого заболевания, так и более старшим возрастом пациентов, имеющих более выраженные дегенеративные процессы в позвоночнике.

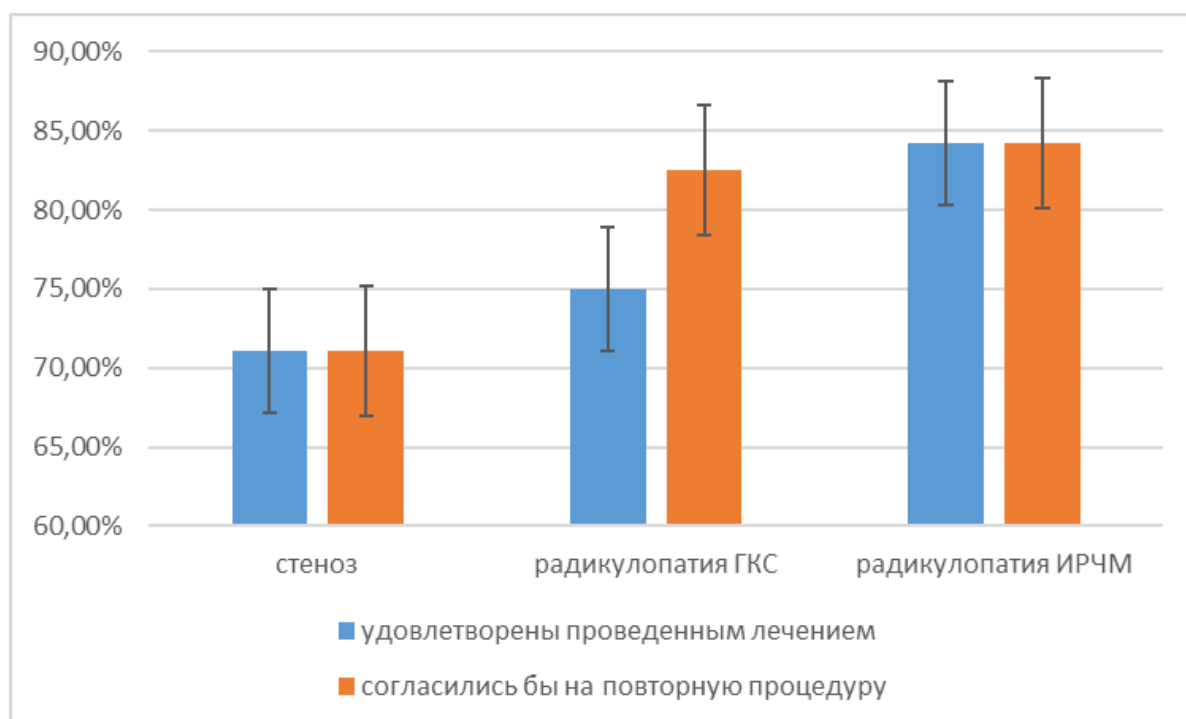


Рисунок 9 – Удовлетворенность лечением пациентов после сакральных и интерламинарных эпидуральных инъекций лидокаина с ГКС пациентам со стенозом позвоночного канала («стеноз»), трансфораменальных эпидуральных инъекций ГКС пациентам с радикулопатией («радикулопатия») и после ИРЧМ пациентам с радикулопатией («ИРЧМ»).

Лучшие результаты показали пациенты с радикулярной болью в группах с эпидуральным введением стероидов (75-82,5%) и ИРЧМ корешков – (84,2%). Сходные результаты демонстрирует мировой опыт, что объясняется, вероятно,

таргетным, точным введением противовоспалительного препарата вкупе с эффектом гидропрепаровки в зону патологического процесса, а также высокой эффективностью метода пульсовой радиочастотной модуляции пораженного корешка [229].

Импульсная радиочастотная модуляция является относительно новым методом интервенции при лечении корешковой боли, но уже хорошо зарекомендовала себя на шейном уровне [179].

Мнения ученых по поводу применения ИРЧМ для лечения боли при радикулопатиях на поясничном уровне еще окончательно не сформированы: одни авторы говорят о необходимости проведения дополнительных исследований для выработки консенсуса [72], другие отмечают, что метод демонстрирует достаточно хорошие результаты на поясничном уровне и даже описывают применение в качестве части протокола вкупе с эпидуральными инъекциями стероидов [228].

Наши результаты, полученные при анализе 19 случаев, резистентных к консервативному лечению и эпидуральным инъекциям кортикостероидов, демонстрируют высокую эффективность радиочастотной модуляции корешков спинномозговых нервов при радикулярной боли в нижней части спины и высокую удовлетворенность пациентов результатами лечения через 6 месяцев.

ГЛАВА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ И СИНДРОМЕ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ

4.1. Эффективность радиочастотной абляции фасеточных суставов у пациентов с хронической болью в нижней части спины

Из 2206 человек, обратившихся за помощью в Центр лечения боли за период 2019 – 2021гг фасеточный синдром в поясничном отделе позвоночника был выявлен у 810 (36,72%±1,48%) пациентов. Медиана и квантили продолжительности боли составили 12 [4; 60] мес., что соответствовало критериям хронической боли.

При лечении хронического фасеточного синдрома мы использовали алгоритм этапного подхода, созданный на основе собственного опыта (Рисунок 10).

На первом этапе после анализа предыдущей терапии, при необходимости, проводилась оптимизация фармакологического лечения с учетом клинических проявлений: назначался парацетамол в дозе 1 грамм × 3 раза в день, нестероидный противовоспалительный препарат с учетом противопоказаний (традиционно предпочтение отдавалось ациклофенаку в дозе 100 мг × 2 раза в сутки в сочетании с гастропротектором – омепразолом в дозе 20 мг в сутки), рекомендовался курс упражнений ЛФК. Все пациенты тестировались на наличие психопатологических состояний, по показаниям назначались консультация медицинского психолога и сеансы психотерапии.

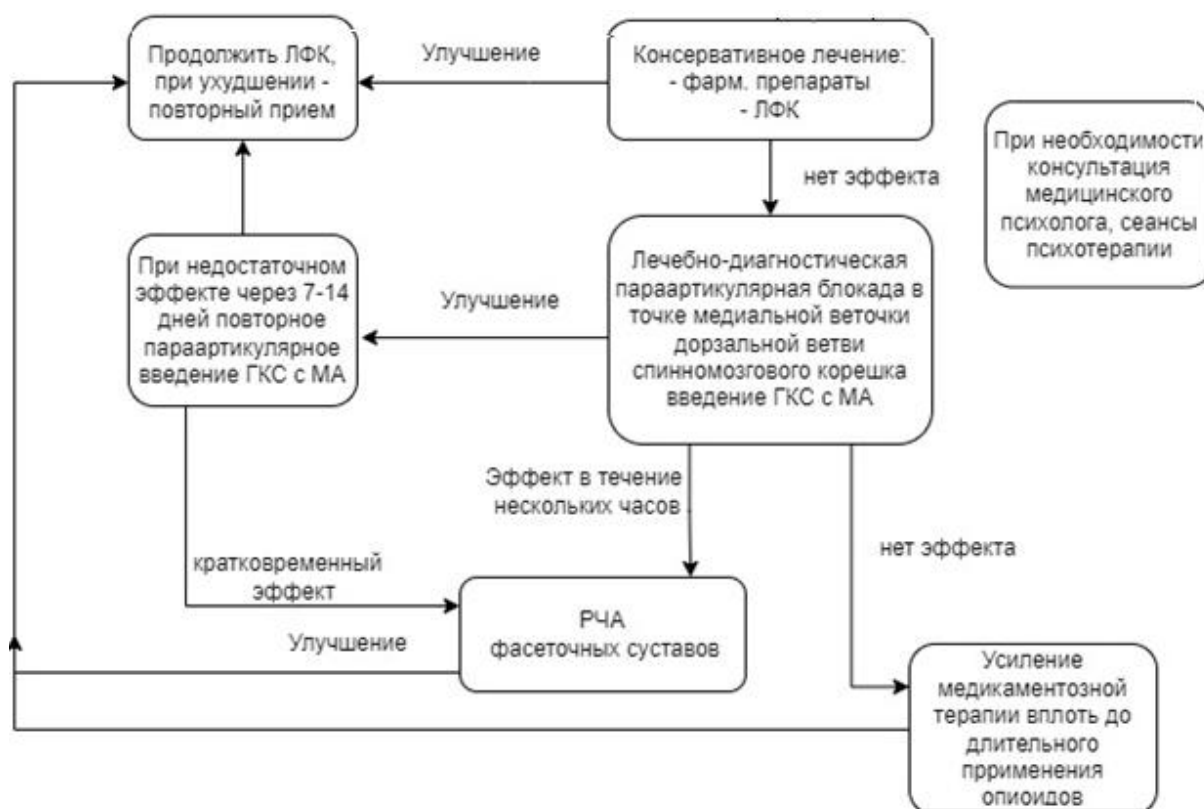


Рисунок 10 – Алгоритм интервенционного лечения синдрома хронической фасеточной боли в условиях Центра лечения боли. ЛФК – лечебная физкультура, ГКС – глюкокортикостероиды, МА – местный анестетик, РЧА – радиочастотная абляция.

При неэффективности консервативного лечения в течение 7-10 дней – проводились параартикулярные инъекции глюкокортикостероидного дисперсного препарата в смеси с лидокаином. При недостаточной эффективности (снижении боли менее, чем в 2 раза, либо остаточной интенсивности выше 4 баллов по ЦРШ) инъекция повторялась через 7 – 10 дней. При кратковременной эффективности таргетных инъекций принималось решение о проведении радиочастотной абляции (РЧА) фасеточных суставов.

Под нашим наблюдением находились 95 пациентов с интенсивностью боли 4 балла по ЦАШ и более, не купирующейся назначением анальгетиков, из них 81 женщина ($85,3\% \pm 3,6\%$) и 14 мужчин ($14,7\% \pm 3,6\%$). Медиана, 1 и 3 quartили возраста 65,5 [60; 73] лет. РЧА фасеточных суставов на поясничном ($L_2 - S_1$)

уровне была выполнена билатерально в 64 ($67,37 \pm 4,81\%$) случаях (1-я группа), монолатерально - в 31 ($32,63 \pm 4,81\%$) случае (2-я группа).

Для анализа различий между вышеописанными двумя группами на первом этапе использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся многомерным обобщением критерия Манна-Уитни, результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты определения наличия различий между двумя группами

| Показатель | p* | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|----------------------------------|-------|---|
| Боль максимальная до процедуры | 0,189 | Не обнаружены |
| Боль средняя за 30 дн. | 0,972 | Не обнаружены |
| Боль через сутки после процедуры | 0,009 | Обнаружены |
| Боль при выписке | 0,029 | Обнаружены |
| Боль через 30 дн. | 0,230 | Не обнаружены |
| Боль через 6 мес. | 0,225 | Не обнаружены |

* p - по критерию Краскела-Уоллиса.

Между исследуемыми группами были обнаружены различия по показателям «боль через сутки после процедуры» ($p=0,009$) и «боль при выписке» ($p=0,029$). Далее для показателей, по которым были найдены статистически значимые различия, была проведена проверка критерием Манна-Уитни с поправкой на множественные межгрупповые сравнения Шидака, результаты в таблице 15.

Таким образом, при попарном сравнении была выявлена статистически значимая разница между 1-й и 2-й группами по показателю «боль через сутки после процедуры».

Таблица 15 – Результаты сравнения групп с монолатеральной и билатеральной РЧА фасеточных суставов

| Сравниваемые группы | Показатель | Уровень значимости, p^* | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---|
| РЧА билатерально и монолатерально | «боль через сутки после процедуры» | 0,006 | Обнаружены |
| | «боль при выписке» | 0,065 | Не обнаружены |

* p - по критерию Манна-Уитни с поправкой на множественные межгрупповые сравнения Шидака.

На упругой карте (рисунок 11) представлено распределение пациентов трех исследуемых групп. Представители групп не объединяются в кластеры, что подтверждает результаты, полученные выше – пациенты могут быть рассмотрены в качестве одной группы. Группы не различаются по интенсивности боли, за исключением различия между 1-й и 2-й группами по показателю «боль через сутки после процедуры» (таблица 2). Учитывая, что до процедуры и в дальнейшем (к моменту выписки и в срок до 6 месяцев) различия между группами не наблюдалось, было принято решение объединить группы в одну для упрощения анализа результатов.

Проверка нормальности распределения количественных данных производилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в таблице 16.

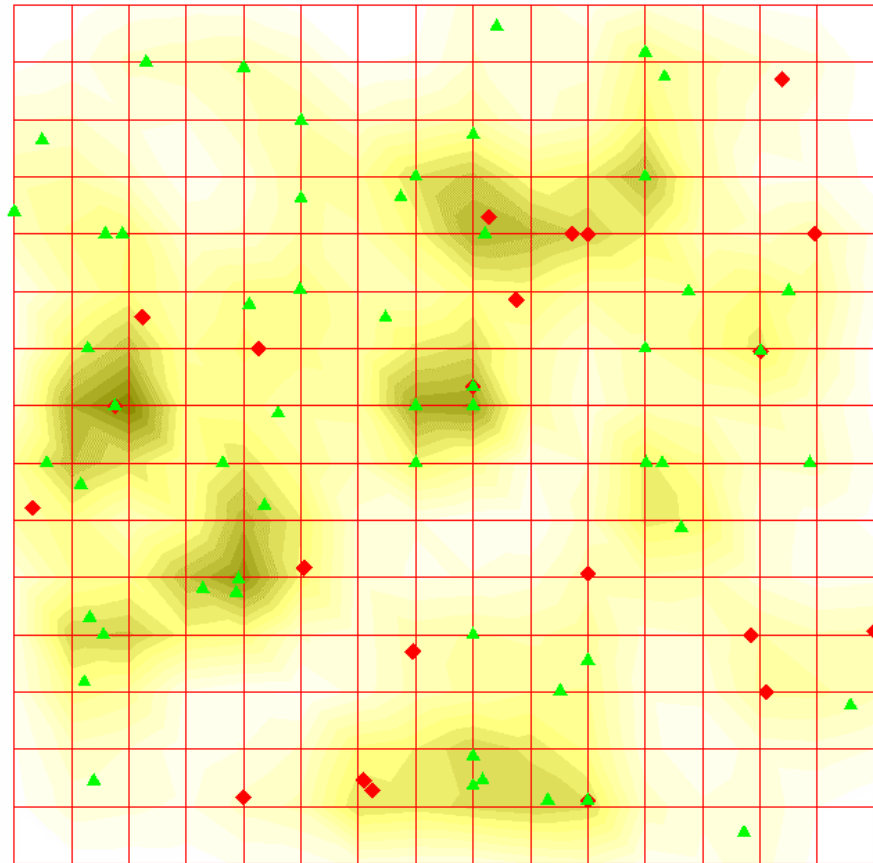


Рисунок 11 – Упругая карта распределения пациентов двух групп: «ПОП билатерально» (зеленый цвет), «ПОП монологатерально» (красный цвет) на основании 6 показателей интенсивности боли.

Так как все данные не подчиняются закону нормального распределения, описательная статистика приводится в виде медианы, 1 и 3 квартилей $Me [Q_1; Q_3]$ (таблица 17).

Все представленные количественные показатели являются связанными. Из 6 сравниваемых параметров для попарного сравнения образовалось 15 пар. Определение наличия различий между связанными группами проводилось с помощью критерий Вилкоксона. Результаты приведены в таблице 18.

Таблица 16 – Результаты проверки на нормальность распределения

| Показатель | p* | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|-------------------------------------|--------|--|
| Боль до процедуры максимальная | <0,001 | Не подчиняются |
| Боль средняя за 30 дн. | <0,001 | Не подчиняются |
| Боль через сутки после процедуры | <0,001 | Не подчиняются |
| Боль при выписке | <0,001 | Не подчиняются |
| Боль через 30 дн. | <0,001 | Не подчиняются |
| Боль через 6 мес. | <0,001 | Не подчиняются |

* - по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 17 – Интенсивность боли в баллах по ЦРШ до и после проведения процедуры РЧА

| Показатель | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|---|---------|------------|------------|
| Боль до процедуры «максимальная за последний месяц» | 7 | 6 | 7,75 |
| Боль до процедуры «средняя за 30 дн.» | 6 | 5 | 7 |
| Боль через сутки после процедуры | 2 | 1 | 2 |
| Боль при выписке | 2 | 1 | 2 |
| Боль через 30 дн. | 2,5 | 2 | 4 |
| Боль через 6 мес. | 3 | 2 | 4 |

Таблица 18 – Результаты определения достоверности различий между показателями интенсивности боли до и после РЧА

| Пара показателей | p* | Статистические различия |
|---|--------|-------------------------|
| «Боль до процедуры максимальная» - «Боль через сутки после процедуры» | <0,001 | Обнаружены |
| «Боль до процедуры максимальная» - «боль при выписке» | <0,001 | Обнаружены |
| «Боль до процедуры максимальная» - «Боль через 30 дней» | <0,001 | Обнаружены |
| «Боль до процедуры максимальная» - «Боль через 6 месяцев» | <0,001 | Обнаружены |
| «Средняя боль за 30 дней» - «Боль через сутки после процедуры» | <0,001 | Обнаружены |
| «Средняя боль за 30 дней» - «Боль при выписке» | <0,001 | Обнаружены |
| «Средняя боль за 30 дней» - «Боль через 30 дней» | <0,001 | Обнаружены |
| Боль через 6 месяцев - средняя за 30 дней | <0,001 | Обнаружены |
| «Боль через сутки после процедуры» - «Боль при выписке» | 0,394 | Отсутствуют |
| «Боль через сутки после процедуры» - «Боль через 30 дней» | <0,001 | Обнаружены |
| «Боль через сутки после процедуры» - «Боль через 6 месяцев» | <0,001 | Обнаружены |

* - по критерию Вилкоксона.

В результате анализа выборки были определены статистически значимые различия между всеми показателями ($\alpha=0,05$), кроме пары «боль при выписке» и

«боль через сутки после процедуры», для указанной пары значимые различия обнаружены не были.

Вышеуказанные данные свидетельствуют о высокой эффективности и длительно сохраняющемся аналгетическом эффекте после проведенной процедуры денервации фасеточных суставов. Уровень боли у пациентов данной группы достоверно ($p < 0,001$) снижался от среднего уровня за 30 дней – 6 [5; 7] баллов по ЦРШ до процедуры до 2 [1; 2] баллов по ЦРШ непосредственно после процедуры и при выписке из стационара. Через 30 дней после выписки средний уровень боли у пациентов немного вырос до 2,5 [2; 4] баллов по ЦРШ, а через 6 месяцев он определялся на уровне 3 [2; 4] баллов по ЦРШ, что в два раза ниже исходно среднего уровня боли до процедуры.

Далее была определена связь между полученными данными с помощью коэффициента корреляции Спирмена (таблица 19).

Между некоторыми показателями была обнаружена статистически значимая положительная корреляционная связь: средняя сила связи ($\rho = 0,3 - 0,7$) обнаружена между показателями «боль до процедуры максимальная» и «средняя за 30 дней» ($\rho = 0,694$), «боль через сутки после процедуры» и «боль при выписке» ($\rho = 0,645$), «боль через 30 дней» и «боль через 6 месяцев» ($\rho = 0,540$).

Таким образом, обнаружена зависимость максимального значения боли до процедуры, а также средней интенсивности боли в течение 30 дней до лечения с интенсивностью боли через 30 дней после процедуры. Также выявлена зависимость интенсивности боли через 30 дней и боли через 6 месяцев после процедуры от интенсивности «остаточного» уровня боли сразу после РЧА фасеточных суставов. Эта зависимость вероятнее всего связана с феноменом центральной сенситизации и требует длительного лечения антидепрессантами, и, возможно, дополнительной психотерапевтической поддержки.

Таблица 19 – Коэффициенты корреляции Спирмена

| Критерий | Боль | | | | | |
|--|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| | до процедуры максимальная | средняя за 30 дн. | через сутки после процедуры | при выписке | через 30 дн | через 6 мес. |
| Боль до процедуры максимальная | 1,000 | - | - | - | - | - |
| Боль средняя за 30 дней | 0,694** | 1,000 | - | - | - | - |
| Боль через сутки после процедуры | 0,356** | 0,449** | 1,000 | - | - | - |
| Боль при выписке | 0,112 | 0,178 | 0,645** | 1,000 | - | - |
| Боль через 30 дней | 0,104 | 0,005 | 0,180 | 0,426** | 1,000 | |
| Боль через 6 мес. | 0,209 | 0,020 | 0,274** | 0,270* | 0,540** | 1,000 |

** коэффициент значим на уровне 0,01, *коэффициент значим на уровне 0,05

Клинический случай №1

Больная 3. 1966 года рождения (медицинская карта № ЗВП 130166) обратилась с жалобами на боль в поясничном, шейном отделе позвоночника, которая беспокоит много лет с периодическими длительными обострениями, по поводу чего лечится амбулаторно, в дневном стационаре. Настоящее ухудшение около 4 месяцев, боль в пояснице иррадирует боковые поверхности поясницы с обеих сторон и по наружным поверхностям обеих бедер до середины бедра, преобладает в утренние и вечерние часы. Отмечает улучшение от приема нимесулида, кетопрофена, которые последние два месяца принимает ежедневно. Последний месяц таблетки перестали помогать. В течение последних 30 дней максимальная боль – 7 баллов по ЦРШ, средняя и в момент осмотра – 5 баллов по

ЦРШ. Сон нарушен из-за боли. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4, морбидное ожирение (ИМТ – 45 кг/м²).

Объективно – фасеточный синдром положительный с обеих сторон на поясничном уровне, функциональные пробы на боль в крестцово-подвздошных сочленениях и тазобедренных суставах отрицательные. Синдром Ласега – 85⁰ с обеих сторон. На представленной МРТ – протрузии дисков в поясничном отделе, выраженные явления спондилоартроза, артроза фасеточных суставов.

Учитывая длительный анамнез заболевания, выраженные изменения на МРТ, неэффективность НПВС под контролем флюороскопии выполнена тестовая лечебно-диагностическая блокада фасеточных суставов на уровне L₃-S₁. Введено 5 мг бетаметазона с 4 мл 1,0% раствора лидокаина. (0,5 мл в каждую точку в проекции медиальных веточек дорзальных ветвей спинномозговых нервов). Через 10 мин после инъекции боль 0-1 балл по ЦРШ. Рекомендовано выполнять упражнения ЛФК, назначен парацетамол 1гр. ×3 раза в день, ациклофенак 100 мг ×2 раза в день, омепразол 20 мг утром, amitriptilin 25 мг на ночь.

На повторном приеме пациентка отметила, что боль ее почти не беспокоила в течение 2-х дней после «блокады», но затем вернулась почти до исходного уровня – 5-6 баллов по ЦРШ. Учитывая положительный результат тестовой инъекции, принято решение о проведении РЧА фасеточных суставов.

Была выполнена РЧА фасеточных суставов (медиальных веточек дорзальных ветвей спинномозговых нервов) билатерально на уровне L₃-S₁ по стандартной методике в термальном режиме (по 1,5 мин в каждой точке, 80⁰С). После процедуры боль – 1 балл по ЦРШ. В терапии отменены все обезболивающие препараты, рекомендовано продолжить прием только amitriptilina в прежней дозе (25 мг) на ночь, а также упражнения ЛФК.

Спустя 30 дней на контрольном приеме пациентка отмечает существенное улучшение самочувствия. Сон нормализовался, пациентка сохраняет обычную ежедневную активность, закрыла лист нетрудоспособности, вышла на работу. Боль в течение дня не превышает 2 баллов по ЦРШ. Рекомендовано продолжить

прием amitriptilina до 2-х месяце с последующей постепенной отменой в течение 1-2х недель.

Спустя 6 месяцев после процедуры РЧА в телефонном опросе пациентка сообщила о хорошем самочувствии, amitriptilin отменен, сон хороший, боль в течение дня не превышает 1 балла по ЦРШ. Пациентка отметила, что довольна результатом процедуры и рекомендовала ее подругам с подобными проблемами.

Через 6 месяцев после процедуры кроме интенсивности боли в опросе оценивалась удовлетворенность проведенным лечением. На вопрос «Помогла ли процедура достичь желаемого результата лечения?» «Да» ответили 63 ($66,32 \pm 4,85\%$) человека, 4 ($4,21 \pm 2,06\%$) человека сообщили о рецидиве боли через 2 месяца, 28 ($29,47 \pm 4,68\%$) человек ответили «Скорее нет» или «Нет». На вопрос «согласились бы Вы на повторную процедуру?» положительно ответили 68 ($71,58 \pm 4,63\%$).

Следует отметить, что сохраняющаяся через 6 месяцев эффективность интервенционного лечения хронического фасеточного синдрома на уровне 66% - 71% полностью соответствует общемировым стандартам.

Для кластеризации и визуализации многомерных данных был использован метод упругих карт, карта была построена в программе VidaExpert. Для анализа использовались 6 количественных показателей: «боль до процедуры максимальная», «средняя за 30 дней», «боль через сутки после процедуры», «боль при выписке», «боль через 30 дней», «боль через 6 месяцев». Построенная в ходе работы карта размером 16×16 (soft map 16×16) представлена на рисунке 12.

Благодаря полученному распределению пациентов на двумерной плоскости видно, что обследуемые не образуют плотных кластеров, что говорит об относительной однородности выборки.

Таким образом, построение двумерной упругой карты демонстрировало равномерное распределение пробандов, которые не образуют четких групп, что означает, что не существует не учтенных взаимодействий между пробандами

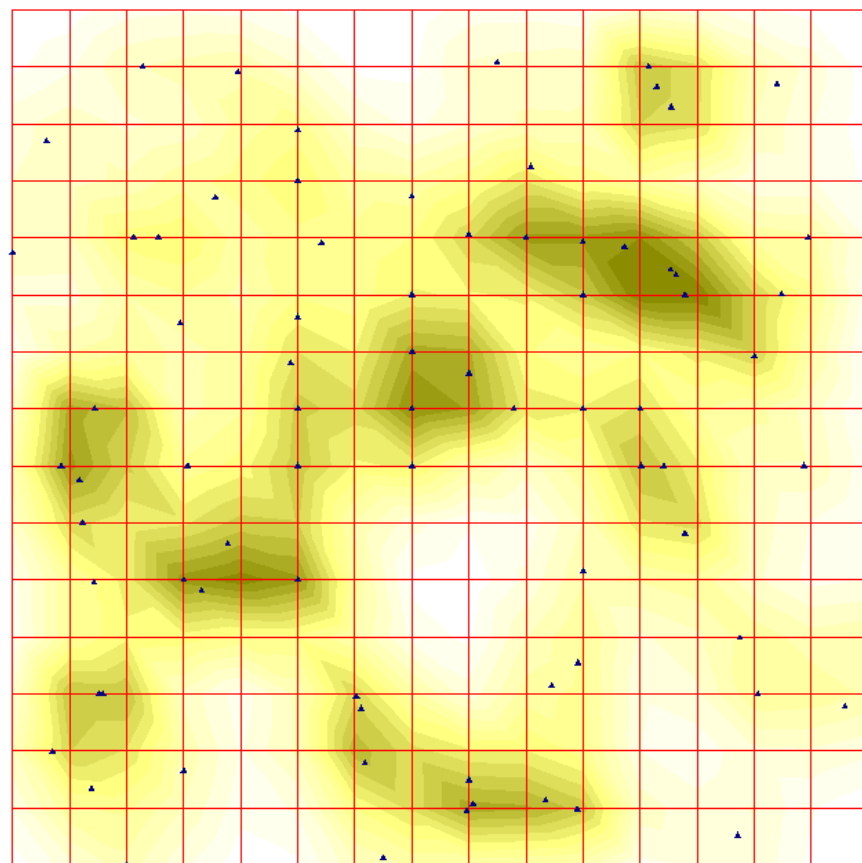


Рисунок 12 — Упругая карта распределения обследуемых пациентов на основании оценки боли в различные периоды до и после процедуры РЧА.

Полученные нами результаты в целом соответствуют предыдущим наблюдениям [57, 230].

Хронический фасеточный синдром – одна из наиболее частых причин хронической боли в нижней части спины. По нашим данным он встречается в 36,72% случаев у пациентов, обращающихся в Центр лечения боли. Мировая статистика подтверждает высокую частоту встречаемости данного заболевания [152]. Интервенционное лечение в виде радиочастотной абляции медиальной веточки дорзальной ветви спинномозгового нерва имеет высокую степень доказательности во многих исследованиях. Так, рандомизированное исследование на основе 1063 публикаций показало высокую эффективность РЧА в лечении фасеточного синдрома [233]. В систематическом обзоре 2021 года эффективность РЧА в 12 рандомизированных исследованиях оценивалась как доказательство II

уровня в краткосрочной и долгосрочной (до 6 месяцев) перспективе [140]. В систематическом обзоре, выполненном L. Manchikanti et al. (2015) [74], и внутрисуставные инъекции местных анестетиков и радиочастотная денервация при фасеточном синдроме имели доказательную эффективность разных уровней: долгосрочное (от 6 мес. до 12 мес.) улучшение для поясничной и шейной радиочастотной нейротомии - уровень II, блокады нервов фасеточного сустава в шейном отделе позвоночника - доказательства IV уровня, для поясничного отдела - III уровень.

Существуют различные методики верификации диагноза и прогнозирования эффективности РЧА. В попытке снизить частоту ложноположительных диагностических блоков некоторые авторы рекомендуют проводить двойное тестирование - так делают 69% врачей [81]. Доказательства эффективности РЧА при болях в нижней части спины на протяжении 6 мес. наблюдения, основанные на 12 рандомизированных клинических исследований, приведены в систематическом обзоре и мета-анализе 2021г. [140]. Авторами показано краткосрочное (до 6 месяцев) и долгосрочное (более 6 месяцев) улучшение функционального состояния пациентов.

В нашем исследовании мы также проводили РЧА фасеточных суставов по традиционной методике в термальном режиме, выбрав одиночный тест с лидокаином, который вкупе с лечебно-диагностической блокадой, предшествующей принятию решения о проведении процедуры обеспечивал двойное тестирование. Для оценки длительного эффекта мы выбрали 6-месячный срок.

Различные авторы отмечают различную эффективность радиочастотной денервации, которая становится «золотым стандартом» лечения фасеточной боли [54]. В ряде публикаций эффективность РЧА фасеточных суставов на поясничном уровне достигает 85-90%, в то время как большинство авторов отмечают временное улучшение от инъекций кортикостероидов с местными анестетиками в суставы или в область медиальных веточек дорзальных ветвей [68,153].

Результаты нашего исследования показали, что в группе пациентов, которым была проведена радиочастотная денервация фасеточных суставов, медиана боли снизилась с 6 [5; 7] баллов по ЦАШ до проведения процедуры до 2 [1; 2] баллов по ЦАШ непосредственно после лечения. Спустя полгода эффект сохранялся на уровне 3 [2;4] баллов по ЦАШ.

В различных публикациях отсутствие улучшения после радиочастотной денервации фасеточных суставов исследователи получали с частотой до 50%, однако, уменьшение боли преобладает у большинства пациентов, не отвечающей на фармакологическое лечение, что дает основание считать РЧА методом выбора в лечении фасеточной боли [79].

По нашим данным в целом удовлетворены результатом процедуры остались 66,3%, а согласились бы на повторную процедуру 71,6% пациентов. Столь высокие цифры объясняются работой «одной руки» - все процедуры выполнялись двумя врачами-анестезиологами с достаточным опытом.

Таким образом, радиочастотная абляция фасеточных суставов у пациентов, страдающих болями в нижней части спины, является высокоэффективным методом лечения боли. Интенсивность боли после проведения процедуры достоверно снижалась за 30 дней с 6 [5; 7] баллов по ЦРШ до процедуры до 2 [1; 2] баллов по ЦРШ непосредственно после процедуры и при выписке из стационара, при этом интенсивность боли составляла через месяц 2,5 [2; 4] балла по ЦРШ, через 6 мес. - 3 [2;4] балла по ЦРШ. Через 6 мес. 66,3% пациентов, получивших РЧА фасеточных суставов, заявили, что процедура помогла достичь желаемого анальгетического результата лечения, а 71,5% пациентов согласились бы на повторное проведение процедуры.

4.2. Лечение хронической боли при синдроме крестцово-подвздошного сочленения

По данным, полученным при анализе базы данных электронной медицинской карты QMS, в 2019 – 2021гг. в Центр лечения боли по поводу хронического болевого синдрома в области крестцово-подвздошного сочленения

(КПС) обратилось 229 пациентов, 196 из которых были выполнены внутрисуставные инъекции.

Детально были изучены выбранные в случайном порядке медицинские карты 40 пациентов с диагнозом «хроническая боль в крестцово-подвздошном сочленении», из них 31 женщина ($77,5\% \pm 6,6\%$) и 9 мужчин ($22,5\% \pm 6,6\%$). Медиана, 1 и 3 квартили возраста 61,0 [53,0; 67,3] год. Медиана, 1 и 3 квартили продолжительности боли составляли 9 [3; 12] мес. Таким образом, пациенты попадали под временной критерий «хроническая боль». Обследуемым проводили внутрисуставные инъекции кортикостероидов (бетаметазон 5мг) с местным анестетиком – лидокаин 2% - 1мл в КПС, из них у 10 человек ($25 \pm 6,8\%$) с двух сторон, у 30 ($75 \pm 7,8\%$) монолатерально.

При лечении хронической боли при синдроме крестцово – подвздошного сочленения мы использовали алгоритм этапного подхода, созданный на основе собственного опыта (Рисунок 13).

На первом этапе после анализа предыдущей терапии, при необходимости, проводилась оптимизация фармакологического лечения с учетом клинических проявлений: назначался парацетамол в дозе 1 грамм \times 3 раза в день, при отсутствии противопоказаний - нестероидный противовоспалительный препарат продленного действия – диацереин в дозировке 50 мг \times 2 раза в день в сочетании с гастропротектором – омепразолом в дозе 20 мг в сутки, рекомендовался курс упражнений ЛФК. Все пациенты тестировались на наличие психопатологических состояний, по показаниям назначались консультация медицинского психолога и сеансы психотерапии.

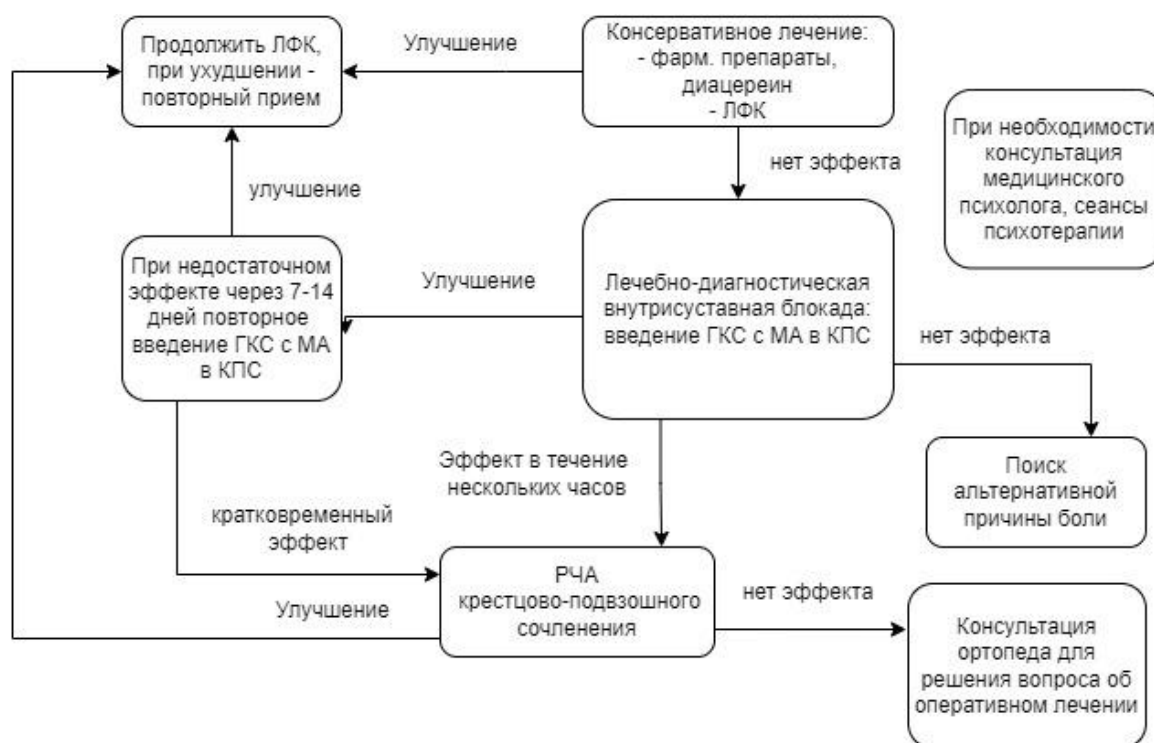


Рисунок 13 – Алгоритм интервенционного лечения хронической боли при синдроме крестцово – подвздошного сочленения. ЛФК – лечебная физкультура, ГКС – глюкокортикостероиды, МА – местный анестетик, РЧА – радиочастотная абляция, КПС – крестцово-подвздошное сочленение.

При неэффективности консервативного лечения в течение 7-10 дней – проводилась внутрисуставная инъекция глюкокортикостероидного дисперсного препарата в смеси с лидокаином под рентгеновским контролем (флюороскопии). При недостаточной эффективности (снижении боли менее, чем в 2 раза, либо остаточной интенсивности выше 4 баллов по ЦРШ) инъекция повторялась через 7 – 10 дней.

При кратковременной эффективности таргетных инъекций принималось решение о проведении радиочастотной абляции крестцово – подвздошного сочленения. На протяжении всего курса лечения пациенты, нуждающиеся в психокоррекции, получали сеансы психотерапии.

Для проверки нормальности распределения количественных данных также использовался критерий Шапиро-Уилка. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты проверки на нормальность распределения данных

| Показатель | p* | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|-------------------------------------|--------|--|
| Боль до процедуры максимальная | <0,001 | Не подчиняются |
| Боль средняя за 30 дней | 0,005 | Не подчиняются |
| Боль через сутки после процедуры | 0,001 | Не подчиняются |
| Боль через 30 дн. | 0,004 | Не подчиняются |
| Боль через 6 мес. | 0,001 | Не подчиняются |

* - p по критерию Шапиро-Уилка.

Так как все данные не подчинялись закону нормального распределения, описательная статистика приводилась в виде медианы, 1 и 3 квартилей Me [Q₁; Q₃] (таблица 21).

Таблица 21 – Описание данных интенсивности боли по ЦАШ у пациентов с болью в крестцово-подвздошном сочленении

| Показатель | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|-------------------------------------|---------|------------|------------|
| Боль до процедуры максимальная | 9 | 7 | 10 |
| Боль средняя за 30 дней | 8 | 6 | 9 |
| Боль через сутки после процедуры | 3 | 2 | 4 |
| Боль через 30 дней | 3 | 2 | 5 |
| Боль через 6 месяцев | 2 | 1,75 | 3 |

Все представленные количественные показатели являются связанными. Из 5 сравниваемых параметров для попарного сравнения образовалось 10 пар.

Определение наличия различий между связанными группами проводилось с помощью критерий Вилкоксона. Результаты приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты определения наличия различий между показателями интенсивности боли у пациентов после инъекций в крестцово-подвздошное сочленение

| Пара показателей | p | Вывод о наличии или отсутствии статистически значимых различий |
|---|--------|--|
| «боль до процедуры максимальная» - «боль через сутки после процедуры» | <0,001 | Обнаружены |
| «боль до процедуры максимальная» - «боль через 30 дней» | <0,001 | Обнаружены |
| «боль до процедуры максимальная» - «боль через 6 месяцев» | <0,001 | Обнаружены |
| «боль средняя за 30 дней» - «боль через сутки после процедуры» | <0,001 | Обнаружены |
| «боль средняя за 30 дней» - «боль через 30 дней» | <0,001 | Обнаружены |
| «боль средняя за 30 дней» - «боль через 6 месяцев» | <0,001 | Обнаружены |
| «боль через сутки после» - «процедуры боль через 30 дней» | 0,072 | Не обнаружены |
| «боль через сутки после процедуры» - «боль через 6 месяцев» | 0,072 | Не обнаружены |

* - p по критерию Вилкоксона.

Статистически значимы различия выявлены между всеми показателями ($\alpha=0,05$), кроме двух пар: «боль через сутки после процедуры» и «боль через 30

дней»; «боль через сутки после процедуры» и «боль через 6 месяцев» ($p=0,072$ для обеих пар). Между указанными парами значимые различия обнаружены не были.

Таким образом, используя подобную тактику лечения хронической боли в крестцово-подвздошном сочленении, мы достигали успеха в 75%—случаев. В среднем в исследуемой группе боль снизилась с максимальных 9 [7;10] баллов по ЦРШ до лечения до 3 [2;4] баллов по ЦРШ через сутки после процедуры. Эффект от лечения был стойким на протяжении, как минимум, 6 месяцев: через 30 дней после процедуры интенсивность боли оценивалась в 3 [2; 5] балла по ЦРШ, а через 6 месяцев в 2 [1,75; 3] балла по ЦРШ.

Клинический случай №2

Пациентка Ф. 1964 года рождения (медицинская карта № ФСА 050764) обратилась с жалобами на боль в области крестца слева, иррадиирующую в ягодичную область и по задней поверхности левого бедра до середины голени. Неудобно сидеть на левой ягодице, пациентка неосознанно на приеме сидит на правой ягодице с вытянутой левой ногой вперед. Болеет около 3-х месяцев. Лечилась в поликлинике у терапевта, невролога, с диагнозом дорсопатия, люмбоишиалгия. Получала НПВС, миорелаксанты и витамины без эффекта. Консультировалась ортопедом, рекомендовано продолжать консервативное лечение. Боль оценивает при осмотре в 7 баллов по ЦРШ.

При осмотре проведены функциональные тесты, диагностирована боль в области крестцово-подвздошного сочленения. Под контролем флюороскопии выполнена лечебно – диагностическая внутрисуставная инъекция 5 мг бетаметазона с 1 мл 2,0% раствора лидокаина. Через 10 мин боль уменьшилась до 1-2 баллов по ЦРШ. Рекомендовано начать прием дицереина по 50 мг × 2 раза в день в течение 3 –х месяцев. На повторном приеме через 10 дней боль до 4-х баллов по ЦРШ, выполнена повторная внутрисуставная инъекция 5 мг бетаметазона.

Через один месяц самочувствие оценивалось пациенткой как удовлетворительное, боль не превышала 3-х баллов по ЦРШ, принимает

диацереин, занимается ЛФК. При осмотре легкая болезненность при пальпации в области КПС слева. Рекомендовано продолжать консервативное лечение. В телефонном опросе через 6 месяцев от процедуры самочувствие оценивалось пациенткой как удовлетворительное, работает, сохраняет обычную активность, боль не превышает 2 баллов по ЦРШ.

В 20 ($50 \pm 7,9\%$) случаях из-за рецидива боли понадобилось проведение повторной внутрисуставной инъекции ГКС, в 10 ($25 \pm 6,8$) случаях из-за непродолжительного анальгетического эффекта было проведена РЧА крестцово – подвздошного сочленения. Во всех случаях был достигнут положительный эффект.

Клинический случай №3

Пациентка Ч.- 1959 года рождения (медицинская карта №ЧИИ 06015) обратилась в центр лечения боли с жалобами на боль в левой ягодичной области, иррадиирующую по задней и боковой поверхностям левого бедра до середины. Болеет около 5 месяцев, лечится амбулаторно без эффекта. Боль при осмотре 9 баллов по ЦРШ. Отмечает, что последние 2 месяца эффект от НПВС пропал. При осмотре диагностирована боль в области КПС слева, диагноз подтвержден на МРТ исследовании – «артрозо-артрит крестцово-подвздошного сочленения слева». Выполнена лечебно-диагностическая инъекция в КПС: бетаметазон 5 мг + лидокаин 2% - 1 мл. Через 5 минут боль уменьшилась до 4 баллов по ЦРШ. Назначен диацереин 50 мг \times 2 раза в сутки, омепразол 20 мг в сутки, амитриптилин 25мг на ночь. Через сутки боль вернулась до уровня в 9 баллов, через неделю на контрольном осмотре – 6 баллов.

Учитывая положительный результат тестовой блокады, отсутствие выраженного эффекта от внутрисуставного введения ГКС проведена РЧА крестцово-подвздошного соединения слева по стандартной палисадной методике в термальном режиме (80^0 , 1,5 минуты на каждый участок в биполярном режиме). После проведения процедуры боль снизилась до 4 баллов по ЦРШ, рекомендовано продолжить медикаментозное лечение. Через 6 месяцев при

контрольном телефонном опросе самочувствие хорошее, боль 0 баллов по ЦРШ, пациентка оценивает результат радиочастотной абляции как «хороший».

В ходе исследования также оценивалась удовлетворенность пациентов лечением. На вопрос «Согласились бы вы на повторную операцию?» ответили «Да» 32 ($80 \pm 6,3\%$) человека, «Нет» 8 ($20 \pm 6,3\%$) человек.

На вопрос «Помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения?» ответили «Нет» 9 ($22,5\% \pm 6,6\%$) человек, «Да» – 18 ($45 \pm 7,9\%$) человек, «Частично помогла» – 13 ($32,5 \pm 7,4\%$) человек.

Оценка различий между качественными данными («Пол» и «помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения?») проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (таблица 23). Полученное значение $p=0,124$ свидетельствует об отсутствии статистически значимой взаимосвязи между полом и удовлетворенностью результатом лечения $\alpha=0,05$, и мужчины, и женщины остались удовлетворенными лечением в одинаковом проценте случаев.

Таким образом, большинство пациентов, получивших терапию в центре лечения боли по описанной методике, остались удовлетворены результатом лечения и только 32,5% пациентов не достигли желаемого результата.

Для построения упругой карты использовались 5 количественных показателей: «боль до процедуры максимальная», «средняя за 30 дней», «боль через сутки после процедуры», «боль через 30 дней», «боль через 6 месяцев». В ходе работы была построена карта, представленная на рисунке 14.

Таблица 23 – Таблица сопряженности удовлетворенности результатом лечения и полом пациентов

| | | помогла ли вам данная процедура достичь желаемого результата от лечения? | | |
|-----|---|--|----------|-----|
| | | Да | Частично | Нет |
| Пол | ж | 14 | 12 | 5 |
| | м | 4 | 1 | 4 |

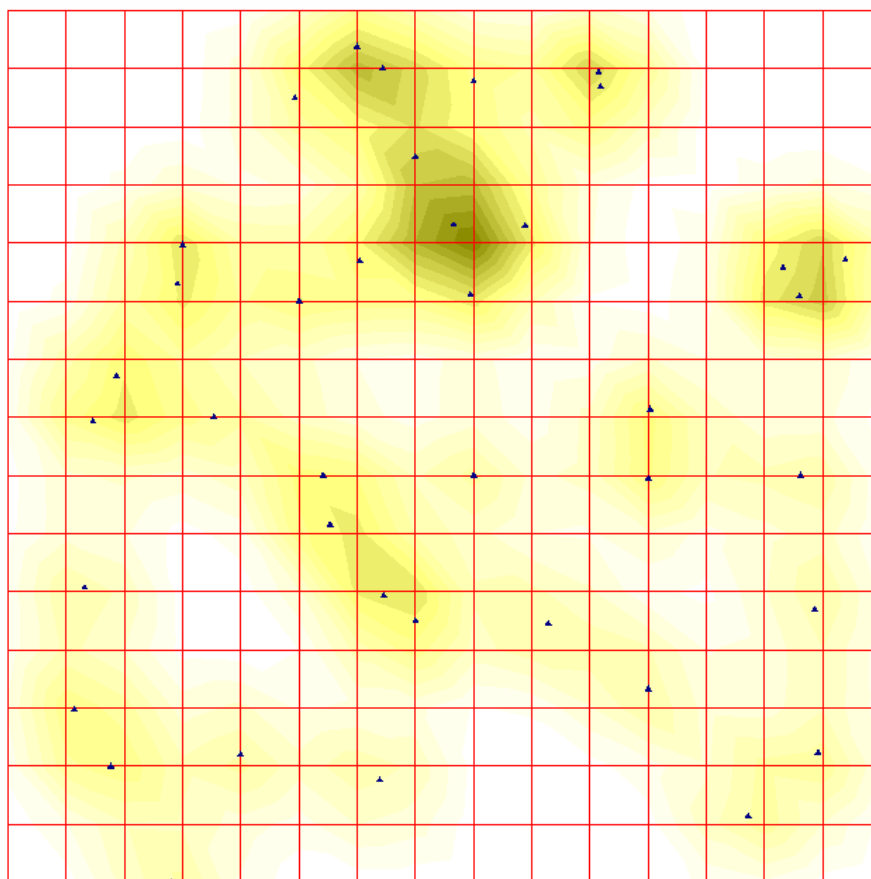


Рисунок 14 — Упругая карта распределения обследуемых пациентов с синдромом крестцово-подвздошного сочленения на основании оценки боли в различные периоды до и после операции.

Благодаря полученному распределению пациентов на двумерной плоскости видно, что обследуемые не образуют плотных кластеров, что говорит об относительной однородности выборки. Отсутствие образованных групп пациентов говорит о равномерности выборки и отсутствии внутренних неучтенных связей между пробандами.

Боль в крестцово-подвздошном сочленении одна из частых причин боли в нижней части спины, которая, при неэффективности консервативной фармакологической терапии, нуждается в интервенционном лечении.

Современные авторы сходятся во мнении, что внутрисуставные инъекции кортикостероидов под рентгеновским контролем эффективны при боли в КПС на срок до 8 недель [249]. В исследовании 2015 года внутрисуставное введение

ГКС оценивалось как успешное в 81,8% через 2 недели и в 63,6% через 8 недель, при этом снижение боли произошло с $6,6 \pm 1,9$ по ЦАШ до $4,3 \pm 2,0$ баллов по ЦАШ.

Еще одно исследование демонстрировало успешность в 74% при внутрисуставной инъекции 40 мг триамцинолона через 6 месяцев со снижением уровня боли с $5,85 \pm 1,03$ баллов по ЦАШ до $3,0 \pm 1,86$ баллов по ЦАШ через полгода [141].

В нашем исследовании внутрисуставное введение 5 мг бетаметазона в КПС под рентгеновским контролем через 6 месяцев показало эффективность в 75% случаев, что согласуется с вышеуказанным работами. У 40 пациентов с синдромом хронической боли в КПС через 6 месяцев отмечалось снижение медианы боли с 8 [6; 9] по ЦАШ до 2 [1,75; 3] баллов по ЦАШ.

Современные исследования демонстрируют высокую эффективность РЧА при боли в крестцово-подвздошном сочленении: снижение боли более, чем на 50%, было достигнуто у 89% пациентов [235]. Обсуждаются различные методики проведения малоинвазивной денервации КПС, однако, часть из них в настоящее время не воспроизводимы в Российской Федерации из-за отсутствия сертифицированной аппаратуры [121].

Наиболее часто применяющаяся методика – палисадная, РЧА выполняли как со специальными зондами, так и в простом биполярном режиме [234]. Исходя из экономических соображений, мы применяли биполярную методику, обнаружив хорошие результаты лечения в резистентных к медикаментозному лечению и внутрисуставному введению ГКС с местным анестетиком случаях, в 9 (90 \pm 4,5%) из 10 случаев проведения РЧА в исследуемой группе было достигнуто снижение боли более, чем на 50%, что соответствует современным мировым стандартам.

ГЛАВА 5

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

5.1. Разработка и валидизация «Опросника психологического здоровья»

С целью создания краткого личностного опросника по определению психопатологического состояния у пациентов с хронической болью в спине мы применили современный подход к построению коротких вопросников с использованием «комплексных отдельных элементов» (CSI, comprehensive single items), которые были разработаны с целью максимально точного соответствия экспертным описаниям конструкта [186]. Исследования на эстонском, финском, английском и немецком языках показали, что шкалы опросника the 'Short Five' (S5) имеют корреляцию более 0,8 с их аналогами в более длинных опросниках, а факторная структура аналогична структуре нормативной выборки США NEO-PI-R.

Для решения поставленной задачи, взяв за основу опросник «короткая пятерка» (the 'Short Five' (S5) в собственном переводе, мы сократили его 60 пунктов таким образом, чтобы каждая субшкала была представлена одним пунктом. При этом мы выбирали наиболее частые и значимые психопатологические проблемы у пациентов с хронической болью – депрессию, астению, инсомнию и тревожность. Из опросника исключили редкие или нехарактерные для хронической боли состояния, такие как, например, «паника-агарофобия», «социальные неврозы» и пр. Стараясь сохранить смысл опросника с точки зрения корреляций с устоявшимися шкалами, корреляциями между собой и ясностью смысла, мы выбрали оптимальный вариант из 21 пункта, отражающие смысл короткого опросника.

В результате в опроснике, который мы назвали «Опросник психологического здоровья», вопросы с 1 по 8 свидетельствуют о депрессии, и

при наборе в этой партитуре 11 баллов и больше наличие последней считается весьма вероятной, вопросы с 9 по 14 указывают на присутствие тревоги, критичным считается набор 11 баллов и больше, наличие астении позволяют выявить ответы с 15 по 18 вопросов, а критичной считается цифра в 6 баллов, партитура инсомнии состоит из вопросов с 19 по 21, диагноз считается вероятным при наборе 5 баллов и больше.

Поскольку единый, универсальный подход к определению валидности отсутствует, используют различные методы доказательств в зависимости от того, какую сторону валидности собираются исследовать [63]. Для валидации, используя ROC-анализ, мы сравнивали результаты использования полученного «Опросника психологического здоровья» с устоявшимися и признанными опросниками, такими как личностная шкала проявлений тревоги Тейлора, шкала депрессии Бека, шкала астенического состояния» Малковой и индекс выраженности бессонницы (ISI, Insomnia Severity Index). Проверка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в таблице 24.

Так как в базе имелись данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описательная статистика приводится в виде медианы, 1 и 3 квартилей $Me [Q_1; Q_3]$ (таблица 25).

Для возможности сравнения результатов тестирования по различным методикам было необходимо нормирование данных, которое проводилось с помощью деления каждого значения в ячейке на максимальное значение в столбце. Описательная статистика для нормированных данных приведена в таблице 26.

Таблица 24 – Результаты проверки на нормальность распределения

| Показатель | p | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|--|--------|--|
| Баллы шкалы Бека (депрессия) | <0,001 | Не подчиняются |
| Баллы ОПЗ (депрессия) | <0,001 | Не подчиняются |
| Баллы шкалы Тейлора (тревога) | 0,077 | Подчиняются |
| Баллы ОПЗ (тревога) | 0,056 | Подчиняются |
| Баллы шкалы астенического состояния Малковой | 0,062 | Подчиняются |
| Баллы ОПЗ (астения) | 0,084 | Подчиняются |
| Баллы шкалы ISI (инсомния) | 0,073 | Подчиняются |
| Баллы ОПЗ инсомния | 0,008 | Не подчиняются |

p - уровень значимости,

Таблица 25 – Описание данных, полученных при опросе обследуемых

| Показатель | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|--|---------|------------|------------|
| Баллы шкалы Бека (депрессия) | 6 | 3 | 9,25 |
| Баллы ОПЗ депрессия | 7,5 | 4 | 10,25 |
| Баллы шкалы Тейлора (тревога) | 14,5 | 8,75 | 24 |
| Баллы ОПЗ тревога | 6,5 | 4 | 11,25 |
| Баллы шкалы астенического состояния Малковой | 53 | 39 | 62 |
| Баллы ОПЗ астения | 6 | 3 | 9,25 |
| Баллы шкалы ISI (инсомния) | 6 | 3,75 | 10,25 |
| Баллы ОПЗ инсомния | 3 | 2 | 6 |

ОПЗ – опросник психологического здоровья, ISI - индекс выраженности бессонницы (ISI)

Таблица 26 – Описание нормированных данных обследуемых

| Показатель | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|--|---------|------------|------------|
| Баллы шкалы Бека (депрессия) | 0,222 | 0,111 | 0,343 |
| Баллы ОПЗ депрессия | 0,268 | 0,143 | 0,366 |
| Баллы шкалы Тейлора (тревога) | 0,468 | 0,282 | 0,774 |
| Баллы ОПЗ тревога | 0,295 | 0,182 | 0,511 |
| Баллы шкалы астенического состояния Малковой | 0,589 | 0,433 | 0,689 |
| Баллы ОПЗ астения | 0,375 | 0,188 | 0,578 |
| Баллы шкалы ISI (инсомния) | 0,300 | 0,188 | 0,513 |
| Баллы ОПЗ инсомния | 0,250 | 0,167 | 0,500 |

ОПЗ – опросник психологического здоровья, ISI - индекс выраженности бессонницы

Далее была определена связь между нормированными данными с помощью коэффициента корреляции Спирмена (таблица 27).

Между всеми показателями обнаружена положительная корреляционная связь. Высокая сила связи по шкале Чеддока обнаружена между показателями «Баллы шкалы Бека депрессия» и «Баллы ОПЗ депрессия» ($r=0,828$), между показателями «Баллы шкалы Тейлора тревога» и «Баллы ОПЗ тревога» ($r=0,752$), между «Баллы шкалы астенического состояния Малковой» и «Баллы ОПЗ астения» ($r=0,723$), «Баллы шкалы ISI инсомния» и «Баллы ОПЗ инсомния» ($r=0,851$). Полученные результаты подтверждают корректность составленного опросника.

Таблица 27 – Коэффициенты корреляции Спирмена

| Оцениваемый параметр | Баллы по шкалам | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|---------|---------|----------|--------|-----------|-------|
| | Депрессия | | Тревога | | Астения | | Инсомния) | |
| | Бека | ОПЗ | Тейлора | ОПЗ | Малковой | ОПЗ | ISI | ОПЗ |
| Баллы по шкале Бека (депрессия) | 1,000 | - | - | - | - | - | - | - |
| Баллы по ОПЗ (депрессия) | 0,828** | 1,000 | - | - | - | - | - | - |
| Баллы по шкале Тейлора (тревога) | 0,223 | 0,373* | 1,000 | - | - | - | - | - |
| Баллы по ОПЗ тревога | 0,581** | 0,674** | 0,752** | 1,000 | - | - | - | - |
| Баллы по шкале Малковой (астения) | 0,500** | 0,600** | 0,587** | 0,628** | 1,000 | - | - | - |
| Баллы по ОПЗ (астения) | 0,634** | 0,667** | 0,572** | 0,643** | 0,723** | 1,000 | - | - |
| Баллы по шкале ISI (инсомния) | 0,224 | 0,230 | 0,413** | 0,383* | 0,377* | 0,299 | 1,000 | - |
| Баллы по ОПЗ (инсомния) | 0,339* | 0,372* | 0,356* | 0,371* | 0,385* | 0,355* | 0,851** | 1,000 |

*коэффициент значим на уровне 0,05; **коэффициент значим на уровне 0,01

Также для проверки корректности оценки психологического состояния с помощью сформированного опросника использовался ROC-анализ. Мы сравнивали результаты использования полученного «Опросника психологического здоровья» с устоявшимися и признанными опросниками, такими как личностная шкала проявлений тревоги Тейлора, шкала депрессии Бека, шкала астенического состояния» Малковой и индекс выраженности бессонницы (ISI, Insomnia Severity Index).

Результаты ROC-анализа приведены в таблице 28, где AUC – площадь под ROC-кривой, 95%, ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости различий полученной AUC и 0,5 (значение AUC=0,5 говорит о нулевой диагностической ценности), Se – чувствительность, Sp – специфичность. В строке «Тревога» указаны результаты, полученные при удалении ложных результатов.

Таблица 28 – Результаты ROC-анализа для полученного «Опросника психологического здоровья»

| Симптом | AUC [95% ДИ] | p | Se% [95% ДИ] | Sp% [95% ДИ] |
|-----------|------------------|--------|-------------------|-------------------|
| Депрессия | 1 [1; 1] | <0,001 | 100 [72,2; 100] | 100 [88,6; 100] |
| Тревога | 0,952 [0,876; 1] | <0,001 | 88,2 [65,7; 96,7] | 93,7 [71,7; 98,9] |
| Астения | 0,763 [0,435; 1] | 0,06 | 80,0 [37,6; 96,4] | 91,4 [77,6; 97,0] |
| Инсомния | 0,969 [0,926; 1] | <0,001 | 80,0 [54,8; 93,0] | 92,0 [75,0; 97,8] |

Оценка ROC-кривой показала умеренную критериальную валидность «Опросника психологического здоровья» и «Личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора» в распознавании пациентов с тревожной симптоматикой. Полученные результаты были статистически значимыми (p=0,046). Чувствительность и специфичность составляли 88,2% и 93,7% соответственно

(рисунок 15). При сравнении были удалены из анализа данные 6 пациентов, давших ложные ответы по формальным критериям оценки правдивости.

При сравнении шкалы депрессии Бека и «Опросника психологического здоровья» выявлена повышенная критериальная валидность «Опросника» в определении пациентов с депрессией. Чувствительность «Опросника психологического здоровья» составляла 100%, специфичность – 100% (рисунок 16). Оценка уровня депрессии оказалась самой «удачной» при сравнении результатов двух опросников при высоком уровне значимости ($p < 0,001$)

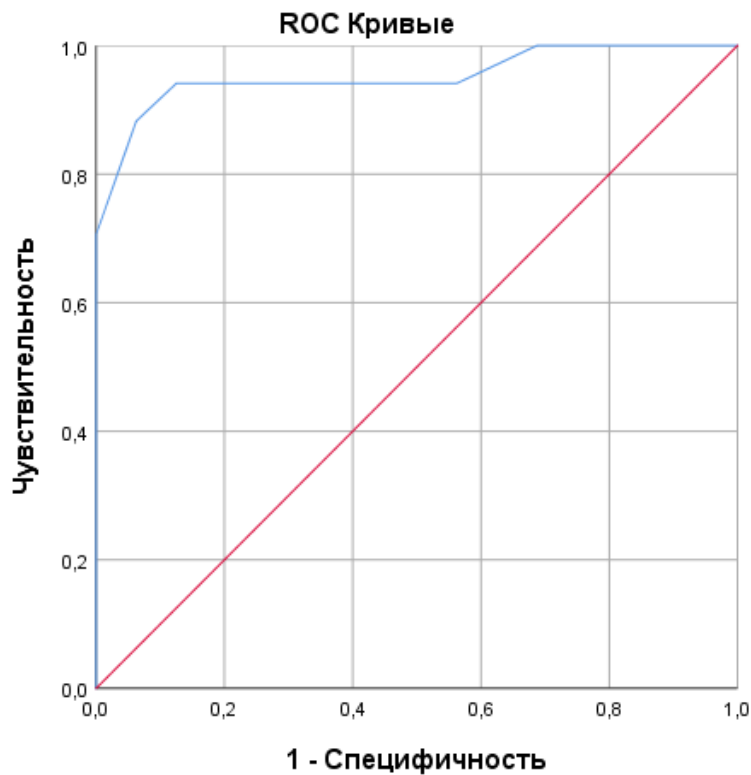


Рисунок 15 – Кривая ROC-анализа «Опросника психологического здоровья» и «Личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора». AUC (95% ДИ) = 0,952 [0,876; 1].

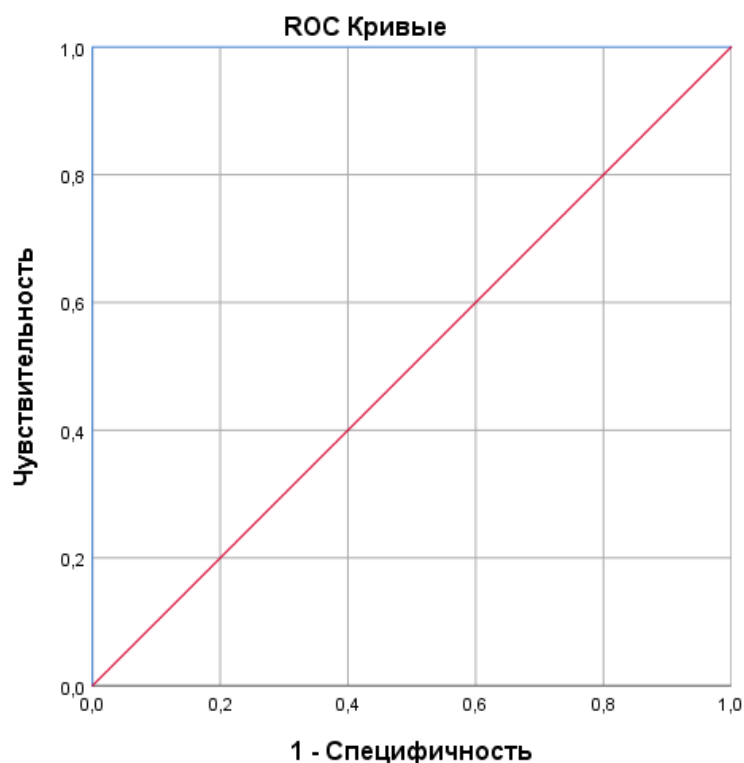


Рисунок 16 – Кривая ROC-анализа депрессии Бека и «Опросника психологического здоровья». AUC (95% ДИ) = 1,0 [1; 1].

При оценке ROC-кривой «Опросника психологического здоровья» и шкалы астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой обнаружена умеренная валидность «Опросника» ($AUC=0,763$). Чувствительность и специфичность «Опросника психологического здоровья» составляла 80,0% и 91,4% соответственно (Рисунок 17). Уровень значимости для симптома «Астения» равен 0,06 ($p>0,05$), что говорит об отсутствии статистически значимых различий между полученной AUC и $AUC=0,5$. Такой результат может быть связан с сильно отличающимися результатами по двум тестам у нескольких пациентов.

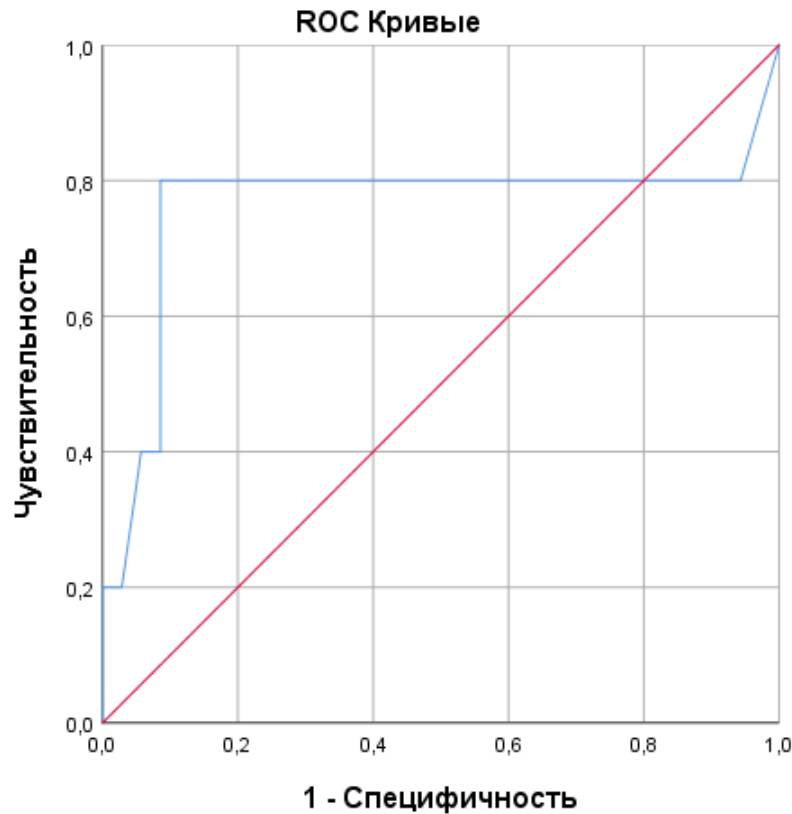


Рисунок 17 – Кривая ROC-анализа «Опросника психологического здоровья» и «шкалы астенического состояния» Л.Д. Малковой. $AUC = 0,763 [0,435; 1]$.

При сравнении «Опросника психологического здоровья» и индекса выраженности бессонницы выявлена значимая критериальная валидность «Опросника» ($AUC = 0,969$) в определении пациентов с нарушениями сна (рисунок 18). Чувствительность «Опросника психологического здоровья» составляла 80%, специфичность – 92%.

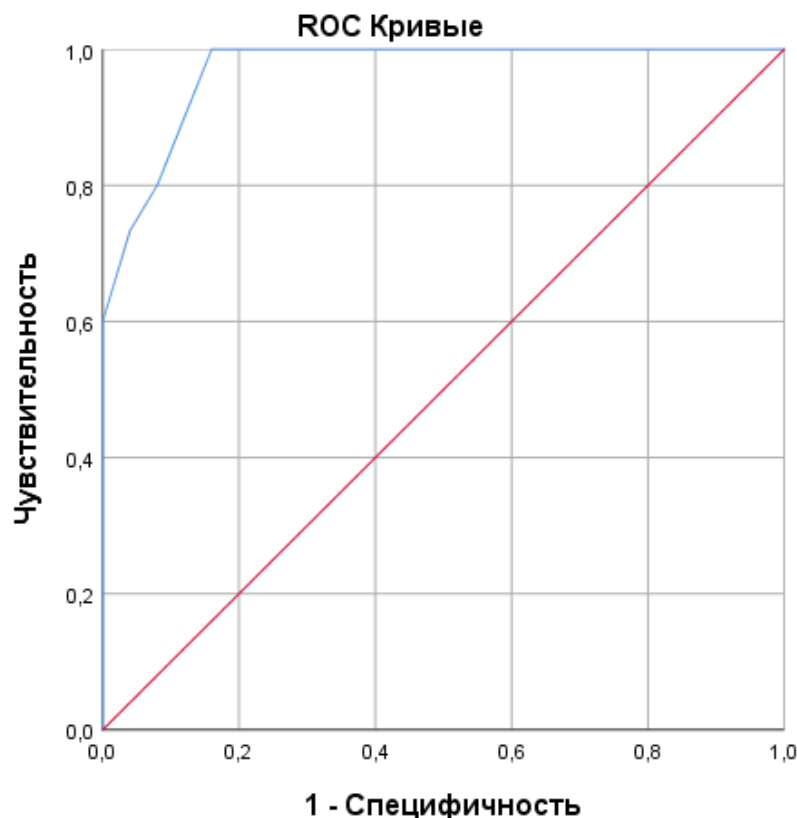


Рисунок 18 - Кривая ROC-анализа при сравнении «Опросника психологического здоровья» и индекса выраженности бессонницы $AUC (95\% \text{ ДИ}) = 0,969 [0,926; 1]$.

Полученные результаты позволили валидизировать «Опросник психологического здоровья» и получить Свидетельство госрегистрации программ для ЭВМ (№2022662409), на основании чего мы использовали его в нашей дальнейшей работе.

5.2. Сравнительная оценка определения психопатологических состояний

С целью оценки пригодности «Опросника психологического здоровья» при выявлении значимых психопатологических изменений и состояний личности у пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины (депрессия, астения, тревожность, инсомния) обследовано 40 больных (10 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 27 до 63 лет.

По «Опроснику психологического здоровья» тревога выявлена в 13 (32.5%) случаях, из них высокий уровень – у четверых (10%) пациентов, средний уровень - у 9 (23%) опрошенных; признаков тревоги не было у 67,5% респондентов (рисунок 19а).

По «Личностной шкале проявлений тревоги Тейлора» тревожность низкого уровня и среднего, близкого к низкому, была выявлена у 21 (52,5 %) респондента – данный показатель, по существу, означал отсутствие клинически выраженной тревожности; высокую выраженность тревожности имели 8 (20%) пациентов, средний уровень выраженности тревоги выявили у 11 (22,5%) респондентов. (рисунок 19б).

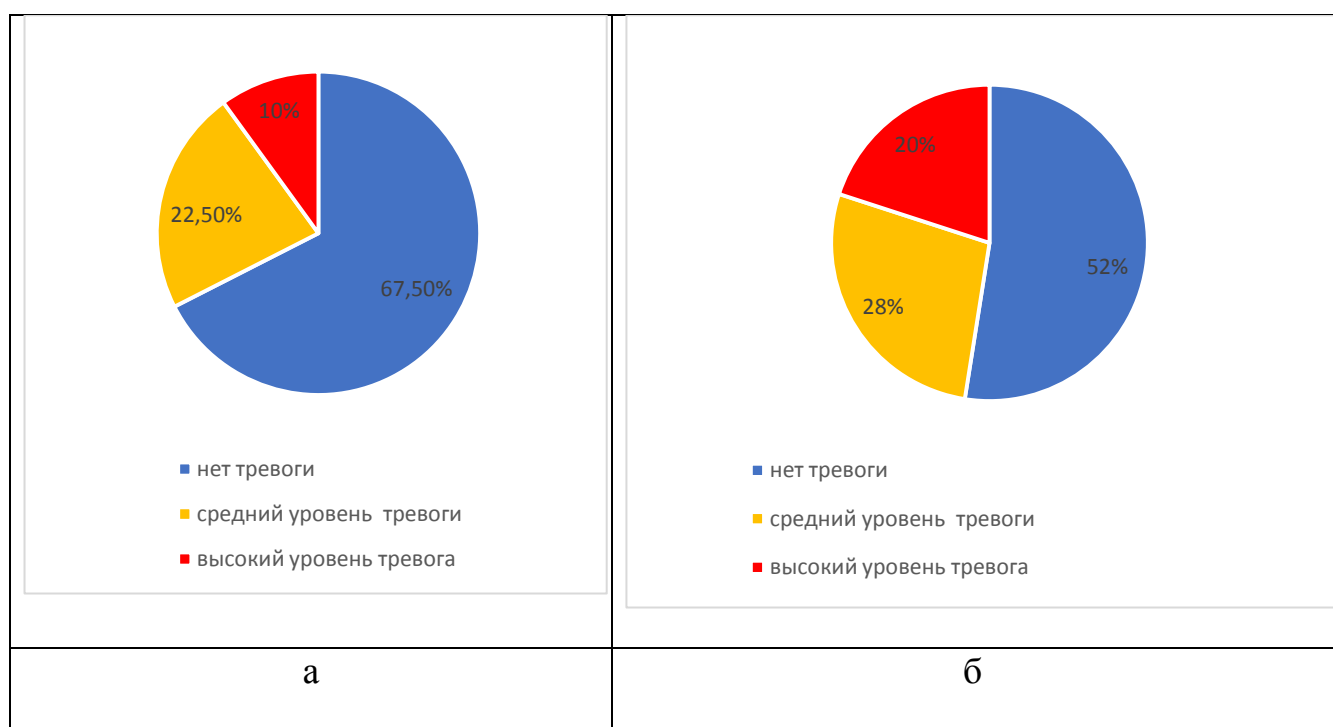


Рисунок 19 – Оценка уровней тревожности по «Опроснику психологического здоровья» (а) и по «Личностной шкале проявлений тревоги Тейлора» (б) у пациентов с хроническими болями в нижней части спины.

Корреляционный коэффициент Спирмена (ρ) составляет 0,752. Определено, что связь между признаками наличия тревоги является прямой, а сила (теснота)

связи по шкале Чеддока высокой. Число степеней свободы (f) равно 38. Критическое значение критерия Спирмена при данном числе степеней свободы составляет 0,313. $\rho_{\text{набл}} > \rho_{\text{крит}}$, зависимость признаков тревоги определяется как статистически значимая ($p < 0,01$).

Таким образом, «Опросник психологического здоровья» позволяет выявить тревожность преимущественно высокого и среднего уровней.

При помощи «Опросника психологического здоровья» депрессия выявлена у 10 (25%) респондентов, из них высокий уровень – у 2 (5%) пациентов, средний – у 4 (10%) пациентов и низкий уровень выраженности симптоматики у 4 (10%) респондентов (рисунок 20а). Депрессия разной степени выраженности по шкале Бека выявлена у 10 (25%) респондентов, при этом умеренная степень выраженности депрессии была определена у 4 (10%) опрошенных, легкая степень - у 6 (15 %) респондентов (рисунок 20б).

В результате проведенного корреляционного анализа определен коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,828. Связь между наличием симптомов депрессии прямая, а сила (теснота) связи по шкале Чеддока определяется как высокая. Число степеней свободы (f) составляет 38. Критическое значение критерия Спирмена при данном числе степеней свободы составляет 0,313. $\rho_{\text{набл}} > \rho_{\text{крит}}$, зависимость признаков депрессии статистически значима ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов показал сопоставимость в выявлении депрессии при использовании «Опросника психологического здоровья» и шкалы Бека.

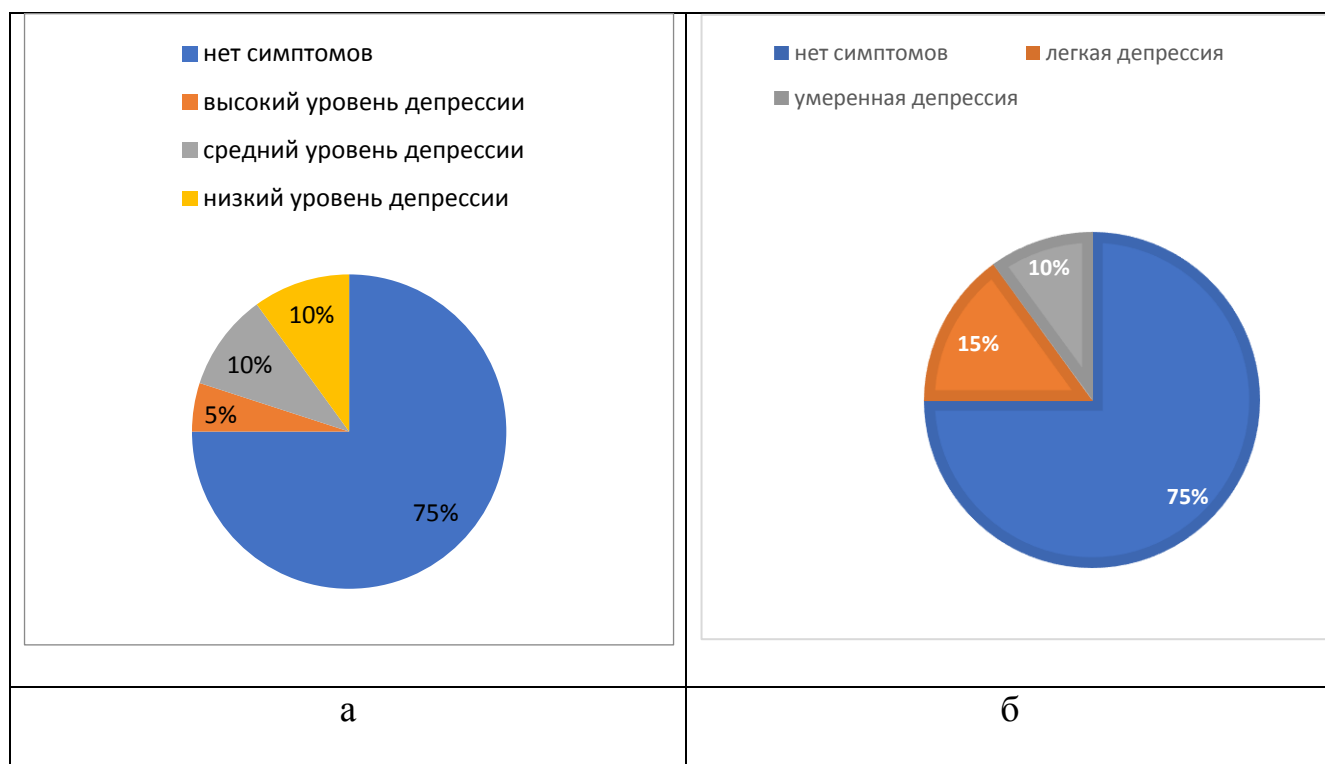


Рисунок 20 – Выраженность депрессии по «Опроснику психологического здоровья» (а) и по шкале Бека (б) у пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины.

С применением «Опросника психологического здоровья» нарушения сна выявлено у 13 (32,5%) респондентов, из них высокий уровень – у 3 (8%) пациентов, средний – у 6 (15%) пациентов и низкий уровень - у 4 (10%) респондентов. Наличие инсомнии разной степени выраженности по опроснику ISI было определено у 15 (38%) респондентов. В 10 (25%) случаях опрошенные страдали от легких нарушений и 5 (13%) от умеренных нарушений сна (рисунок 21).

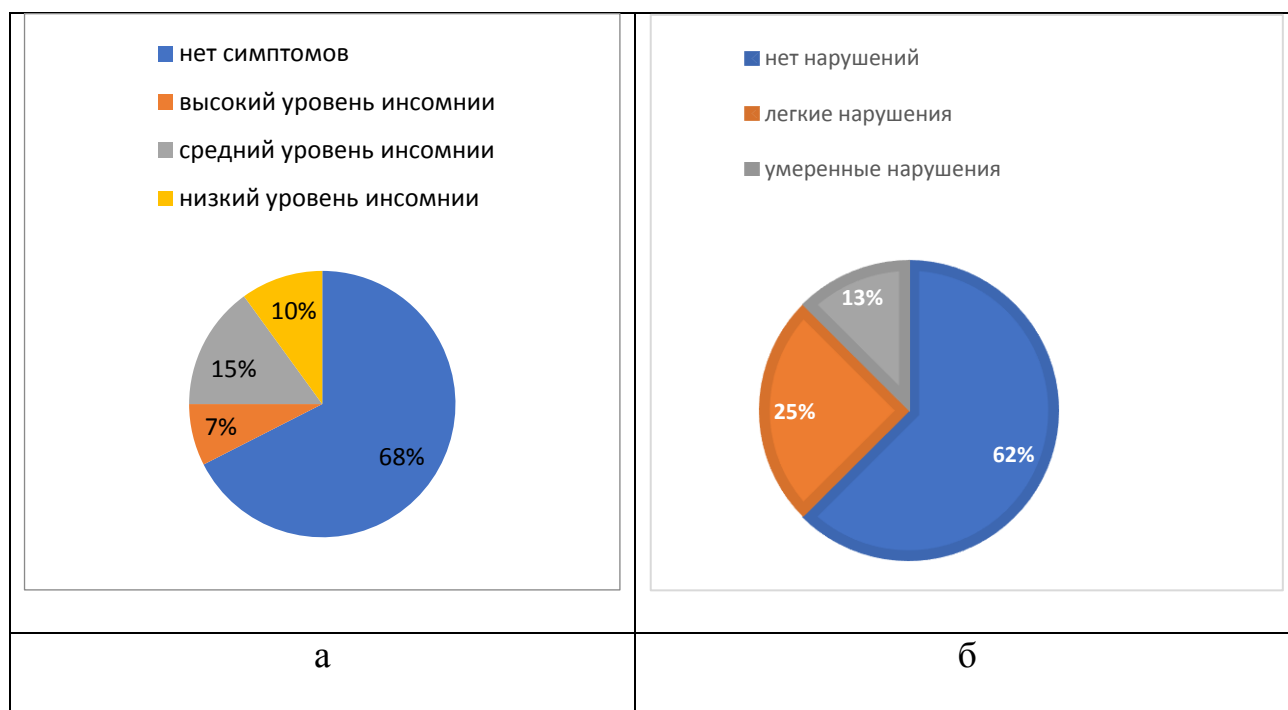


Рисунок 21 – Нарушения сна по опроснику психологического здоровья (а) и опроснику ISI (б) по у пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины.

Итоги проведенного корреляционного анализа следующие: коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,847, связь между исследуемыми признаками нарушения сна оценивается как прямая. По шкале Чеддока теснота (сила) связи высокая, число степеней свободы (f) 38, критическое значение критерия Спирмена для данного числа степеней свободы составляет 0,313. $\rho_{\text{набл}} > \rho_{\text{крит}}$, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), что показывает эффективность используемой шкалы для определения нарушений сна пациентов с хроническим болевым синдромом.

Результативность использования опросника психологического здоровья для определения нарушения сна у пациентов, страдающих хронической болью в нижней части спины сопоставима с результатами, полученными при использовании опросника ISI.

С помощью «Опросника психологического здоровья» астения выявлена в 60% случаев, из них высокий уровень – у 7 (17%) пациентов, средний – у 5 (13%) пациентов и низкий уровень выраженности симптоматики у 12 (30%) респондентов (рисунок 22а). Астения различной степени выраженности (по шкале ШАС) выявлена у 38 (95%) опрошенных, где 5 (13%) имели умеренный и 33 (82%) слабый уровень астении (рисунок 22б).

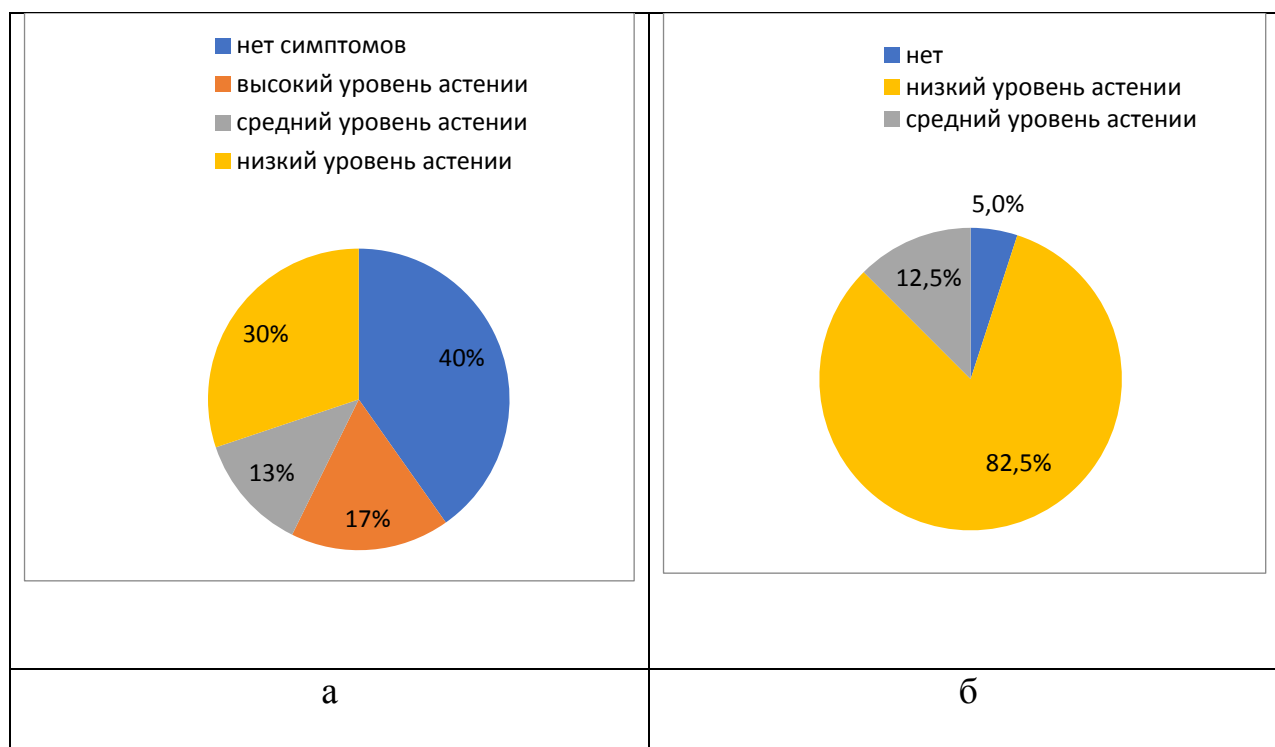


Рисунок 22 – Выраженность астении по «Опроснику психологического здоровья» (а) и по шкале ШАС (б) у пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины.

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) – 0,725 обозначает связь исследуемых признаков как прямую. Теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая. Число степеней свободы (f) составляет 38. Критическое значение критерия Спирмена при известном числе степеней свободы составляет 0,313. $\rho_{\text{набл}} > \rho_{\text{крит}}$, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

Применение «Опросника психологического здоровья» не позволило выявить наличие астенической симптоматики у пациентов, имеющих показатели близкие к нижней границе слабой астении по шкале ШАС, тем не менее выявляя всех пациентов в исследуемой группе с более выраженными показателями.

Частота выявления психопатологических синдромов у пациентов, обследованных с помощью общепринятых опросников и с использованием «Опросника психологического здоровья», представлена в таблице 29.

Таблица 29 - Частота выявления психопатологических синдромов

| Показатель | Общепринятые опросники | | Опросник психологического здоровья | | ρ |
|-------------|------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|-------|
| | Средний показатель | Частота выявления | Средний показатель | Частота выявления | |
| Тревожность | 10.025 | 75% | 8.15 | 32.5% | 0.753 |
| Депрессия | 8.025 | 25% | 8.625 | 25% | 0.824 |
| Астения | 52.425 | 95% | 6.575 | 60% | 0.725 |
| Инсомния | 7.25 | 37.5% | 4.225 | 32.5% | 0.847 |

ρ - коэффициент корреляции Спирмена.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований [56, 241], авторы которых показали, что у пациентов с хронической болью в 60% - 80,4% выявлялись симптомы депрессии. По результатам проведения тестирования с помощью «Опросника психологического здоровья» депрессивная симптоматика была выявлена с той же результативностью, что и с использованием опросника депрессии Бека.

Зарубежные исследования, проведенные в десяти странах, показали, что приблизительно от 6% до 35% пациентов с хронической болью, также имеют сопутствующее тревожное расстройство, что сопоставимо с полученными нами данными с помощью «Опросника психологического здоровья» (32,5%) [176].

Таким образом, с помощью «Опросника психологического здоровья» выявлялась тревожность преимущественно высокого и среднего уровней с тенденцией к высокому по шкале проявлений тревоги Тейлора. Проведенный корреляционный анализ подтверждает достоверность выявления наличия признаков тревожности «Опросником психологического здоровья».

В целом примерно 20% людей, живущих с хронической болью, сообщают по крайней мере об одном симптоме бессонницы по сравнению с 7,4% у людей без хронической боли [202]. В Великобритании более 65% пациентов, посещающих центры боли, идентифицируют себя как «плохо спящие». Однако показатели бессонницы ниже, если используются более строгие критерии оценки. В недавнем исследовании, в котором использовалась стандартизированная анкета для оценки бессонницы, распространенность клинической бессонницы от умеренной до тяжелой была оценена в 53% среди пациентов, обращающихся за лечением в клинику специалиста по боли, из которых около 12% составляли «тяжелые» случаи [255], что сопоставимо с полученными с помощью «Опросника психологического здоровья» данными – 32,5%. Результативность использования «Опросника психологического здоровья» для определения нарушения сна сопоставима с результатами, полученными при использовании опросника ISI.

Частота астенических состояний в литературе колеблется от 32% у пациентов общей практики до 90% у пациентов с хроническими болевыми синдромами онкологической природы. [247, 282]. Столь существенный статистический разброс объясняется схожестью терминов «Weakness» и «Asthenia», однако их смысл разнится: если первое ближе к общей слабости, то второе к депрессии, при этом методы лечения могут быть как медикаментозными, так и психологическими.

Наши результаты, полученные с применением «Опросника психологического здоровья», сходны с данными, полученными норвежскими исследователями, регистрирующими симптомы астении как минимум у 46% пациентов общей практики [210]. «Опросник психологического здоровья» не регистрирует наличие астенической симптоматики у пациентов, имеющих показатели близкие к нижней границе слабой астении по шкале ШАС, выявляя пациентов с более выраженными показателями. При этом проведенный корреляционный анализ показывает достоверность выявления наличия признаков астении опросником психологического здоровья.

Таким образом, при определении астении, тревожности и инсомнии «опросник психологического здоровья» показал высокую чувствительность к показателям среднего уровня и выше, что является приемлемым для скринингового инструмента на приеме не у специалиста – психолога. Необходимо отметить, что чувствительность «опросника психологического здоровья» к исследованным психопатологическим состояниям колеблется от 80 до 100% по данным ROC-анализа, в то же время специфичность демонстрирует более высокие цифры – 91,4 – 100%. Это позволяет выявить пациентов с выраженными проблемами и направить их к специалисту для коррекции состояния.

«Опросник психологического здоровья» может быть использован специалистами амбулаторного звена медицинской помощи как инструмент скрининга при выборе стратегии лечения и подборе терапии.

5.3. Эффективность психологической поддержки пациентов с хроническими болями в спине

С целью оценки эффективности психологической поддержки с помощью «Опросника психологического здоровья» обследовано 20 пациентов с болями в спине, у которых, несмотря на проведенное медикаментозное лечение, болевой синдром купирован не был. На основании чего была разработана программа психологического сопровождения пациента, в которую входили когнитивно-

поведенческая терапия и техника «mindfulness», телесно-ориентированная психотерапия и арт-терапия, после чего через 14 дней было проведено повторное тестирование с применением Опросника психологического здоровья.

Первичное тестирование выявило депрессивную симптоматику высокого уровня – у 4 (20%) пациентов, среднего – у 5 (25%) пациентов и низкого уровня выраженности у 3 (15%) респондентов. При повторном тестировании высокий уровень депрессивной симптоматики был выявлен у одного (5%) пациента, средний не был обнаружен и низкий уровень выраженности выявили у 6 (30%) респондентов.

Средние значения уровня депрессии у пациентов до проводимой терапии составляли $12,63 \pm 7,82$ баллов по Опроснику психологического здоровья, а после – $9,94 \pm 7,05$ баллов по Опроснику психологического здоровья. После проведенной психотерапии отмечалось достоверное снижение уровня депрессии ($p < 0,001$), после лечения депрессия определялась у 35% пациентов, тогда как исходные показатели составляли 60% (рисунок 23).

Данные показатели свидетельствуют о снижении депрессии всех уровней и увеличении количества пациентов, не имеющих депрессивную симптоматику, на 30% от общего числа обследованных пациентов.

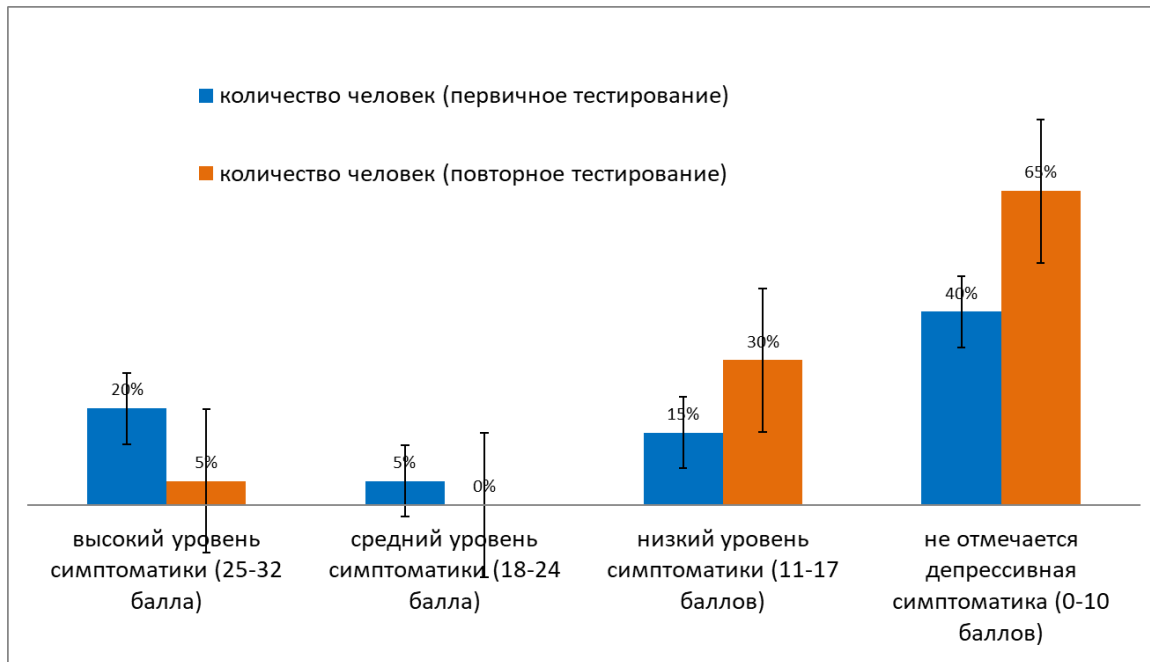


Рисунок 23 – Частота проявлений депрессии до и после проведения психотерапии.

После использования психотерапевтических методов выявлено снижение частоты и выраженности тревожности, которая составила 35% при исходном уровне в 55% (рисунок 24). Первичное тестирование выявило тревожную симптоматику высокого уровня – у двух (10%) пациентов, среднего – у 3 (15%) пациентов и низкого уровня выраженности – у 6 (30%) респондентов. При повторном тестировании высокий уровень симптоматики был выявлен у одного (5%) пациента, средний уровень не выявлен, низкий уровень выраженности тревоги у 6 (30%) респондентов. Средняя тревожность до начала терапии составляла $11,37 \pm 5,39$ балла по шкале «опросник психологического здоровья», после проведенного лечения – $8,63 \pm 4,61$ балла. Полученные результаты достигали статистической значимости ($p < 0,001$).

Данные показатели указывали на положительную динамику в психологическом состоянии: практически у всех пациентов отмечалось снижение уровня тревожности. Количество пациентов, не имеющих симптоматику, также увеличилось на 15% от общего числа обследованных.

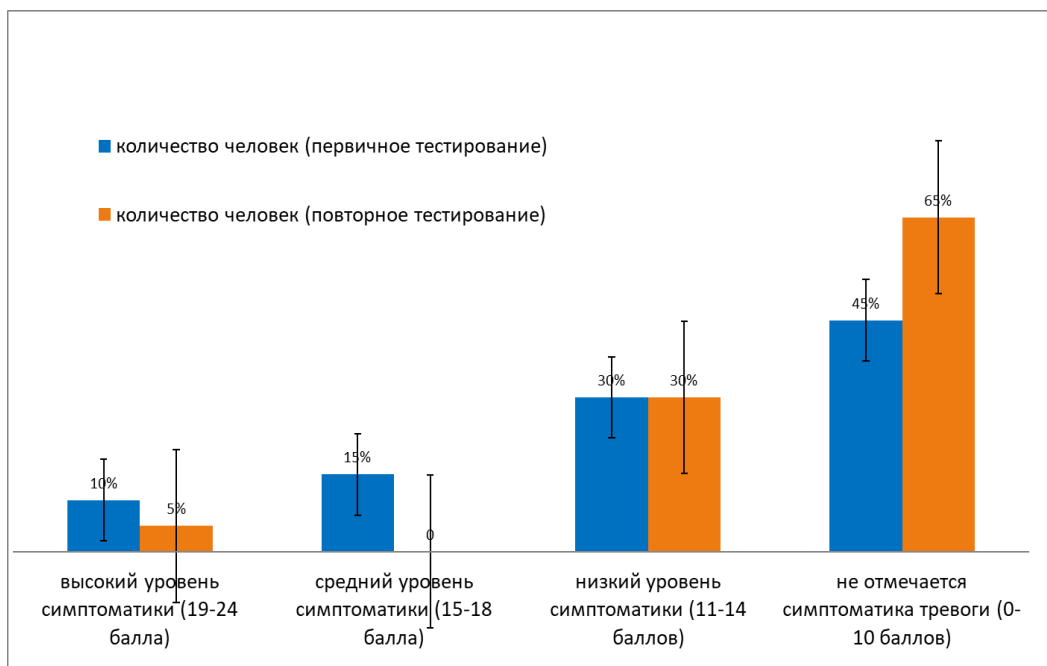


Рисунок 24 – Изменение уровней тревожности до и после проведения психотерапии.

После психотерапии при исследовании инсомнии в целом отмечалось снижение уровня симптоматики почти у всех пациентов за единственным исключением, у которого балльная оценка по опроснику психологического здоровья увеличилась на 1 единицу. Тем не менее, количество пациентов, не имеющих существенных проблем со сном, выросло после проведения психотерапии на 15% - с исходных 45% до 60% (рисунок 25). Первичное тестирование выявило нарушения сна высокого уровня – у 2 (10%) пациентов, среднего – у 4 (20%) пациентов и низкого уровня выраженности симптоматики у 5 (25%) респондентов. Повторное тестирование показало снижение высокого, среднего и низкого уровня у одного (5%) респондента в каждой группе нарушений.

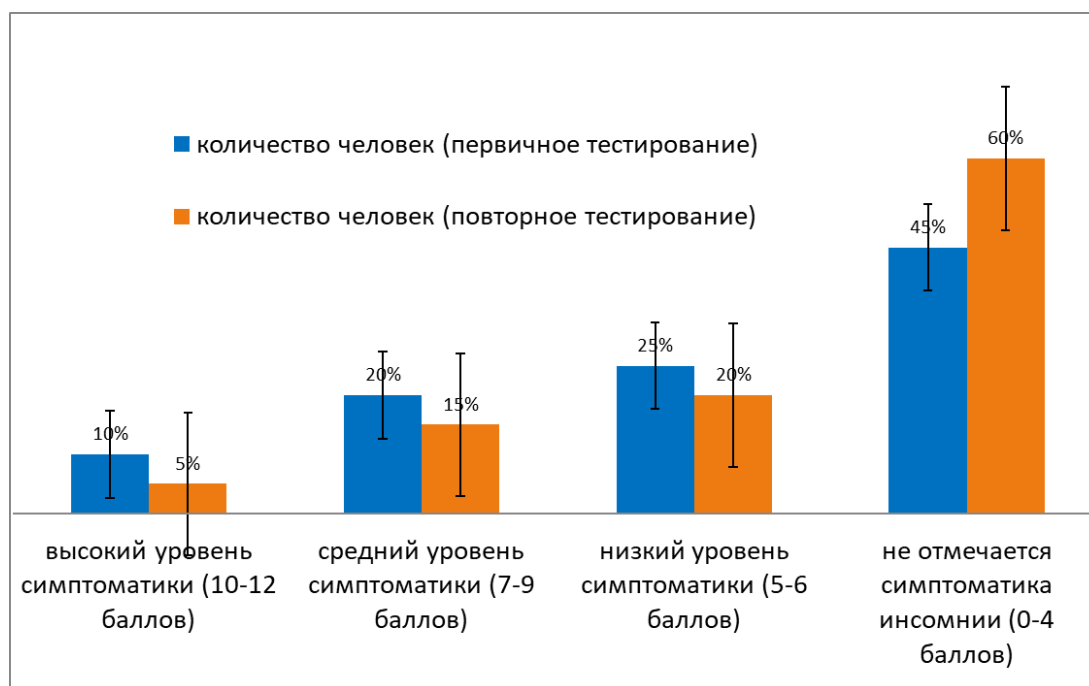


Рисунок 25 – Изменение инсомнии после проведения психотерапии.

Таким образом, мы можем отметить улучшение симптоматики у пациентов с разными уровнями нарушения сна. В среднем, оценка инсомнии у опрошенных составила $5,42 \pm 2,77$ баллов по опроснику психологического здоровья до курса психотерапии и $4,42 \pm 2,87$ балла – после, отмечено достоверное улучшение результатов при повторном тестировании (t- критерий Стьюдента – $2,6 \times 10^{-3}$).

При исследовании астении отмечалось достоверное снижение уровня симптоматики с исходных 70% до 40% после проведения психотерапии (рисунок 26). Первичное тестирование выявило симптомы астении высокого уровня – у 7 (35%) пациентов, среднего – у одного (5%) и низкого уровня выраженности симптоматики у 6 (30%) респондентов. При повторном тестировании высокий уровень симптоматики был выявлен – у 2 (10%) пациентов, средний уровень – 4 (20%), низкий уровень выраженности астении у 2 (10%) респондентов.

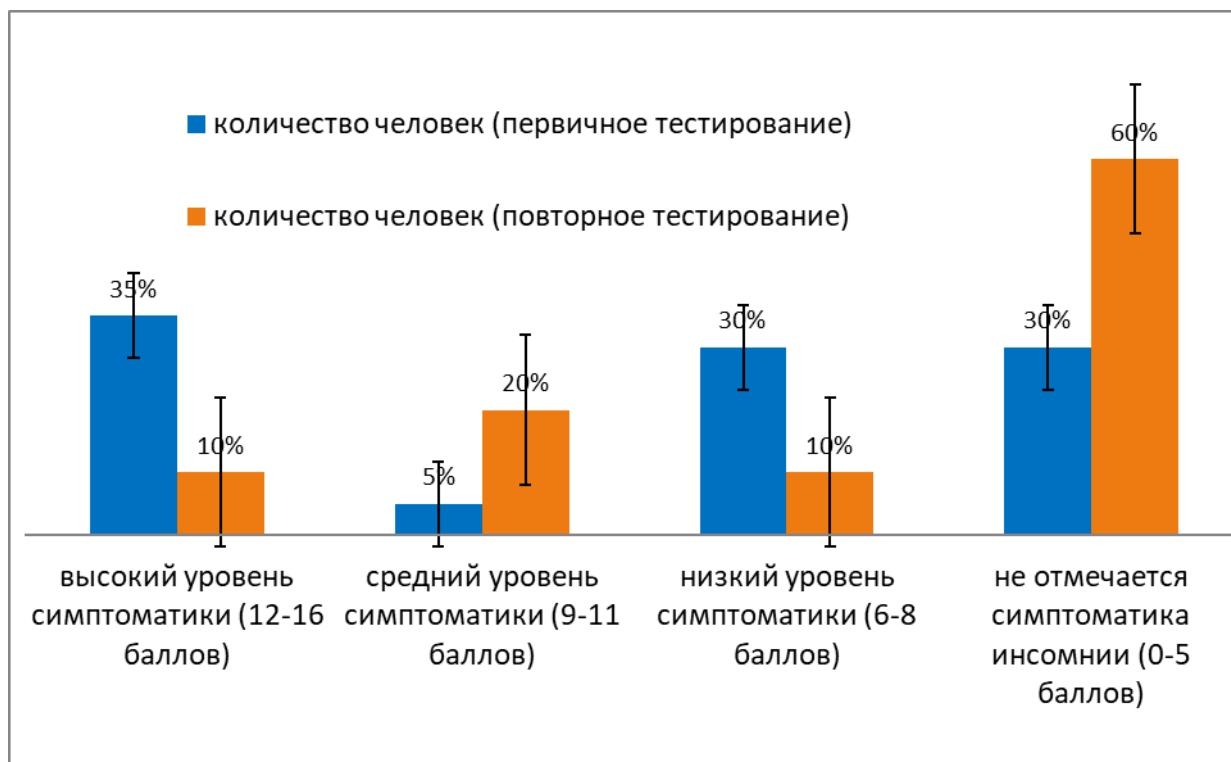


Рисунок 26 – Изменение уровней астении после проведения психотерапии.

Данные повторного исследования указывали на снижение высокого уровня астенической симптоматики на 25%, увеличение количества пациентов со средним уровнем обусловлено переходом в эту группу вследствие улучшения состояния пациентов, испытывавших, при первичном тестировании, астению высокого уровня. Низкий уровень симптоматики снизился на 20%. Также выросло количество пациентов без астенической симптоматики на 6 (30%) респондентов.

Согласно полученным данным, мы можем видеть динамику в улучшении психологического состояния пациентов, снижение общего уровня астении, средняя оценка астении пациентов при первичном тестировании составила $8,05 \pm 5,12$ баллов, а при повторном – $5,74 \pm 4,17$ баллов ($p < 0,001$), что определяет достоверность изменений в данной выборке зависимых групп.

На рисунке 27 представлена динамика психопатологических состояний у пациентов при первичном тестировании и после проведенного лечения. В целом у пациентов с хронической болью на фоне проведения психотерапевтических

сеансов отмечено достоверное улучшение всех четырех наиболее часто встречающихся психологических проблем.

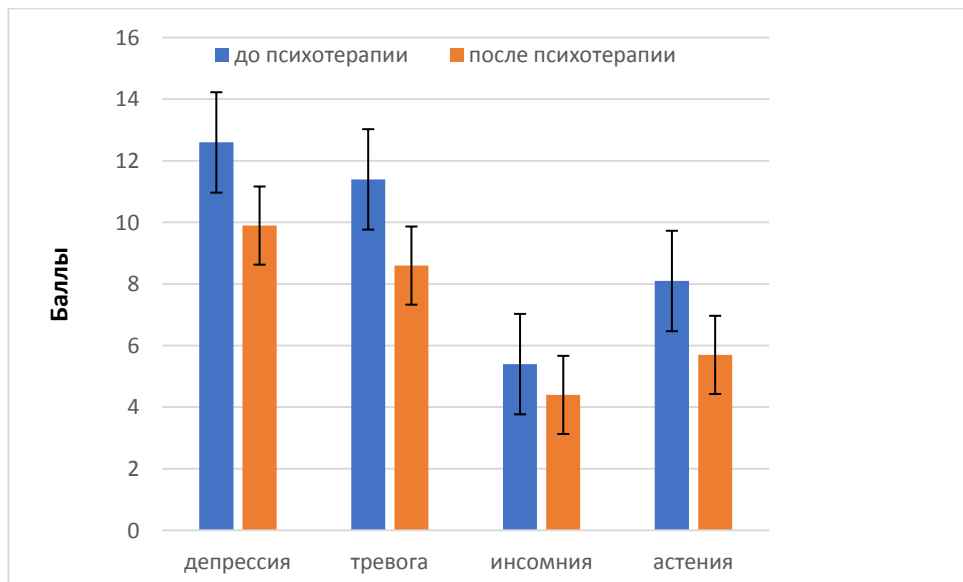


Рисунок 27 – Динамика балльной оценки симптомов у пациентов с хронической болью внизу спины.

Для проверки на нормальность распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Результаты приведены в таблице 30.

Все показатели, кроме «Депрессии ОПЗ после психотерапии», подчиняются закону нормального распределения на уровне значимости $\alpha=0,05$. Для определения наличия различий между связанными группами использовался критерий Стьюдента для связанных выборок (если оба показателя подчинялись закону нормального распределения) и критерий Вилкоксона (если хотя бы один из параметров имел ненормальное распределение). Результаты приведены в таблице 31.

Таблица 30 – Результаты проверки на подчинение данных закону нормального распределения

| Показатель | Уровень значимости, р | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|--------------------------------------|-----------------------|--|
| Депрессия ОПЗ до психотерапии | 0,116 | Нормальное распределение |
| Депрессия ОПЗ после психотерапии | 0,028 | Не подчиняются |
| Тревога ОПЗ до психотерапии | 0,558 | Нормальное распределение |
| Тревога ОПЗ после психотерапии | 0,301 | Нормальное распределение |
| Нарушения сна ОПЗ до психотерапии | 0,052 | Нормальное распределение |
| Нарушение сна ОПЗ после психотерапии | 0,206 | Нормальное распределение |
| Астения ОПЗ до психотерапии | 0,124 | Нормальное распределение |
| Астения ОПЗ после психотерапии | 0,268 | Нормальное распределение |

ОПЗ – опросник психологического здоровья

По результатам анализа были выявлены статистически значимые различия по выраженности всех симптомов до и после психотерапии на уровне значимости $\alpha=0,05$, что подтверждает эффективность психотерапии.

Таблица 31 – Результаты определения наличия различий между выраженностью симптомов до и после психотерапии

| Пара показателей | Используемый статистический критерий | Уровень значимости, р | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|---|--|-----------------------|---|
| Депрессия ОПЗ до и после психотерапии | Критерий Вилкоксона | <0,001 | Обнаружены различия |
| Тревога ОПЗ до и после психотерапии | Критерий Стьюдента для связанных выборок | <0,001 | Обнаружены различия |
| Нарушения сна ОПЗ до и после психотерапии | Критерий Стьюдента для связанных выборок | 0,003 | Обнаружены различия |
| Астения ОПЗ до и после психотерапии | Критерий Стьюдента для связанных выборок | <0,001 | Обнаружены различия |

ОПЗ – опросник психологического здоровья

Общая тенденция к упрощению методов обследования и сокращению объема опросников оказалась верной и «Опросник психологического здоровья» продемонстрировал свою эффективность для оценки частоты психопатологических проблем, сопровождающих синдром хронической боли. На когорте пациентов с хронической болью в нижней части спины удалось продемонстрировать валидность предложенного опросника. При этом данные в области диагностики депрессии и инсомнии оказались практически идентичными с общепринятыми шкалами (шкала Бека и шкала ISI), а при оценке астении и

тревоги опросник продемонстрировал свою чувствительность преимущественно у пациентов с выраженными проявлениями психопатий в сравнении со шкалами ШОС и Тейлора. Полученные данные делают предложенный опросник эффективным инструментом в руках врача – «непсихолога», давая ему возможность за короткое время оценить психологический статус, выявить проблемы и, при необходимости, назначить дополнительную терапию (например, антидепрессантами), либо направить пациента к психологу в рамках мультидисциплинарного подхода.

Данные психотерапевтической работы свидетельствуют о снижении депрессии всех уровней и увеличении количества пациентов, не имеющих депрессивную симптоматику на 10% от общего числа пациентов. Показатели работы указывают на положительную динамику в психологическом состоянии пациентов, практически у всех отмечается снижение уровня тревожности. Количество пациентов, не имеющих симптоматику, так же увеличилось на 7,5% от общего числа пациентов. Мы можем отметить улучшение симптоматики у пациентов с разными уровнями нарушения сна. В целом отсутствие симптомов инсомнии выросло у 7,5% опрошенных. Согласно полученным данным, мы можем видеть динамику в улучшении психологического состояния пациентов, снижение общего уровня астении.

Анализ полученных с помощью «Опросника психологического здоровья» результатов проведения психотерапии у пациентов с ХБС показал эффективность предложенной методики практически у всех пациентов с хронической болью в спине: у больных снижалась выраженность психопатологических состояний, улучшалось самочувствие, отношение к лечению и качество жизни в целом.

«Опросник психологического здоровья» по своей эффективности сопоставим с «Личностной шкалой проявлений тревоги Тейлора» в распознавании пациентов с тревогой (чувствительность 71,4%, специфичность 65,1%), шкалой депрессии Бека в определении пациентов с депрессией. (чувствительность 73%, специфичность 71%), шкалой астенического состояния» Малковой (чувствительность 71,4%, специфичность 70,6%) и индекса

выраженности бессонницы (чувствительность 81%, специфичность 89%). Полученные результаты позволили валидизировать «Опросник психологического здоровья» и получить Свидетельство госрегистрации программ для ЭВМ (№2022662409). «Опросник психологического здоровья» легко применим в работе, не требует специального обучения, позволяет за короткое время выявлять значимые психологические проблемы у пациентов с хронической болью в спине и может использоваться в работе врачей противоболевой службы, а также врачей первичного звена здравоохранения.

У пациентов с болями в спине психологическое сопровождение пациентов, включающее когнитивно-поведенческую терапию, технику «mindfulness», телесно-ориентированную психотерапию и арт-терапию, позволило достоверно снизить частоту депрессии с 55% до 35%, нарушения сна с 60% до 45%, астении - с 70% до 40%, тревожности с 55% до 35% от общего числа обследованных пациентов.

ГЛАВА 6

ПОДКОЖНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ПОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

6.1. Оценка безопасности подкожного введения ксенона в эксперименте

Для оценки локальной и общей безопасности ксенона, введенного подкожно, проведены эксперименты на 18 крысах, случайным образом разделенных на три группы: 1-я группа ($n=6$) в эксперименте участие принимала в качестве контрольной, этим животным ничего не водилось; 2-й группе ($n=6$) животных через день в течение 2-х недель (14 дней) подкожно вводился воздух (объем 5 мл), а третьей группе ($n=6$) в таком же режиме - ксенон (объем 5 мл).

В эксперименте было определено, что ксенон и воздух при подкожном введении всасываются с одинаковой скоростью. Введенный газ за 48 часов (интервал между инъекциями) всасывался неполностью. Так, у некоторых животных в середине эксперимента размер волдыря достигал диаметра 5-7 см (рисунок 28). Увеличение диаметра волдыря обуславливало повышение площади всасывания газа, что, предположительно, приводило к увеличению скорости абсорбции. Динамика исчезновения волдыря отображена на рисунке 29.

При подкожном введении ксенона и воздуха в дорзальную область местных воспалительных изменений не было выявлено ни у одного из лабораторных животных. Покраснений и отека в месте инъекции не было обнаружено, а также волосяной покров был сохранен.

| | | |
|---|--|---|
|  |  |  |
| <p>А. Волдырь размером менее 2,5 см в диаметре (1 балл)</p> | <p>Б. Волдырь размером от 2,5–5 см в диаметре (2 балла)</p> | <p>В. Волдырь размером более 5 см в диаметре (3 балла)</p> |

Рисунок 28 – Крысы после подкожного введения ксенона с волдырями разного размера.

Наблюдение поведенческих реакций животных из опытной и контрольной групп не выявило в течение недели различий при оценке интенсивности и характера их двигательной активности, тонуса скелетной мускулатуры, потребления воды и пищи. Крысы вели себя неажиатированно, слабо реагировали на звуковые раздражители и тактильное воздействие в места инъекций воздуха или ксенона. Крысы в обеих группах в полном объеме сохранили двигательную активность, нормальную способность к аутогрумингу и пищевые модели, свободно перемещались в пределах клетки. Также не было выявлено изменений со стороны слизистых глаз и шерстяного покрова.

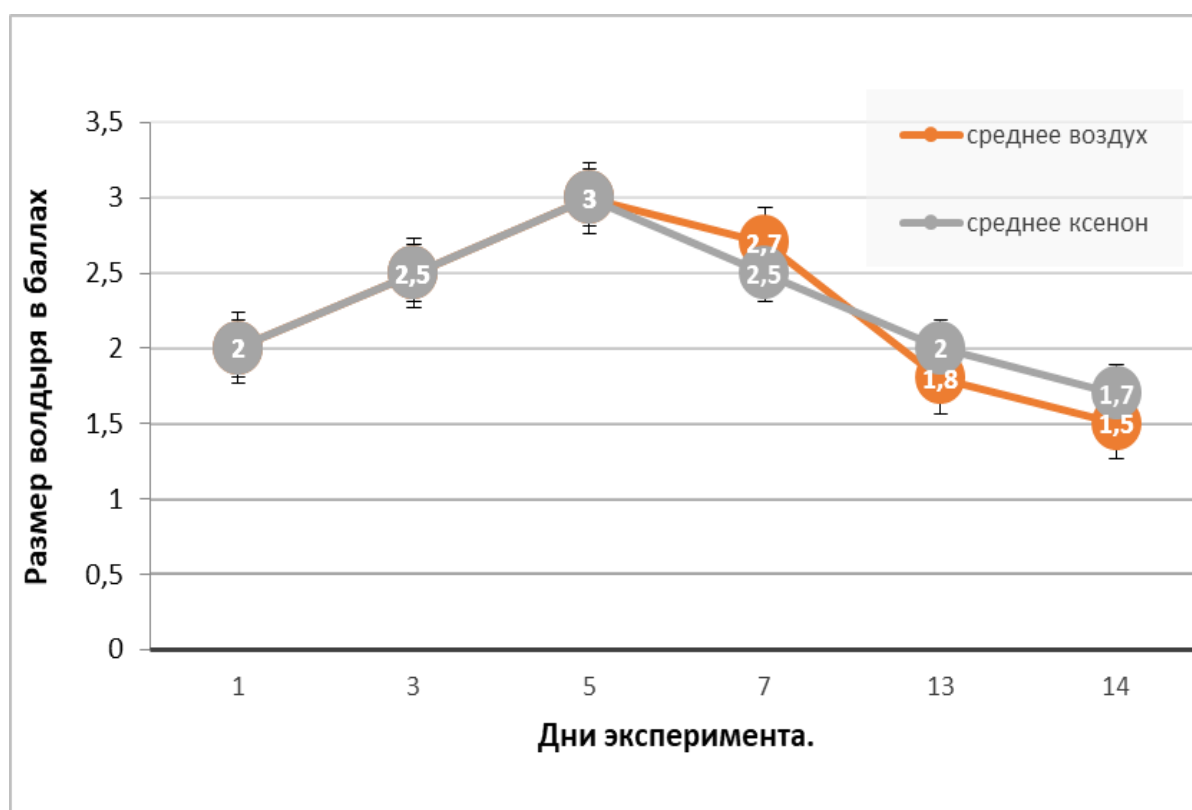


Рисунок 29 – Динамика рассасывания волдыря у крыс 2-й и 3-й групп.

В ходе эксперимента выживаемость животных составила 100% в обеих группах.

Показатели динамики массы тела в контрольных и в опытной группах оказались идентичны, что подтверждает безопасность применения ксенона (таблица 30).

Таблица 32 - Изменение массы тела крыс исходно и при введении воздуха и ксенона

| Период наблюдения | Масса животных, г. $M \pm \sigma$) | | | p |
|----------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|-------------|
| | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | |
| 1-е сут. | $282,0 \pm 2,74$ | $281,2 \pm 3,5$ | $278,5 \pm 3,08$ | $\geq 0,05$ |
| 3-е сут. | $285,7 \pm 3,32$ | $289,1 \pm 2,34$ | $283,3 \pm 2,7$ | $\geq 0,05$ |
| 7-е сут. | $304,5 \pm 2,22$ | $303,1 \pm 2,75$ | $297,6 \pm 1,94$ | $\geq 0,05$ |
| 9-е сут. | $308,3 \pm 2,03$ | $305,6 \pm 3,42$ | $305,0 \pm 2,65$ | $\geq 0,05$ |
| 14-е сут. | $310 \pm 3,46$ | $308,8 \pm 3,55$ | $309,2 \pm 3,2$ | $\geq 0,05$ |

Лабораторные показатели анализа сыворотки крови крыс на момент вывода животных из эксперимента были в пределах физиологической нормы. Достоверных отличий между контрольной и экспериментальной группой обнаружено не было (Таблица 33).

Между группами с введением воздуха и ксенона были обнаружены статистически значимые различия только по показателю лейкоциты ($p=0,043$), что, вероятно, объясняется малой выборкой количества животных. Между группой с введением воздуха и контрольной группой не обнаружены статистически значимые различия по показателям анализов крови. Между группами с введением ксенона и контрольной группой были обнаружены статистически значимые различия только по показателю «мочевина» ($p=0,001$), что, вероятно, объясняется малой выборкой количества животных.

Достоверных различий не было при анализе показателей содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов в общем анализе крови. Незначительные различия в показателях лейкоцитов крыс в группах с подкожным введением воздуха и ксенона, вероятно, были обусловлены малой выборкой пробандов.

Также не было достоверных различий в содержании общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина в биохимическом анализе.

Для оценки качества кластеризации были извлечены внутренние координаты упругой карты и применен метод k-средних (таблица 34, таблица 35).

Таблица 33 – Показатели клинических и биохимических анализов крови животных

| Показатель | Группа | Среднее значение, М | Стандартное отклонение, σ |
|---------------------------------------|----------|---------------------|----------------------------------|
| Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ | Воздух | 7,2 | 0,4 |
| | Контроль | 7,2 | 0,7 |
| | Ксенон | 7,3 | 0,6 |
| Гемоглобин, г/л | Воздух | 118,0 | 3,1 |
| | Контроль | 120,3 | 2,1 |
| | Ксенон | 116,7 | 3,9 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | Воздух | 7,4 | 0,3 |
| | Контроль | 7,5 | 0,5 |
| | Ксенон | 9,5 | 1,7 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | Воздух | 555,2 | 78,8 |
| | Контроль | 510,0 | 59,3 |
| | Ксенон | 543,8 | 49,4 |
| Общий белок, г/л | Воздух | 64,0 | 3,7 |
| | Контроль | 66,7 | 4,9 |
| | Ксенон | 66,8 | 3,9 |
| Глюкоза, ммоль/л | Воздух | 4,5 | 0,3 |
| | Контроль | 4,8 | 0,2 |
| | Ксенон | 4,7 | 0,2 |
| Мочевина, ммоль/л | Воздух | 6,3 | 0,8 |
| | Контроль | 5,1 | 0,6 |
| | Ксенон | 6,9 | 0,3 |
| Креатинин, мкмоль/л | Воздух | 42,5 | 3,3 |
| | Контроль | 41,7 | 5,1 |
| | Ксенон | 46,7 | 4,0 |
| Билирубин мкмоль/л | Воздух | 1,0 | 0,4 |
| | Контроль | 0,8 | 0,1 |
| | Ксенон | 0,8 | 0,1 |

Таблица 34 – Результаты кластеризации методом k-средних при заданном значении числа кластеров равном 3

| Номер кластера | Воздух | Ксенон | Контроль |
|----------------|--------|--------|----------|
| 1 | 50% | 16,7% | 0% |
| 2 | 0% | 66,7% | 0% |
| 3 | 50% | 16,7% | 100% |

При заданном числе кластеров 3 в первый кластер попали 50% представителей группы с введением воздуха и 16,7% с введением ксенона. Во второй кластер попали 66,7% представителей группы с введением ксенона. В третий кластер попали 50% обследуемых из группы с введением воздуха, 16,7% с введением ксенона и 100% контрольной группы.

При заданном числе кластеров 2 в первый кластер попали 66,7% обследованных из группы с введением воздуха, 16,7% с введением ксенона, 100% контрольной группы. Во второй кластер 33,3% группы с введением воздуха, 83,4% с введением ксенона.

На упругой карте (рисунок 30) не наблюдается явного разделения кластеров. Таким образом, в кластерах не наблюдается единообразия представителей исследуемых групп, что говорит о низком качестве кластеризации исследуемых данных.

Равномерное распределение пробандов из разных групп в кластерах доказывает отсутствие значимой разницы в показателях животных из контрольной группы и групп с введением воздуха и ксенона.

Таблица 35 – Результаты кластеризации методом k-средних при заданном значении числа кластеров равном 2

| Номер кластера | Воздух | Ксенон | Контроль |
|----------------|--------|--------|----------|
| 1 | 66,7% | 16,7% | 100% |
| 2 | 33,3% | 83,4% | 0 |

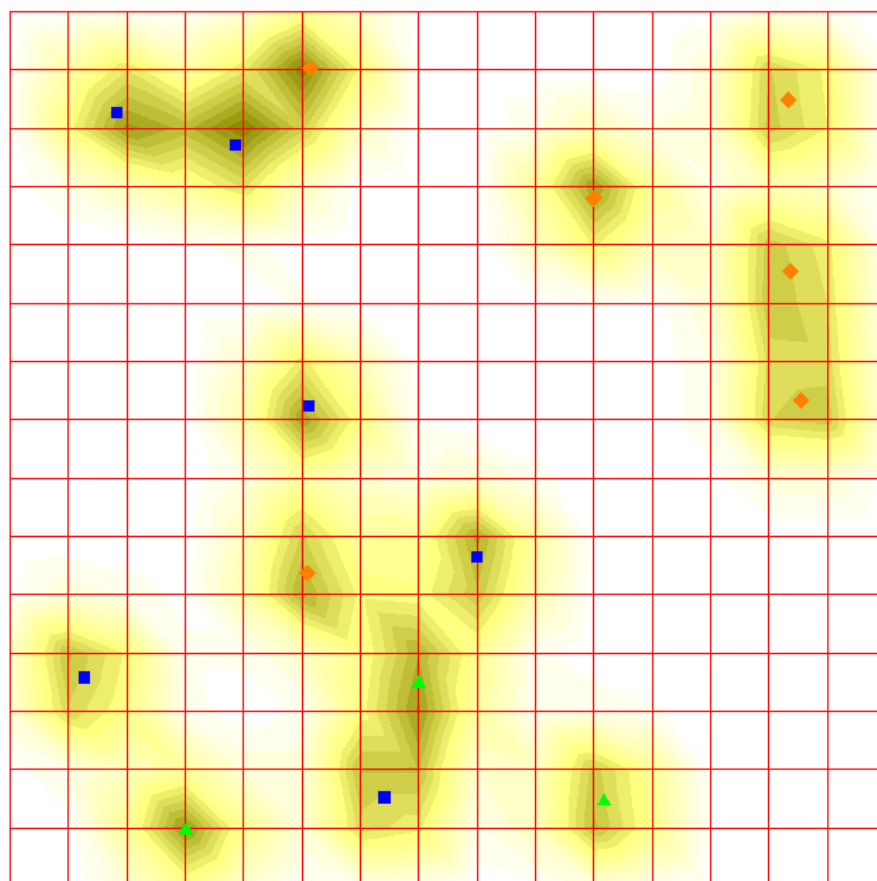


Рисунок 30 – Упругая карта распределения трех групп обследованных (синий цвет – воздух, оранжевый – ксенон, зеленый – контроль)

Вышеописанное свидетельствует о том, что показатели животных хорошо не распадаются на кластеры, что говорит об однообразии данных вне зависимости от принадлежности к какой-то исследуемой группе (контроль, воздух, ксенон)

Мономорфные показатели массы тела, лабораторных данных доказывают отсутствие негативного влияния подкожных инъекций воздуха и ксенона на здоровье лабораторных животных.

При вскрытии выведенных из эксперимента животных было проведено макроскопическое исследование внутренних органов грудной и брюшной полостей. В обеих группах органы имели нормальную окраску, консистенцию и анатомо-топографические параметры.

При микроскопии кожи животных из группы «ксенон»: многослойный плоский ороговевающий эпителий нормального гистологического строения с участками углублений в рыхлую соединительную ткань, со скудной кератинизацией (точки введения иглы с исследуемым веществом) (рисунок 31 б). В области подкожной клетчатки в некоторых препаратах видны пустотные участки (вероятно, подкожная эмфизема) (рисунок 31 а). Далее слои до скелетных мышц не повреждены и имеют нормальное гистологическое строение. Отмечается расширение протоковых сальных желез с пролиферацией их эпителия. Аналогичная картина отмечается в препаратах кожи крыс из группы «воздух».

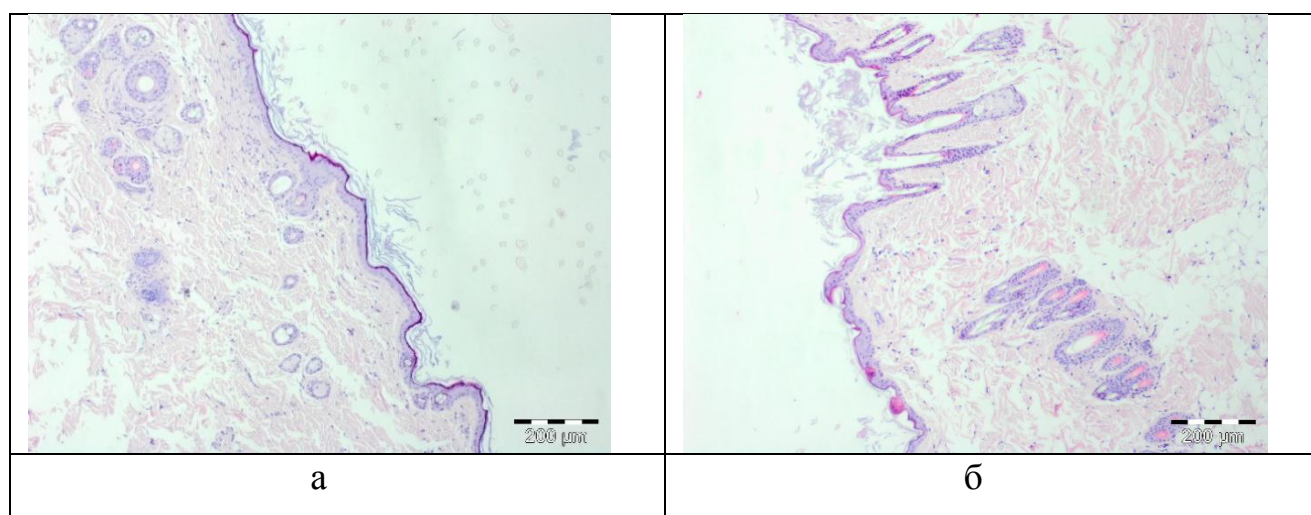


Рисунок 31 - Гистологическое строение кожи крысы в месте подкожного введения ксенона (а) и воздуха (б). Окраска гематоксилин-эозин.

В мышце сердца крыс из группы «ксенон» обнаружено умеренное количество эпикардального жира, неравномерный отёк интерстиция с инфильтрацией единичными эритроцитами. Незначительный склероз сосудов микроциркуляторного русла.

Полнокровие сосудов со стазом эритроцитов. В одном из срезов определялся целостный сосуд, по периферии которого выявлены скопления эритроцитов (эритродиапедез), распространяющихся по интерстицию (рисунок 32 а). Подобные же изменения наблюдались в препаратах сердца крыс группы «воздух» (рисунок 32 б), что соответствует варианту нормы.

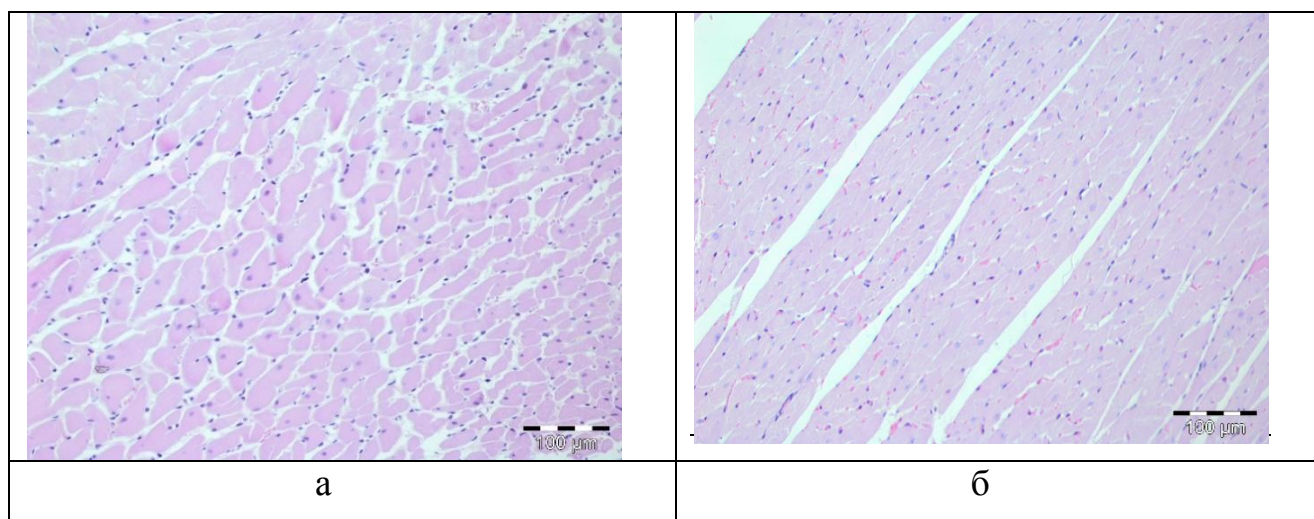


Рисунок 32 - Гистологическое строение сердца крысы после подкожного введения ксенона (а) и воздуха (б). Окраска гематоксилин-эозин.

Легочная ткань животных из групп «воздух» и «ксенон» имеет нормальное гистологическое строение. В препаратах определяются все структуры легочной ткани: поперечные срезы бронхов разного калибра, структуры ацинусов, кровеносные сосуды. Отмечается некоторое полнокровие сосудов. Картина гистологического строения легких из обеих групп животных соответствует вариантам нормы без видимой разницы между ними. (Рисунки 33 а, б).

В печени крыс группы «ксенон» дольково-балочное строение сохранено. Выявлено: незначительное полнокровие централобулярных отделов, неравномерный отёк перисинусоидального пространства, незначительные дистрофические изменения централобулярных гепатоцитов. Для единичных

гепатоцитов характерно состояние мелкокапельной жировой дистрофии. Отдельные центральные вены расширенные, полнокровные. Наблюдается полнокровие портальных вен и скудная лимфогистоцитарная инфильтрация в портальных трактах.

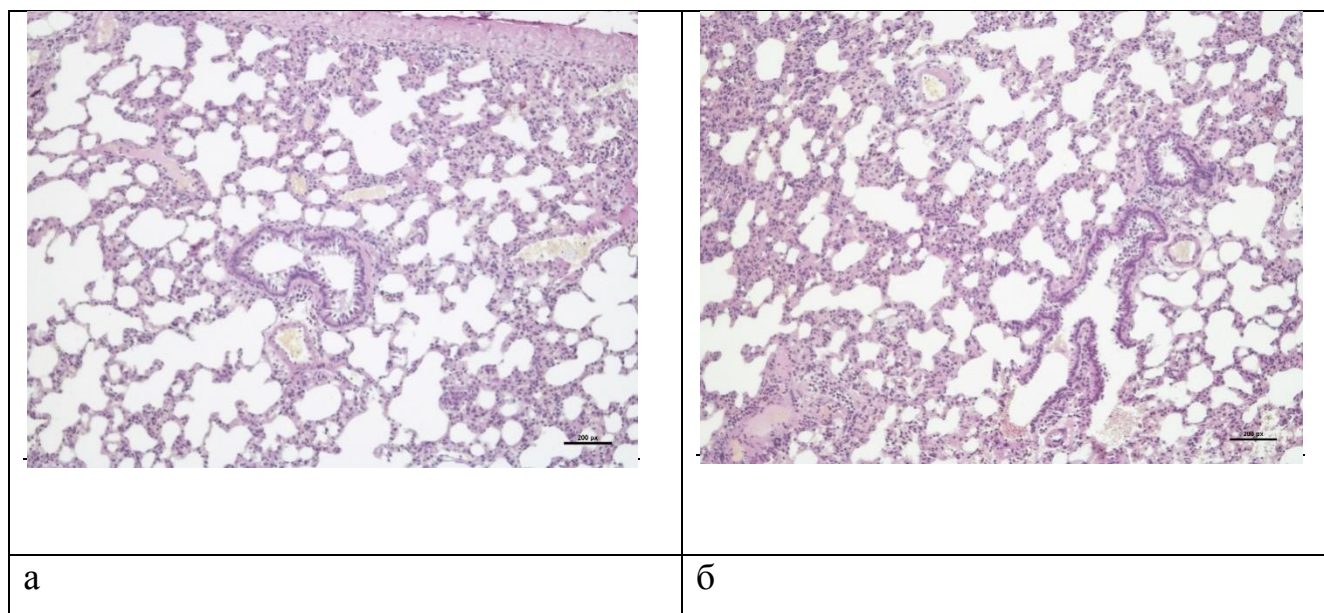


Рисунок 33 - Гистологическое строение легкого крысы после подкожного введения ксенона (а) и воздуха (б). Окраска гематоксилин-эозин.

Подобные изменения отмечены в препаратах печени крыс из группы «воздух». В целом препараты соответствуют печени нормального гистологического строения. (Рисунок 34 а, б).

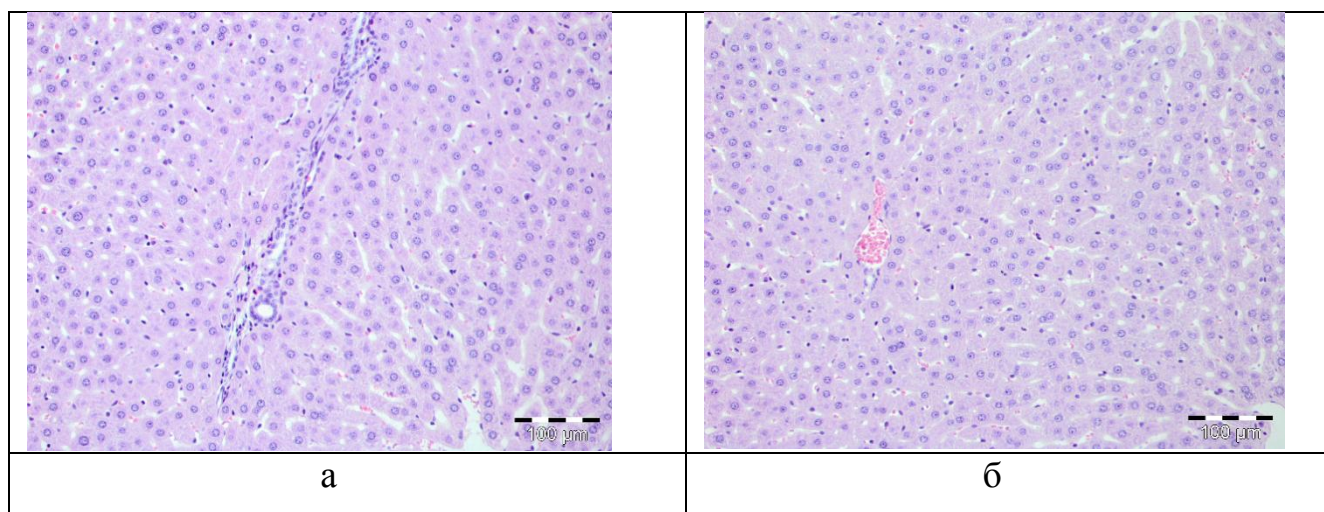


Рисунок 34 - а) Гистологическое строение печени крысы из группы подкожного введения ксенона; б) группы введения воздуха. Окраска гематоксилин-эозин.

Препарат селезенки крысы из группы «ксенон». Капсула селезенки нормального гистологического строения, без особенностей. Неравномерное полнокровие красной пульпы. В белой пульпе лимфоидные фолликулы нормального гистологического строения: определяется периартериальная, реактивная, мантийная и маргинальная зоны. Единичные лимфоидные фолликулы частично редуцированы, выявлены очаги со скудными скоплениями гемосидерина и гемосидерофагов. Отмечается незначительный склероз трабекул. Препарат крысы группы «воздух» имеет схожую гистологическую картину. Оба препарата относятся к варианту нормального строения селезенки (Рисунок 35).

В препарате поджелудочной железы крысы на рисунке «36 а» после введения ксенона: ацинусы нормального гистологического строения, без особенностей - треугольной формы, ядро имеет центральное расположение. Вставочные, внутри- и междольковые протоки нормального гистологического строения, без особенностей, в просветах единичных из них определяются гомогенные эозинофильные массы. Островки Лангерганса нормального гистологического строения, без особенностей.

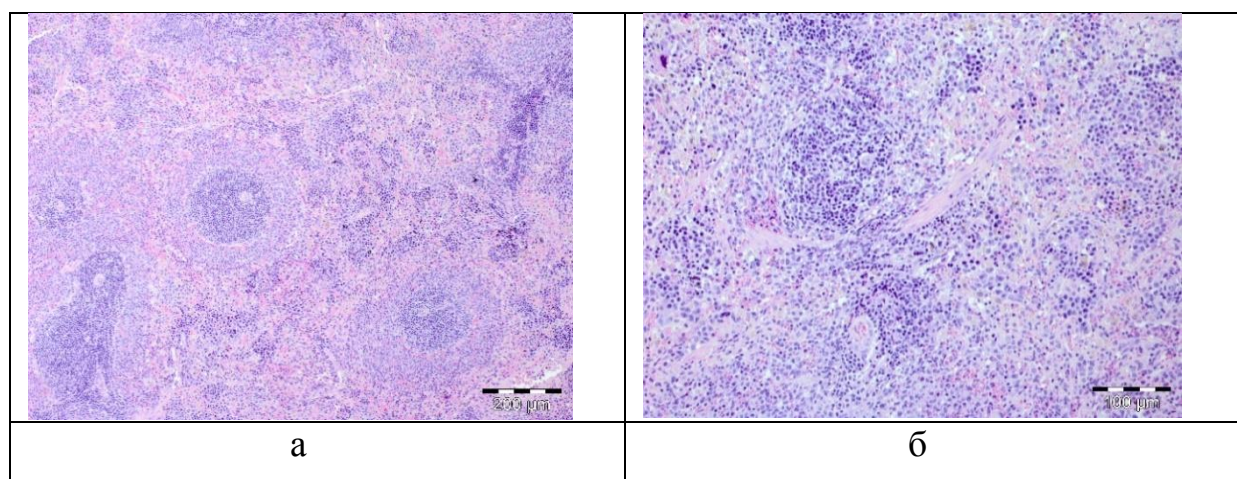


Рисунок 35 - а) Гистологическое строение селезенки крысы после подкожного введения ксенона; б) после введения воздуха. Окраска гематоксилин-эозин.

Очаговый липоматоз. Незначительный склероз сосудов. Полнокровие сосудов со стазом эритроцитов. При сравнении с препаратами крыс после введения воздуха (рисунок 36 б) различий не наблюдается.

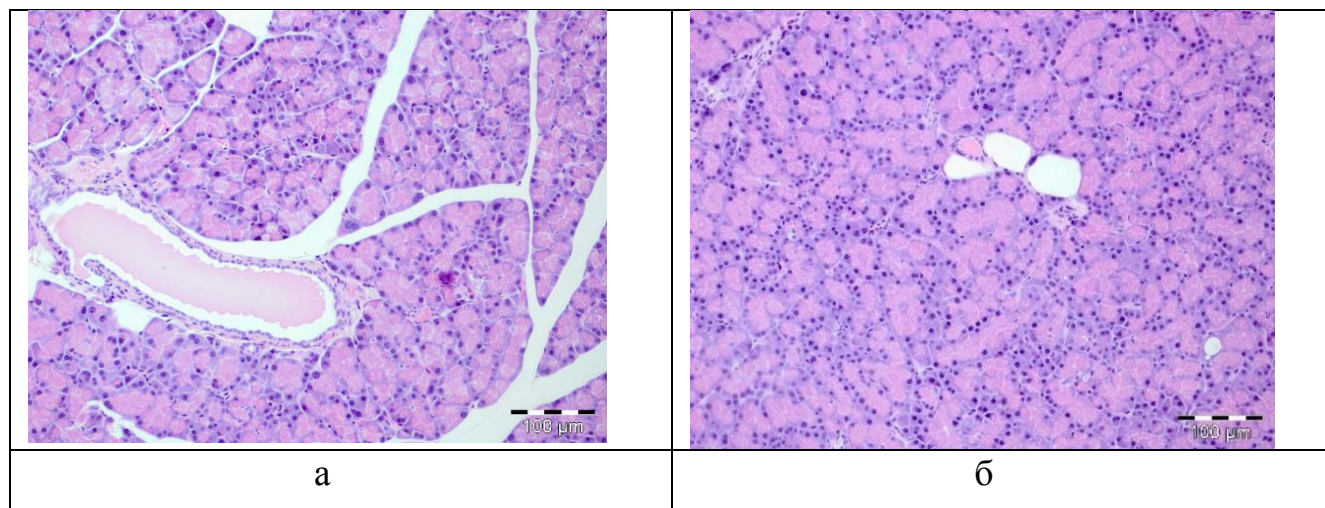


Рисунок 36 – Гистологическое строение поджелудочной железы крысы после подкожного введения ксенона а) после введения воздуха; б) Окраска гематоксилин-эозин.

В почках крыс после введения ксенона отмечался незначительный отёк и полнокровие стромы, преимущественно мозгового слоя. Интракортикальные и юкстамедуллярные клубочки имеют разную форму и размеры. Среди большинства из них в мезангиальных клетках имеются единичные эритроциты, отмечаются единичные гипертрофированные и атрофированные клубочки. Эпителий проксимальных канальцев с умеренно выраженными дистрофическими изменениями, в просветах слущенный эпителий, единичные канальцы расширены, в их просветах определяются коллоидные цилиндры. Эпителий дистальных извитых канальцев с незначительными дистрофическими изменениями. Петли Генле и собирательные трубочки в составе пирамид нормального гистологического строения, без особенностей. Аналогичные изменения наблюдались также в препаратах крыс после введения воздуха (рисунок 37).

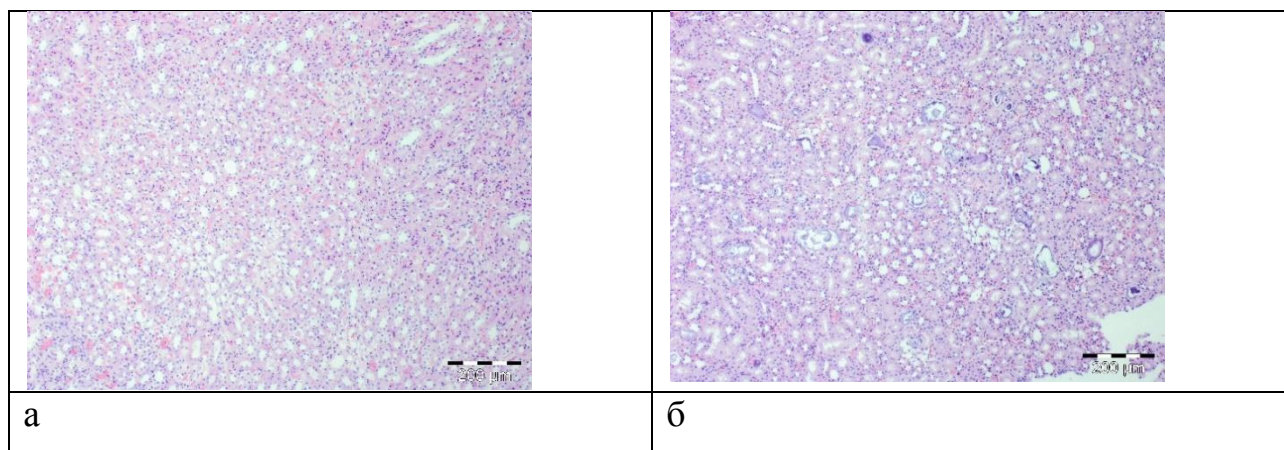


Рисунок 37 - Гистологическое строение почки крысы после подкожного введения ксенона - а) с подкожным введением воздуха; б) Окраска гематоксилин-эозин.

Результаты этого фрагмента исследования показали, что ксенон, введенный подкожно семикратно в дозе 5мл с интервалом в 48 часов, не вызывал изменений в макроскопическом и гистологическом строении кожи, подкожной клетчатки и внутренних органах.

Гистологическое исследование внутренних органов экспериментальных животных из групп с подкожным введением воздуха и ксенона показало схожую картину практически нормальных составляющих их тканей. Было отмечено наличие пустот в подкожной клетчатке в месте введения газа, участки со скудно кератинизацией (глубиной до рыхлой соединительной ткани) в точках введения иглы. В остальном гистологические препараты кожи, сердец, селезенки, почек, поджелудочных желез и печени по строению соответствуют вариантам нормы. Все это свидетельствует об отсутствии токсического действия подкожного применения ксенона на структуру внутренних органов.

Лабораторные показатели животных из экспериментальной группы не отличались ни от животных, которым подкожно вводился воздух, ни от интактных особей контрольной группы. Крысы всех трех групп с одинаковой скоростью набирали вес.

В истории анестезиологии известно, что медицинские газы использовались не только для ингаляционного наркоза, но парентерально. Так, в работе И.П.Назарова (1979) показана анальгетическая эффективность циклопропана, вводимого подкожного собакам. Также как и в нашем эксперименте, в исследовании не было отмечено ни локальных, ни системных реакций. [5] Не было установлено изменений в клинических и биохимических показателях крови животных, что позволило применять циклопропан в качестве обезболивающего препарата в клинической практике, в том числе и в педиатрической [30, 40]. Циклопропан в виде подкожных инъекций рассматривался как перспективный анальгетик, но ввиду взрывоопасности был снят с производства [6].

Подкожное введение закиси азота широко использовалось в конце прошлого века в России. Подкожные инъекции закиси азота были настолько безопасными, что использовались даже при обезболивании физиологических родов. [59]. В материале сообщалось об анальгетическом эффекте препарата введенного в дозе 25мл/кг однократно в процессе родовой деятельности в 300 случаях. Обезболивающее действие закиси азота было хорошо изучено и применялось не только для лечения острой послеоперационной боли, но и в терапии хронических болевых синдромов. [2, 27].

Вышеприведенные данные послужили основанием предположить наличие анальгетического эффекта у медицинского газа ксенона, что и послужило основанием для перехода к следующему этапу исследования: оценке анальгетического эффекта ксенона при его подкожном введении.

В нашем эксперименте опытная группа с введением ксенона имела лабораторные показатели, идентичные с контрольными, которые не отличались от нормальных. Места введения ксенона не имели признаков воспаления ни в одном из случаев, что было также доказано гистологическими исследованиями. Гистологические исследования срезов внутренних органов не выявили различий в морфологии сердца, легких, печени, селезенки, поджелудочной железы, почек и кожи между животными из групп с подкожным введением ксенона и воздуха.

Животные из исследуемых и контрольной групп с одинаковой скоростью прибавляли в массе тела.

Таким образом, поведенческие, антропометрическое, биохимическое и гистологические данные исследования дают все основания полагать, что подкожное введение ксенона не сопровождается токсическими реакциями и является безопасным.

6.2. Эффективность подкожного применения ксенона в лечении нейропатической боли в эксперименте на лабораторных животных

Для оценки противоболевой эффективности ксенона, введенного подкожно, проведены эксперименты на 12 крысах, случайным образом разделенных на две группы. Всем экспериментальным крысам проведена операция по перевязке и пересечению бедренного нерва для воспроизведения модели хронической нейропатической боли. С использованием филаментов фон Фрея было подтверждено успешное развитие модели нейропатической боли у каждой прооперированной крысы.

Между группами: контроль «воздух» и ксенон наблюдалась отчетливая разница. Крысы из экспериментальной группы до конца наблюдения имели более опрятный вид, ухоженную, гладкую шерсть, во время наблюдения за животными они «умывались» (рисунок 38 а) и были активны в пределах клетки, что подтверждало состояние подстилки – равномерно распределенные по клетке опилки (рисунок 39 а).

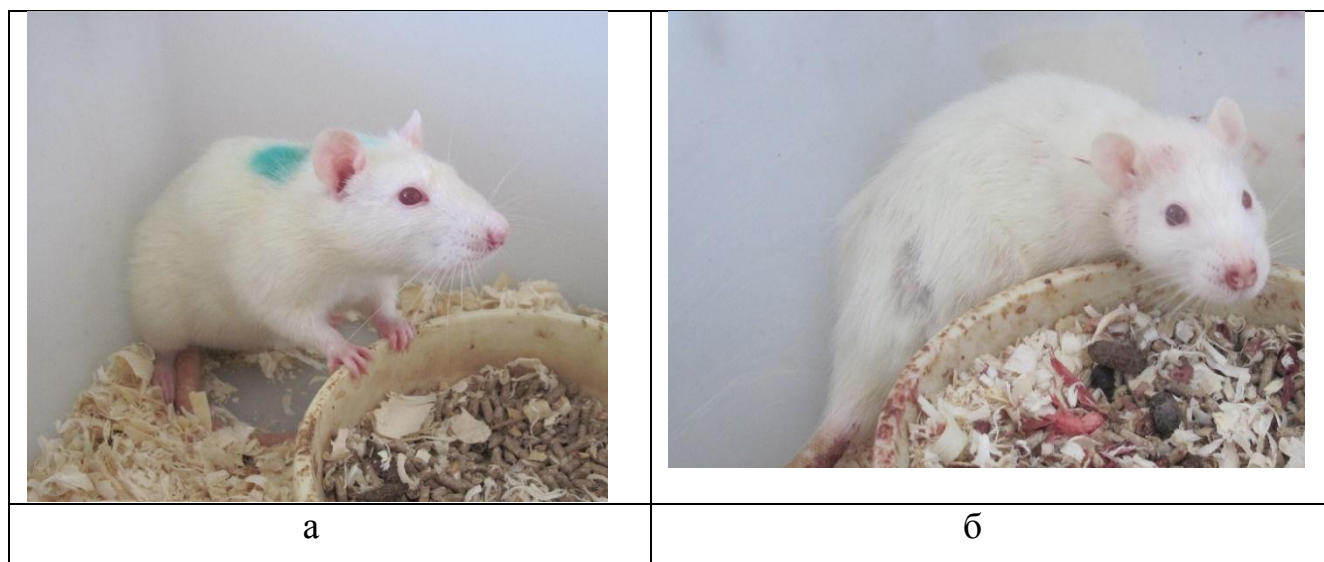


Рисунок 38- крыса из группы «ксенон» с признаками хорошего аутогруминга - а); крыса из контрольной группы с неудовлетворительным состоянием шерсти: всклокоченная, без признаков аутогруминга - б). Описание в тексте.

На данных иллюстрациях внешний вид животного и состояние подстилки клетки оценены по 2 балла (высшие оценки состояния). В группе с подкожным введением воздуха крысы имели нездоровый вид из-за выраженного болевого синдрома, они не ухаживали за собой, шерсть была неряшливая, всклокоченная, крысы много времени проводили в «нахохлившемся» состоянии (рисунок 38 б). Клетка имела явные следы лёжки – длительного нахождения животного в одной позе, из-за чего опилки подстилки были распределены неравномерно (рисунок 39 б). На данных иллюстрациях был выставлен 0 баллов за внешний вид животного и 1 балл за состояние подстилки.

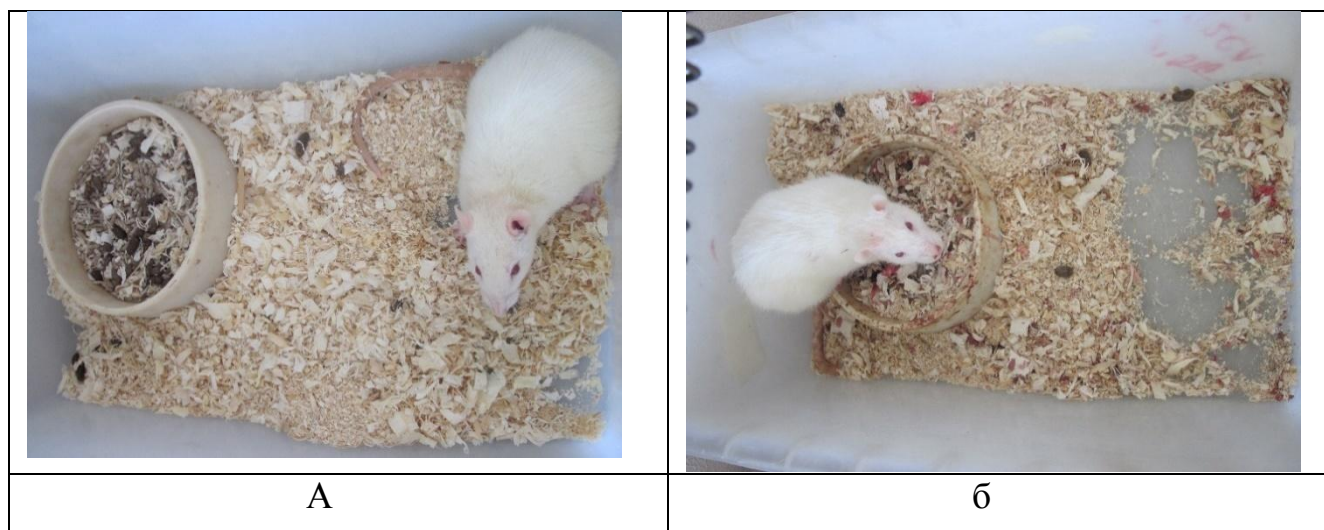


Рисунок 39 - Внешний вид клетки с равномерно распределенным подстилом, активная крыса с ухоженной шерстью - а); подстил с явным местом лежки, малоподвижная взъерошенная крыса - б).

В группе «ксенон» не было отмечено случаев самоампутации пальцев, в то время как в группе контроля «воздух» половина крыс (3 из 6) отгрызли или повредили пальцы и ногти на оперированной конечности (Рисунок 40).



Рисунок 40. Вид задних лап крыс во время эксперимента. а) нормальная конечность, б) конечность с самоудаленными когтями, в) конечность с самоампутированными пальцами

Данные бальной оценки животных в процессе эксперимента, полученные в трех группах суммированы в таблице 36.

Таблица 36. Результаты оценки болевого синдром у экспериментальных животных

| | Внешний вид | | Подстил | | Повреждение пальцев | | Сумма баллов | |
|-----------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|-----------|--------------|-----------|
| № клетки | 3 день | 5 день | 3 день | 5 день | 3 день | 5 день | 3 день | 5 день |
| Ксенон (опытная группа) | | | | | | | | |
| 1 Хе | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 7 | 7 |
| 2 Хе | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 7 | 7 |
| 3 Хе | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 6 | 7 |
| 4 Хе | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 6 | 6 |
| 5 Хе | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | 6 | 5 |
| 6 Хе | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 7 | 7 |
| Воздух (контрольная группа) | | | | | | | | |
| 1 воздух | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 2 воздух | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 3 воздух | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 5 | 5 |
| 4 воздух | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 3 | 5 | 4 |
| 5 воздух | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 |
| 6 воздух | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 5 | 5 |

«Хе» – клетки с животными экспериментальной группы, получившими ксенон после воспроизведения модели хронической нейропатической боли, «воздух» – животные, получившие воздух (контрольная группа).

Кроме внешнего вида и поведения крыс, была проведена оценка динамики массы тела животных в качестве одного из косвенных признаков общего состояния здоровья. Результаты взвешивания животных были проверены на нормальность распределения (таблицы 37, 38).

Таблица 37 – Результаты проверки на нормальность распределения данных о массе тела крыс при введении воздуха

| Показатель | Уровень значимости, p | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|--------------|-------------------------|--|
| Масса 1 день | 0,642 | Подчиняются |
| Масса 2 день | 0,587 | Подчиняются |
| Масса 3 день | 0,406 | Подчиняются |
| Масса 4 день | 0,570 | Подчиняются |
| Масса 5 день | 0,297 | Подчиняются |

Таблица 38 – Результаты проверки на нормальность распределения данных о массе тела крыс при введении ксенона

| Показатель | Уровень значимости, p | Подчиняются ли данные закону нормального распределения |
|-------------------|-------------------------|--|
| Масса тела 1 день | 0,022 | Не подчиняются |
| Масса тела 2 день | 0,212 | Подчиняются |
| Масса тела 3 день | 0,001 | Не подчиняются |
| Масса тела 4 день | 0,004 | Не подчиняются |
| Масса тела 5 день | 0,035 | Не подчиняются |

Закону нормального распределения подчиняются все данные о массе животных при введении воздуха, и лишь один показатель в группе ксенон (2 день). Балльная оценка состояния крыс – ранговые данные. Для удобства сравнения все они анализируются при помощи медианы и 1-го и 3-го квартилей (таблицы 39, 40).

Таблица 39 – Описание оцениваемых параметров группы с введением воздуха

| Параметр | День оценки | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|--------------------|----------------|---------|---------------|---------------|
| Масса тела крыс | 1 день | 255 | 222.5 | 295 |
| | 2 день | 255 | 222.5 | 310 |
| | 3 день | 250 | 240 | 305 |
| | 4 день | 260 | 232.5 | 310 |
| | 5 день | 230 | 210 | 257.5 |
| Внешний вид | 3 день | 1 | 1 | 1 |
| | 5 день | 1 | 0.25 | 1 |
| Подстилка | 3 день | 1 | 1 | 1 |
| | 5 день | 0.5 | 0 | 1 |
| Пальцы | 3 день | 2 | 1 | 3 |
| | 5 день | 2 | 1 | 3 |

Масса тела крыс с 1 по 5 день является связанными выборками. Была обнаружена статистически значимая разность в группе с введением воздуха между массой в 1 и в 5 дни (уровень значимости $p=0,042$). Статистически значимая разность в группе с введением ксенона была обнаружена между массой животных в 3 и 4 дни, а также между массой животных в 3 и 5 дни (уровни значимости $p=0,025$ и $0,039$ соответственно).

В экспериментальной группе с введением ксенона к пятому дню эксперимента масса тела крыс возросла в среднем на 15 граммов, в контрольной группе особи потеряли в среднем 25 граммов массы тела. Животные в группе с введением ксенона за время участия в эксперименте набирали вес, что объясняется лучшим состоянием и, как следствие, аппетитом. (Рисунок 41),

Таблица 40 – Описание оцениваемых параметров группы с введением ксенона

| Параметр | День оценки | Медиана | 1 квартиль | 3 квартиль |
|--------------------|----------------|---------|---------------|---------------|
| Масса тела крыс | 1 день | 290 | 250 | 300 |
| | 2 день | 280 | 280 | 295 |
| | 3 день | 280 | 265 | 280 |
| | 4 день | 290 | 280 | 300 |
| | 5 день | 295 | 282.5 | 300 |
| Внешний вид | 3 день | 2 | 1.25 | 2 |
| | 5 день | 2 | 2 | 2 |
| Подстилка | 3 день | 2 | 2 | 2 |
| | 5 день | 2 | 1.25 | 2 |
| Пальцы | 3 день | 3 | 3 | 3 |
| | 5 день | 3 | 3 | 3 |

Были обнаружены статистически значимые различия между группой с введением воздуха и группой с введением ксенона по показателям «внешний вид» 5 день ($p=0,009$), по показателям «подстилка» 3 и 5 день ($p=0,009$ и $p=0,015$ соответственно). (Таблица 41)

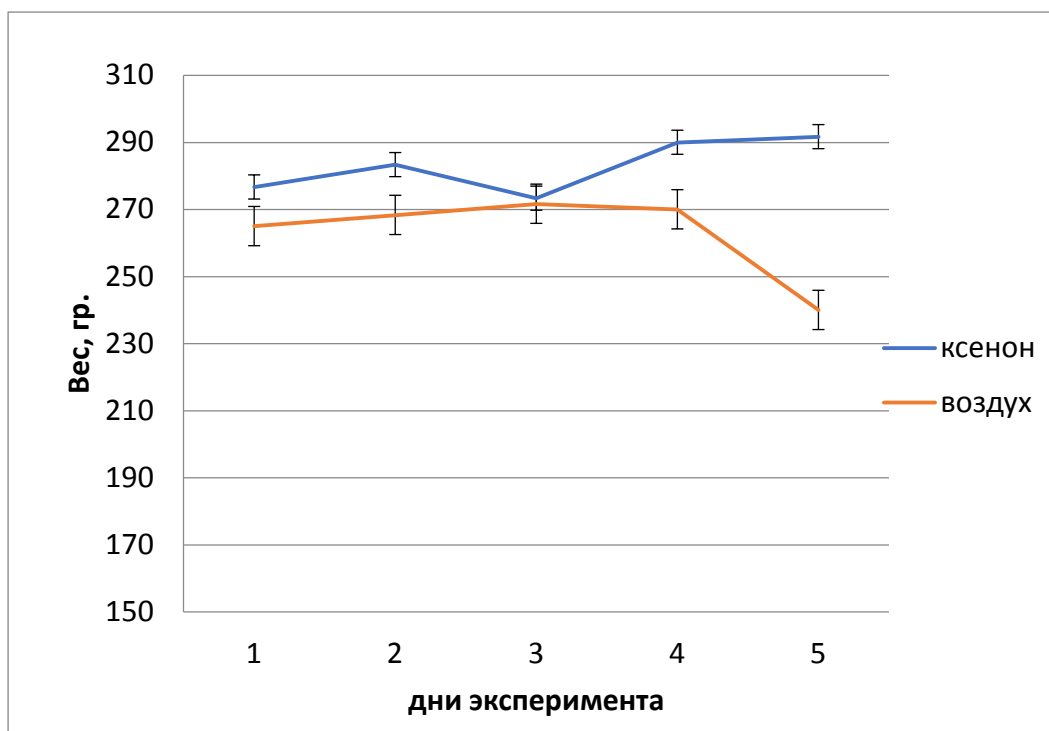


Рисунок 41 - Изменения средней массы тела животных в группах.

Различия между группами с введением ксенона и воздуха по критерию «целостность пальцев» не были статистически значимыми из-за небольшой выборки подопытных крыс. Увеличивать количество животных в эксперименте мы посчитали неэтичным, ограничившись описанием тенденции более благоприятного течения модели хронической нейропатической боли в опытной группе с подкожным введением ксенона.

Для построения упругой карты использовались данные состояния крыс и разница массы в 1 и 5 день (Масса тела 1 день – Масса тела 5 день), всего 7 показателей.

Таблица 41 – Результаты оценки различий групп с введением воздуха и с введением ксенона

| | | Уровень значимости, р | Вывод о наличии / отсутствии различий |
|-----------------------|--------|-----------------------------|--|
| Средняя масса тела | 1 день | 0,485 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| | 2 день | 0,589 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| | 3 день | 0,485 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| | 4 день | 0,485 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| | 5 день | 0,065 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| Внешний вид | 3 день | 0,132 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| | 5 день | 0,009 | Обнаружены статистически значимые различия |
| Подстилка | 3 день | 0,009 | Обнаружены статистически значимые различия |
| | 5 день | 0,015 | Обнаружены статистически значимые различия |
| Пальцы | 3 день | 0,180 | Статистически значимые различия не обнаружены |
| | 5 день | 0,180 | Статистически значимые различия не обнаружены |

На упругой карте (рисунок 42) наблюдается образование четкого кластера, состоящего из представителей группы с введением ксенона. Для оценки качества

кластеризации были извлечены внутренние координаты упругой карты и применен метод k-средних (таблицы 42, 43).

Таблица 42 – Результаты кластеризации методом k-средних при заданном значении числа кластеров равном 2

| | Воздух | Ксенон |
|---|--------|--------|
| 1 | 66,7% | 0 |
| 2 | 33,3% | 100% |

Методом k-средних были выявлены относительно однородные группы наблюдений на основе внутренних координат упругой карты. При заданном числе кластеров 2 в первый кластер попали 66,7% обследованных из группы с введением воздуха. Во второй кластер 33,3% группы с введением воздуха, 100% с введением ксенона.

Таблица 43 – Результаты кластеризации методом k-средних при заданном значении числа кластеров равном 3

| Номер кластера | Воздух | Ксенон |
|----------------|--------|--------|
| 1 | 66,7% | 0 |
| 2 | 0 | 100% |
| 3 | 33,3% | 0 |

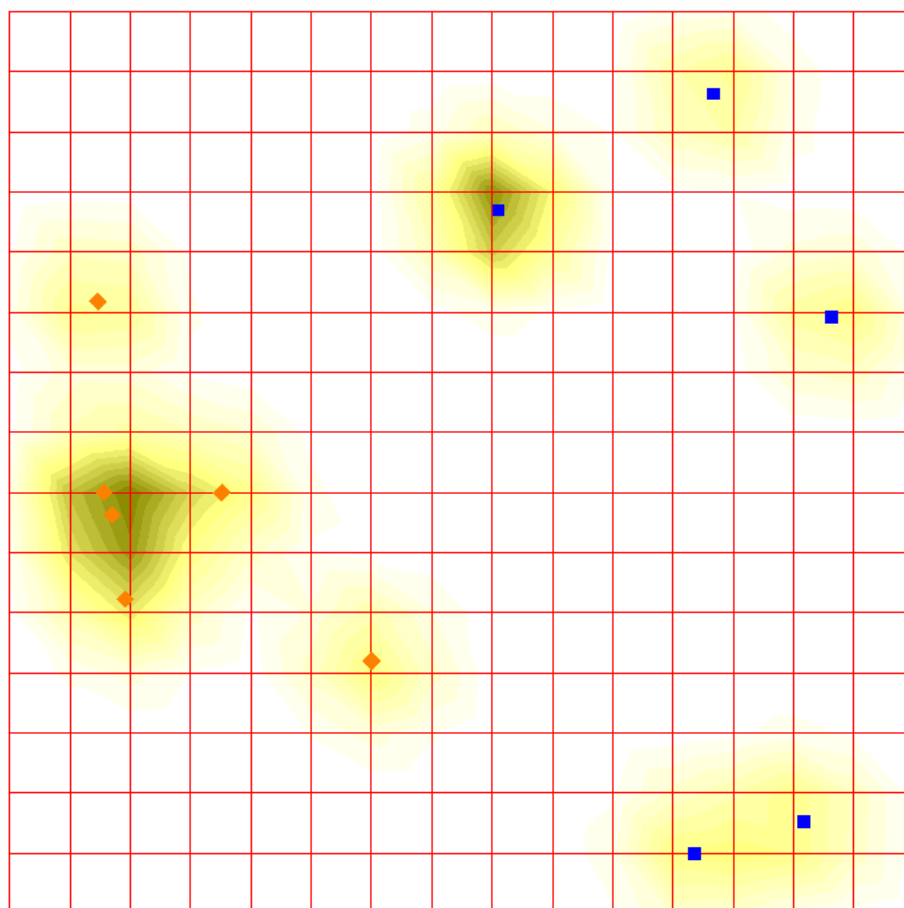


Рисунок 42 – Упругая карта распределения двух групп обследованных (синий цвет – воздух, оранжевый – ксенон)

При заданном числе кластеров 3 в первый кластер попали 66,7% представителей группы с введением воздуха. Во второй кластер попали 100% представителей группы с введением ксенона. В третий кластер попали 33,3% обследуемых из группы с введением воздуха.

Визуализация с помощью упругой карты и результаты метода k-средних показывают, что крысы, которым вводили ксенон, образуют отдельный кластер, что объясняется отсутствием боли на фоне лечения инертным газом, и как следствие, более высокой бальной оценкой всех критериев (целость оперированной конечности, набор массы, лучший внешний вид).

В то же время крысы с введением воздуха разбиваются на 2 различных кластера, крысы из 1 и 5 клеток с введением воздуха образуют отдельный кластер. У этих животных, вероятно, была сильнее выражена боль, они ампутировали себе пальцы, были малоподвижны, плохо ели, у них уменьшилась масса тела за время эксперимента.

Модели нейропатической боли на крысах часто используются для оценки анальгетической эффективности различных препаратов и их комбинаций. Так, например, в работе Anam Asghar с соавторами [116] на модели нейропатической боли у крыс демонстрировалась эффективность геля, содержащего прегабалин в комбинации с экстрактом *Withania Coagulans*. Тесты с тепловой гипералгезией, холодовой аллодинией, механогипералгезия и динамической механоаллодинией позволили доказать, что местное лечение с вышеуказанным гелем значительно уменьшает боль.

В работе 2022 года Sharma Deepankshi из Индии в эксперименте на лабораторных крысах также, как и в нашем эксперименте, использовалась модель нейропатической боли с наложением лигатур на седалищный нерв. Изучая влияние цАМФ на развитие нейропатии, было продемонстрировано, что габапентин снижает выраженность аллодинии у крыс в тестах с отдергиванием лапы в ответ на раздражение филаментами, каплей ацетона (холодовой тест) и в тесте с горячей пластиной. Однако, применение габапентина в дозировке 100 мг/кг лишь снижало выраженность проявлений нейропатической боли.[151]

В работе Peter M. Grace 2016 года в подобном эксперименте на крысах с перевязкой седалищного нерва на модели нейропатической боли изучались отдаленные эффекты назначения морфина. Короткий курс морфина, начинавшийся через 10 дней после формирования модели боли у самцов крыс, парадоксально и заметно удвоил продолжительность хронического повреждения нерва -аллодинии, он наблюдался даже через месяцы после прекращения назначения морфина. [195]

В нашем эксперименте было продемонстрировано достоверное различие между группами животных с моделью нейропатической боли с ежедневным подкожным введением ксенона в дозе 40 мл/кг и воздуха в той же дозе. Обнаружены статистически значимые различия к пятому дню эксперимента в показателях внешнего вида и вида подстила крыс между контрольной и экспериментальной группами. Отмечены тенденции в различии массы тела крыс из разных групп. Крысы в группе «ксенон» к концу эксперимента в среднем добавили 15 грамм, а в группе «воздух» - потеряли 25 грамм. 3 из 6 животных в группе с воздухом самоапутировали пальцы или когти на оперированных конечностях, в то время как в экспериментальной группе подобного поведения не было отмечено. Эти различия не были статистически достоверными из-за малых групп исследования.

В результате эксперимента было доказано, что подкожное введение препарата ксенон в дозе 40мл/кг эффективно уменьшает или полностью купирует нейропатическую боль в эксперименте на крысах.

В эксперименте на самцах белых лабораторных крыс породы Wistar было продемонстрировано отсутствие локальной и системной токсичности ксенона в дозе 40 мл/кг вводимого подкожно с интервалом 48 часов в течение 14 дней. У крыс из экспериментальной группы с введением ксенона были достоверно не различающиеся с контрольной группой и группой с введением воздуха общие и биохимические анализы крови. Животные этих групп с одинаковой скоростью набирали вес. После вывода крыс из эксперимента проведены гистологические исследования кожи в месте введения воздуха и ксенона, сердца, легких, селезенки, печени, почек, поджелудочной железы. Отклонения от нормы не выявлено.

В эксперименте на самцах белых крыс была воспроизведена модель хронической нейропатической боли путем перерезки и наложения компрессирующих лигатур на седалищный нерв.

На крысах с моделью нейропатической боли была продемонстрирована эффективность подкожного применения ксенона в качестве анальгетика.

Животные с ежедневным подкожным введением ксенона не демонстрировали явления аллодинии, в то время как 3 крысы из 6 в контрольной группе самоампутировали себе пальцы или когти на оперированной конечности. Животные из опытной группы имели достоверно более ухоженную шерсть (аутогрумминг), равномерно распределенную по клетке подстилку без признаков лежки крысы, имелась тенденция к лучшему набору массы тела.

Эффективность ксенона наблюдалась в течение всего эксперимента. Однако, требуются дополнительные исследования для выяснения механизма действия подкожного введения ксенона в качестве средства лечения нейропатической боли. Полученные результаты позволили запатентовать изобретение №2726048 «Способ лечения хронической боли», на основании чего мы использовали его в нашей дальнейшей работе.

ГЛАВА 7

АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КСЕНОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ (пилотное исследование)

Пилотное клиническое исследование «Использование подкожного введения препарата «КсеМед» в лечении хронического нейропатического болевого синдрома» было проведено после получения одобрения этическим комитетом ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (протокол № 24/2019 от 24.07.2019г.).

7.1. Оценка анальгетической эффективности ксенона при лечении постгерпетической невралгии

С целью оценки анальгетической эффективности ксенона, вводимого подкожно, при лечении постгерпетической невралгии обследовано 16 пациентов с диагнозом хроническая постгерпетическая невралгия: 2 мужчин и 14 женщин в возрасте от 45 до 83 лет со стажем заболевания от 6 до 84 месяцев. Медиана, 1 и 3 квартили возраста пациентов составляла 69,0 [63,3; 73,0], стаж болезни пациентов - 44,0 [36,0; 57,0] (Таблица 44).

Внешний вид кожи пациента, которому в зону аллодинии подкожно вводили ксенон, представлен на Рисунке 43.

В результате оценки выраженности болевого синдрома с помощью опросников до начала лечения получены следующие средние данные, описанные с помощью Медианы, 1 и 3 квартилей (Таблица 45). Ввиду инертности показателей «тревожность» и «депрессия» пациенты обследовались с помощью опросника HADS дважды – до и непосредственно в конце лечения.

Таблица 44 - Характеристики пациентов, принявших участи в пилотном клиническом исследовании

| № | ФИО | Воз- раст, лет | Длитель- ность болезни, мес. | Диагноз | Предшествующая медикаментозная терапия, указана суточная дозировка |
|---|---------|----------------------|------------------------------------|---|---|
| 1 | КТО | 63 | 60 | ХПГН Th5 слева с нейропатическим болевым синдромом | Габапентин 900 мг, карбамазепин 100 мг, Амитриптилин 18,75 мг, пароксетин 20 мг |
| 2 | АЛФ | 75 | 36 | ХПГН Th5 справа с нейропатическим болевым синдромом | Габапентин 900 мг, трамадол 100 мг, амитриптилин 25 мг |
| 3 | КТМ | 81 | 84 | ХПГН Th6 слева с нейропатическим болевым синдромом | На момент исследования медикаменты не принимает |
| 4 | ЖН И | 64 | 48 | ХПГН Th5 справа с нейропатическим болевым синдромом | На момент исследования медикаменты не принимает |
| 5 | СГМ | 72 | 36 | ХПГН Th6 слева с нейропатическим болевым синдромом | На момент исследования медикаменты не принимает |
| 6 | ГВИ | 73 | 18 | ХПГН Th9 слева с нейропатическим болевым синдромом | Габапентин 1800 мг |
| 7 | НМЗ | 66 | 72 | ХПГН Th 7-8 справа с нейропатическим болевым синдромом | На момент исследования медикаменты не принимает |

Продолжение таблицы 44

| № | ФИО | Воз- раст, лет | Длительность болезни, мес. | Диагноз | Предшествующая медикаментозная терапия, указана суточная дозировка |
|----|---------|----------------------|-------------------------------|---|--|
| 8 | ХЕВ | 83 | 6 | ХПГН Th1-2 слева с нейропатическим болевым синдромом | На момент исследования медикаменты не принимает |
| 9 | ЗНВ | 45 | 36 | ХПГН Th10-12, слева с нейропатическим болевым синдромом | Трамадол 100 мг, amitriptyline 50 мг |
| 10 | КМ Н | 65 | 48 | ХПГН Th7-8 слева с нейропатическим болевым синдромом | Габапентин 900 мг, amitriptyline 25 мг |
| 11 | АСД | 72 | 40 | ХПГН Th6 справа с нейропатическим болевым синдромом | Габапентин 900 мг, трамадол 100 мг, amitriptyline 25 мг |
| 12 | КНН | 61 | 72 | ХПГН Th6 слева с нейропатическим болевым синдромом | амитриптилин 50мг |
| 13 | ААП | 60 | 48 | ХПГН Th7 справа с нейропатическим болевым синдромом | На момент исследования медикаменты не принимает |
| 14 | ЛСМ | 72 | 36 | ХПГН Th4-6 слева справа с нейропатическим болевым синдромом | габапентин 600 мг |
| 15 | ОТВ | 46 | 60 | ХПГН Th11-12 справа справа с нейропатическим болевым синдромом | Прегабалин 600мг, трамадол 100мг, amitriptyline 50 мг |
| 16 | БЕВ | 73 | 18 | ХПГН Th9 слева с нейропатическим болевым синдромом | Габапентин 1800 мг |

ХПГН – хроническая постгерпетическая невралгия



Рисунок 43 - Пациент К., 65 лет, страдающий постгерпетической невралгией. Исходный внешний вид кожи (а), внешний вид кожи после подкожного введения ксенона в зону аллодинии (б).

Таблица 45 - Результаты лечения пациентов с хронической постгерпетической невралгией

| День | Пара-метр | DN4, баллы | Pain Detect, баллы | MPQ, баллы | ЦРШ, баллы | HADS | |
|------|----------------|------------|--------------------|------------|------------|---------|------------|
| | | | | | | тревога | Депрес-сия |
| 1-й | Me | 8,00 | 42,00 | 22,00 | 7,00 | 10,50 | 9,50 |
| | Q ₁ | 6,25 | 35,50 | 17,25 | 6,00 | 8,00 | 9,00 |
| | Q ₃ | 8,00 | 47,50 | 31,50 | 8,00 | 13,00 | 12,75 |
| 3-й | Me | 5,00 | 27,00 | 15,00 | 5,00 | - | - |
| | Q ₁ | 5,00 | 22,25 | 8,25 | 4,00 | - | - |
| | Q ₃ | 6,50 | 37,75 | 19,00 | 6,00 | - | - |
| 5-й | Me | 4,00 | 22,50 | 12,00 | 4,00 | - | - |
| | Q ₁ | 3,25 | 21,25 | 4,75 | 2,25 | - | - |
| | Q ₃ | 6,00 | 25,75 | 13,00 | 5,00 | - | - |

Продолжение таблицы 45

| День | Пара метр | DN4, баллы | PainDetect, баллы | MPQ, баллы | ЦРШ, баллы | HADS | |
|------|----------------|------------|-------------------|------------|------------|---------|-----------|
| | | | | | | тревога | Депрессия |
| 7-й | Me | 4,00 | 21,50 | 9,00 | 3,00 | - | - |
| | Q ₁ | 2,00 | 18,00 | 4,00 | 3,00 | - | - |
| | Q ₃ | 4,00 | 23,00 | 13,00 | 3,00 | - | - |
| 9-й | Me | 2,50 | 18,00 | 6,50 | 3,00 | 3,50 | 6,00 |
| | Q ₁ | 2,00 | 16,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 4,25 |
| | Q ₃ | 4,00 | 20,00 | 11,75 | 3,00 | 6,75 | 7,75 |
| 16-й | Me | 3,00 | 15,00 | 10,00 | 2,00 | - | - |
| | Q ₁ | 2,00 | 15,00 | 2,00 | 2,00 | - | - |
| | Q ₃ | 4,00 | 22,00 | 13,00 | 3,00 | - | - |
| 23-й | Me | 2,50 | 15,00 | 6,50 | 3,00 | - | - |
| | Q ₁ | 1,25 | 13,00 | 2,00 | 2,00 | - | - |
| | Q ₃ | 4,00 | 22,75 | 12,75 | 3,75 | - | - |
| 30-й | Me | 2,50 | 14,00 | 6,00 | 3,00 | - | - |
| | Q ₁ | 2,00 | 12,00 | 2,00 | 2,00 | - | - |
| | Q ₃ | 4,00 | 20,00 | 12,25 | 3,00 | - | - |
| 37-й | Me | 2,00 | 14,00 | 6,50 | 2,00 | - | - |
| | Q ₁ | 2,00 | 10,25 | 2,00 | 2,00 | - | - |
| | Q ₃ | 4,00 | 18,00 | 10,00 | 3,00 | - | - |

DN4 – диагностический опросник нейропатической боли (DOULEUR NEUROPATHIQUE), PainDetect - опросник по боли «Pain detect», MPQ – опросник Мак-Гилла, ЦРШ- цифровая аналоговая шкала, HADS- госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Так как в базе данных не все показатели подчинялись закону нормального распределения, для сравнения зависимых групп использовали критерий

Вилконсона для связанных групп. Полученные результаты представлены в таблице 46.

Таблица 46 - Результаты сравнения связанных групп

| Сравниваемые пары (дни) | Уровень значимости, p | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|------------|-------|-------|--------------|----------------|
| | DN4 | PainDetect | MPQ | ЦРШ | HADS тревога | HADS депрессия |
| 1-й и 3-й | 0,005 | 0,001 | 0,002 | 0,001 | - | - |
| 1-й и 5-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | - | - |
| 1-й и 7-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | - | - |
| 1-й и 9-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,004 |
| 1-й и 16-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | - | - |
| 1-й и 23-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | - | - |
| 1-й и 30-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | - | - |
| 1-й и 37-й | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | - | - |

p – по критерию Вилконсона.

Снижение интенсивности боли пациенты отмечали уже после первой серии инъекций. Интенсивность боли снижалась после пятой серии инъекций в среднем более, чем в два раза с 7 [6;8] баллов по ЦРШ до 3 [2;3] баллов по ЦРШ. Спустя 4 недели при опросе пациенты подтверждали стойкость полученного эффекта: интенсивность боли составляла в среднем 2 [2; 3] балла по ЦРШ.

За время лечения подкожными инъекциями ксенона у пациентов в большей степени уменьшились изматывающие нейропатические проявления боли, такие, как жжение, аллодиния, простреливание «как электрическим током».

Оценка с помощью опросника DN4 показала снижение боли с 8 [6,25; 8,00] баллов до 2,5 [2,00; 4,00] балла к 9-му дню, а через 4 недели после окончания курса терапии - до 2 [2; 4] баллов ($p=0,001$).

Результаты, полученные с помощью опросника Pain detect, показали снижение выраженности боли с 42,00 [35,5; 47,5] баллов до 18 [16; 20] баллов к 9-му дню. На 37 день этот показатель составлял 14 [10,25; 18,00] баллов ($p=0,001$).

Результаты, полученные с применением «эмоционального» опросника боли Мак-Гилла, отражающего кроме выраженности нейропатических проявлений, эмоциональную окраску боли, также продемонстрировали существенное и стойкое улучшение с 22,00 [17,25; 31,5] баллов до 6,5 [2,00; 11,75] баллов к 6-му дню, а через 4 недели – 6,5 [2,00; 10,00] баллов ($p=0,001$).

Использование опросника HADS продемонстрировало существенное снижение тревожности – с 10,5 [8; 13] баллов до 3,5 [2,00; 6,75] баллов, в меньшей степени снижение депрессии - с 9,5 [9,00; 12,75] баллов до 6,00 [4,25; 7,75] баллов ($p=0,001$).

Графическое изображение динамики болевого синдрома по всем шкалам оценки боли наглядно подтвердило выраженную анагетическую эффективность ксенона (рисунок 44). Из 16 пациентов только в двух (12.5%) случаях анагетический эффект от введения ксенона отсутствовал.

Трудно поддающийся статистической обработке, однако замеченный нами факт – локальное действие ксенона: пациенты отмечали значительное уменьшение боли в месте образования подкожного волдыря, просили в следующую серию инъекций вводить газ в те участки кожи, где сохранялась боль. В тоже время никто не отметил изменений в поведении, сонливости ощущения эйфории или дисфории после инъекций, вероятно, из-за небольшого объема введенного газа.

На рисунке 45 видно два образовавшихся кластера с пациентами до и после лечения. Для оценки качества кластеризации были извлечены внутренние координаты упругой карты и применен метод k-средних (таблица 47).

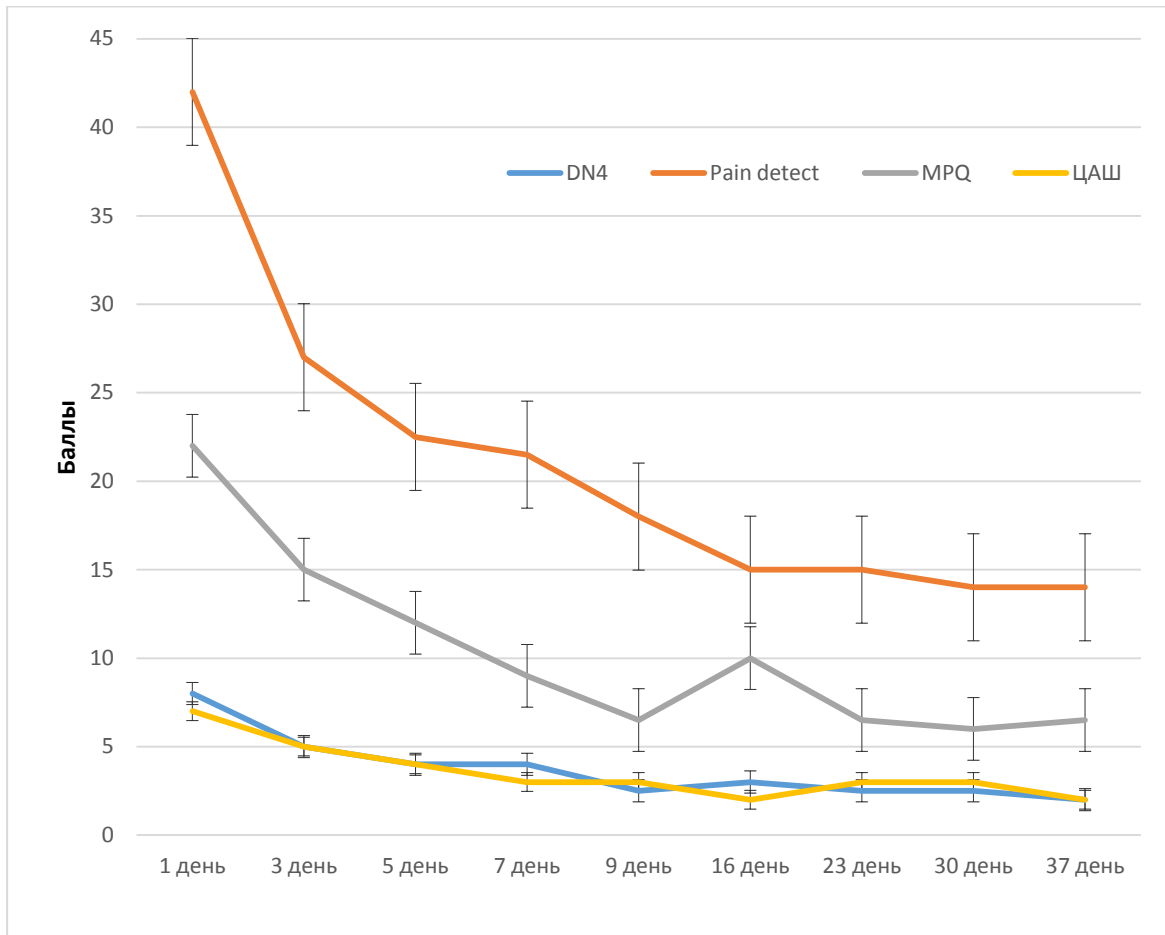


Рисунок 44 - Динамика показателей интенсивности боли по опросникам DN4, Pain detect, MPQ (Мак-Гилла), ЦРШ у пациентов с хронической постгерпетической невралгией в процессе лечения подкожными инъекциями ксенона.

Для визуализации общих изменений в процессе клинического исследования по результатам опросников на 1-й и 37-й день для DN4, PainDetected, MPQ, ЦРШ, на 1-й и 9-й день для HADS была построена упругая карта (рисунок 3). Таким образом, каждый обследуемый представлен на карте двумя точками: синяя точка – пациент до лечения ксеноном, оранжевая – после окончания лечения ксеноном.

При заданном числе кластеров 2 в первый кластер попали 100% пациентов до лечения. Во второй кластер – 100% пациентов после лечения. Метод k-средних

показал высокая качество кластеризации, что говорит о значимом изменении результатов опросников после лечения ксеноном.

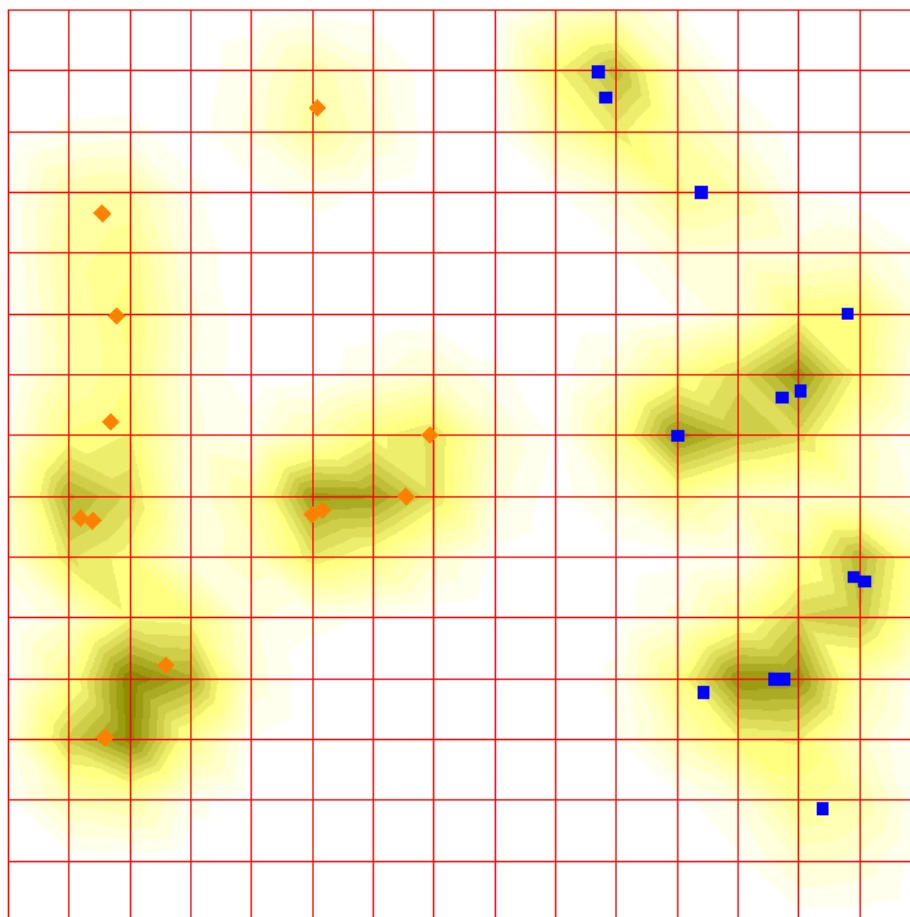


Рисунок 45 - Упругая карта распределения пациентов до и после лечения ксеноном (синий цвет – пациенты до лечения ксеноном, оранжевый– после лечения ксеноном).

Таблица 47 - Результаты кластеризации методом k-средних при заданном значении числа кластеров равном 2

| Кластеры | До лечения | После лечения |
|-----------|------------|---------------|
| 1 кластер | 100% | 0% |
| 2 кластер | 0% | 100% |

У 14 (87,5%) из 16 пациентов отметили существенный регресс симптомов после проведенного курса из пяти серий инъекций в зону аллодинии ксенона в дозе 7мл/кг. Пациенты фиксировали достоверное ($p=0.001$) снижение выраженности боли по ЦРШ в 2,3 раза с 7,00 [6,00; 8,00] баллов до 3,00 [2,00; 3,00] баллов к концу курса лечения, которое стойко сохранялось спустя 4 недели после окончания курса – 2,00 [2,00; 3,00] баллов.

Отмечено достоверное ($p=0,001$) снижение выраженности нейропатического компонента боли после проведенного курса лечения подкожными инъекциями ксенона по опроснику DN 4 в 3, 2 раза (с 8,00 [6,25; 8,00] баллов до 2,5 [2,00; 4,00] баллов); по опроснику Мак-Гилла MPQ боль уменьшилась в 3,4 раза – с 22,00 [17,25; 31,5] баллов до 6,5 [2,00; 11,75] баллов. Также результаты лечения не ухудшались в течение, как минимум 4-х недель после окончания курса лечения.

Выраженность тревожности после терапии постгерпетической невралгии ксеноном, оцененной с помощью опросника HADS, достоверно ($p=0,001$) снизилась в три раза с 10,5 [8,00; 13,00] баллов до 3,5 [2,00; 6,75] баллов, в меньшей степени, но достоверно ($p=0,004$) снижалась депрессия в 1,6 раза с 9,5 [9,00; 12,75] баллов.

Клинический случай №4.

Пациентка А. – 75лет (медицинская карта №АЛФ 210547) обратилась в центр лечения боли с жалобами на жгучую, простреливающую боль в грудной клетке справа, полосой, болезненность при прикосновениях к коже в месте, где 3 года назад были герпетические высыпания.

Во время острого заболевания лечилась амбулаторно противовирусными препаратами, габапентиноидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, названия которых не помнит. Высыпания прошли, но жгучая боль сохранилась. Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия 2 ф.кл, ГБ 3 ст., риск 4. Постоянно получает противоболевую терапию в виде: габапентина 900 мг /сутки в сочетании с трамадолом 100 мг /сутки и амитриптилином 25 мг /сутки. На этом фоне боль – сильная, по ЦРШ – 8 баллов.

Учитывая неэффективность фармакологического лечения, длительный срок заболевания пациентке предложено участие в клиническом исследовании подкожного введения ксенона, пациентка подписала информированное согласие об участии в исследовании.

Уже после первой подкожной инъекции 7 мл/кг ксенона в зону аллодинии в области спины пациентка отметила существенное снижение как общего уровня боли, так и нейропатического компонента: снизилась интенсивность боли, уменьшилось жжение, «простреливания как электрическим током» стали реже и слабее. Серии инъекций от 2 до 4 точек введения в общей дозе 7мл/кг проводились пятикратно с интервалом в 48 часов в зону аллодинии по всему пораженному дерматому. В течение курса инъекций ксенона пациентке было рекомендовано не менять дозы и состав постоянно принимаемых препаратов. Пациентка отмечала, что в области введения препарата боль уменьшается уже через 3-5 мин после инъекции. Состояние пациентки оценивалось с помощью опросников перед каждой серией введений, затем в течение месяца 1 раз в неделю. Динамика состояния отражена в таблице 48.

Через месяц после начала курса лечения пациентка заявляла, что жжение и «простреливание» ее практически не беспокоит, сохраняется небольшое онемение и парестезии в зоне бывшей болезненности, однако, она беспокоится, как бы боль не вернулась. Пациентка прекратила прием трамадола. Ей рекомендовано продолжить прием амитриптилина еще не меньше 3-х месяцев. Катамнез на момент написания работы составил около 6 месяцев, рецидива боли не отмечается.

Таблица 48 – динамика показателей оценки состояния пациентки А. в процессе лечения подкожными инъекциями ксенона

| Дни лечения | DN 4 | Pain detect | MPQ | ЦРШ | HADS |
|-------------|------|-------------|-----|-----|----------|
| 1-й | 6+ | 50 | 34 | 8 | T=6 Д=13 |
| 3-й | 5+ | 38 | 19 | 6 | - |
| 5-й | 4+ | 26 | 13 | 5 | - |
| 7-й | 4+ | 22 | 13 | 2 | T=3 Д=8 |
| 9-й | 3+ | 18 | 13 | 2 | - |
| 16-й | 3+ | 15 | 11 | 2 | - |
| 23-й | 3+ | 15 | 12 | 3 | - |
| 30-й | 3+ | 12 | 13 | 3 | - |
| 37-й | 2+ | 11 | 10 | 2 | - |

DN 4 – опросник нейропатической боли DN4, MPQ – опросник Мак-Гилла, ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала, HADS – госпитальная шкала тревоги (Т) и депрессии (Д).

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования продемонстрировали высокую анальгетическую эффективность подкожного введения ксенона при выраженной нейропатической боли у пациентов с постгерпетической невралгией.

7.2. Оценка безопасности ксенона, введенного подкожно, у пациентов с постгерпетической невралгией

Ни в одном из 16 случаев лечения подкожным введением ксенона не было отмечено осложнений. Места инъекций не имели признаков воспаления, не было отмечено кровоизлияний или зон болезненности при повторных введениях газа. Никто из пациентов не отмечал ухудшения самочувствия или симптомов обострения хронических заболеваний.

7.2.1. Влияние ксенона, введенного подкожно, на сердечную деятельность

При опросе в процессе лечения никто из пациентов жалоб на дискомфорт в груди, ангинозные боли или перебои в работе сердца не отмечал. При анализе ЭКГ у пациентов обнаружено, что изменения ЧСС, продолжительности зубца р, интервалов PQ и QT, величина угла электрической оси сердца до и после курса лечения ксеноном были недостоверными (таблица 49).

Таблица 49 - Изменения на ЭКГ у пациентов до начала и после окончания курса лечения

| Показатели | До лечения | | | После лечения | | |
|--------------------------------|------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| | Me | Q ₁ | Q ₃ | Me | Q ₁ | Q ₃ |
| ЧСС, сокp. × мин ⁻¹ | 66 | 63 | 71 | 75 | 62 | 83 |
| P, мсек | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 120,0 |
| PQ, мсек | 160,0 | 150,0 | 180,0 | 180,0 | 155,0 | 180,0 |
| QT, мсек | 380,0 | 380,0 | 410,0 | 390,0 | 380,0 | 422,5 |
| ЭОС, градусов | 16,0 | 10,3 | 37,0 | 37,0 | 13,5 | 71,0 |

ЧСС – частота сердечных сокращений, P- продолжительность зубца p, PQ - интервал PQ, QT - интервал QT, ЭОС – электрическая ось сердца (угол α QRS).

Так как в базе не все данные подчинялись закону нормального распределения, для сравнения зависимых групп использовался критерий Вилконсона. Полученные результаты представлены в таблице 50.

Анализ полученных данных свидетельствовал об отсутствии клинических кардиологических симптомов и нарушений в проводящей системе сердца у пациентов после проведенного курса лечения подкожными инъекциями ксенона.

Таблица 50 – Различия показателей ЭКГ пациентов до и после лечения ксеноном

| Показатель | p | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|------------------------|-------|---|
| ЧСС, мин ⁻¹ | 0,092 | Не обнаружены |
| P, мсек | 0,157 | Не обнаружены |
| PQ, мсек | 0,121 | Не обнаружены |
| QRS, мсек | 0,655 | Не обнаружены |
| QT, мсек | 0,481 | Не обнаружены |
| ЭОС, градусов | 0,113 | Не обнаружены |

p – по критерию Вилконсона. ЧСС – частота сердечных сокращений, P- продолжительность зубца p, PQ - интервал PQ, QT - интервал QT, ЭОС – электрическая ось сердца (угол α QRS).

7.2.2. Влияние ксенона, введенного подкожно, на клинические и биохимические анализы крови

Изменения в клинических (Таблица 51) и биохимических (Таблица 52) анализов крови до и после подкожного введения ксенона не являлись достоверными.

Так как в базе не все данные подчинялись закону нормального распределения, для сравнения зависимых групп использовался критерий Вилконсона. Полученные результаты представлены в таблице 53 и в таблице 54.

Статистически значимых различий между клиническими и биохимическими анализами крови пациентов до и после лечения подкожными инъекциями ксенона не выявлено, за исключением цветового показателя крови ($p=0,027$), который, однако, тем не менее, во всех случаях находился в пределах нормальных величин. Данное различие, вероятнее всего, объясняется малой выборкой пробандов.

Таблица 51 - Клинические анализы крови у пациентов до и после подкожного введения ксенона

| Исследуемый показатель | До лечения | | | После лечения | | |
|--------------------------------|------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| | Me | Q ₁ | Q ₃ | Me | Q ₁ | Q ₃ |
| Гемоглобин, г/л | 136,0 | 125,3 | 140,8 | 137,5 | 135,8 | 152,5 |
| Гематокрит, % | 39,1 | 36,7 | 43,6 | 38,6 | 36,3 | 40,6 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,3 | 4,1 | 4,6 | 4,5 | 4,3 | 4,5 |
| Цветовой показатель | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,8 | 0,9 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 7,0 | 5,4 | 7,9 | 6,1 | 5,6 | 7,1 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 195,5 | 174,0 | 220,8 | 190,0 | 186,0 | 213,0 |
| Тромбокрит, % | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,3 |
| Нейтрофилы, % | 63,3 | 60,5 | 65,8 | 65,3 | 58,9 | 66,9 |
| Лимфоциты, % | 23,1 | 22,1 | 29,1 | 24,6 | 21,2 | 29,1 |
| Эозинофилы, % | 2,8 | 1,4 | 3,7 | 2,7 | 2,1 | 3,2 |
| Базофилы, % | 0,4 | 0,3 | 0,7 | 0,4 | 0,1 | 1,0 |
| Моноциты, % | 9,2 | 7,8 | 9,7 | 8,6 | 7,5 | 11,1 |
| СОЭ, мм/час | 11,0 | 8,5 | 15,0 | 10,0 | 8,0 | 11,0 |

СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Исходя из полученных данных можно утверждать, что проведенный курс подкожных инъекций ксенона не вызвал изменений в клинических и биохимических показателях крови пациентов.

Таблица 52 - Биохимические анализы крови у пациентов до и после подкожного введения ксенона

| Исследуемый показатель | До лечения | | | После лечения | | |
|---------------------------|------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| | Me | Q ₁ | Q ₃ | Me | Q ₁ | Q ₃ |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,3 | 5,2 | 5,8 | 5,5 | 5,2 | 5,8 |
| Общий белок, г/л | 70,3 | 68,5 | 71,1 | 70,2 | 68,8 | 70,9 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 9,7 | 7,5 | 15,9 | 11,8 | 8,0 | 16,3 |
| АСТ, Е/л | 23,2 | 19,4 | 24,4 | 24,8 | 19,7 | 28,3 |
| АЛТ, Е/л | 15,8 | 12,5 | 19,6 | 17,2 | 11,6 | 19,7 |
| Креатинин, мкмоль/л | 92,5 | 72,0 | 99,3 | 87,0 | 85,0 | 113,0 |
| Натрий, ммоль/л | 140,7 | 136,9 | 142,0 | 137,8 | 137,1 | 139,7 |
| Калий, ммоль/л | 4,4 | 4,1 | 4,6 | 4,4 | 4,2 | 4,9 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,7 | 5,3 | 7,4 | 6,4 | 5,7 | 7,5 |

АСТ – аспаргатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 53 – Достоверность различий показателей клинических анализов крови пациентов до и после лечения ксеноном

| Показатель | p | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|--------------------------------|-------|---|
| Гемоглобин, г/л | 0,440 | Не обнаружены |
| Гематокрит, % | 0,401 | Не обнаружены |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л | 0,959 | Не обнаружены |
| Цветовой показатель | 0,027 | Обнаружены |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л | 0,168 | Не обнаружены |
| Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л | 0,553 | Не обнаружены |
| Тромбоцитрит, % | 0,575 | Не обнаружены |
| СОЭ, мм/час | 0,105 | Не обнаружены |
| Нейтрофилы, % | 0,878 | Не обнаружены |
| Лимфоциты, % | 0,878 | Не обнаружены |
| Эозинофилы, % | 0,082 | Не обнаружены |
| Базофилы, % | 0,233 | Не обнаружены |
| Моноциты, % | 0,610 | Не обнаружены |

p – по критерию Вилконсона. СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Таблица 54 - Результаты сравнения показателей клинических и биохимических анализов крови пациентов до и после лечения ксеноном

| Показатель | p | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|---------------------------|-------|---|
| Глюкоза, ммоль/л | 0,953 | Не обнаружены |
| Общий белок, г/л | 0,284 | Не обнаружены |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 0,678 | Не обнаружены |
| АСТ, Е/л | 0,119 | Не обнаружены |
| АЛТ, Е/л | 0,721 | Не обнаружены |
| Креатинин, мкмоль/л | 0,385 | Не обнаружены |
| Натрий, ммоль/л | 0,074 | Не обнаружены |
| Калий, ммоль/л | 0,262 | Не обнаружены |
| Мочевина, ммоль/л | 0,798 | Не обнаружены |

p – по критерию Вилконсона.

АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

7.2.3. Влияние ксенона, введенного подкожно, на показатели анализов мочи

Для оценки функции почек у пациентов оценивали клинический анализ крови. Полученные данные представлены в таблице 55.

Так как в базе не все данные подчинялись закону нормального распределения, для сравнения зависимых групп использовался критерий Вилконсона.

Таблица 55 - Показатели клинических анализов мочи пациентов до и после лечения ксеноном

| Показатели | До лечения | | | После лечения | | |
|---------------------------|------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| | Me | Q ₁ | Q ₃ | Me | Q ₁ | Q ₃ |
| Относительная плотность | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Реакция | 5,5 | 5,0 | 6,0 | 5,5 | 5,0 | 6,5 |
| Лейкоциты, клеток/мкл | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 3,8 |
| Эритроциты, клеток/мкл | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Нитриты г/л | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Белок, г/л | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Глюкоза, ммоль/л | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Аскорбиновая кислота, г/л | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,1 | 0,0 | 0,2 |
| Кетоны, мг/л | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Уробилиноген, мкмоль/л | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Билирубин, мкмоль/л | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Полученные результаты представлены в таблице 56. Статистически значимых различий в показателях анализов мочи пациентов до и после терапии не выявлено ни по одному из показателей.

Статистически значимых различий в показателях мочи пациентов до и после курса подкожных инъекций ксеноном не выявлено, что свидетельствовало об отсутствии влияния подкожного введения ксенона на функцию почек.

Таблица 56 – Достоверность различий показателей клинических анализов мочи пациентов до и после лечения ксеноном

| Показатель | p | Наличие статистически значимых различий |
|---------------------------|-------|---|
| Относительная плотность | 0,325 | Не обнаружены |
| Относительная плотность | 0,490 | Не обнаружены |
| Реакция | 1,000 | Не обнаружены |
| Лейкоциты, клеток/мкл | 0,157 | Не обнаружены |
| Эритроциты, клеток/мкл | 1,000 | Не обнаружены |
| Нитриты, г/л | 0,317 | Не обнаружены |
| Белок, г/л | 0,317 | Не обнаружены |
| Глюкоза, ммоль/л | 0,102 | Не обнаружены |
| Аскорбиновая кислота, г/л | 1,000 | Не обнаружены |
| Кетоны, мг/л | 1,000 | Не обнаружены |
| Уробилиноген мкмоль/л | 1,000 | Не обнаружены |
| Билирубин, мкмоль/л | - | - |

p – по критерию Вилконсона.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали безопасность подкожных введений ксенона. Отсутствие системного токсического действия ксенона на организм пациентов доказано статистически достоверным отсутствием изменений в показателях проводимости сердца по ЭКГ, данных клинического анализа крови, биохимических анализов крови (глюкоза, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, калий и натрий сыворотки крови). Также не было выявлено различий в результатах общего анализа мочи, взятого до и после курса подкожных инъекций ксенона.

7.2.4. Протокол использования подкожно введенного ксенона при лечении нейропатической боли

На основе установленных анальгетического действия и безопасности подкожного введения ксенона был разработан протокол лечения болевого синдрома при постгерпетической нейропатии, который включал четыре этапа.

1 этап. Верификация диагноза

Диагноз подтверждается предоставленными медицинскими документами о наличии опоясывающего герпеса с неврологическими осложнениями (постгерпетическая невралгия), анамнезом боли более 4 месяцев. При отсутствии типичных высыпаний в анамнезе диагноз верифицировали путем определения в крови IgG к virus Herpes Zoster. Наличие клинически значимого титра IgG подтверждало диагноз постгерпетическая невралгия. Противопоказанием к лечению ксеноном является наличие «свежих» высыпаний.

2 этап. Лабораторное обследование

Перед началом лечения проводится рутинное обследование: ЭКГ, ФЛГ, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включающий определение уровней глюкозы, общего белка, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, калия и натрия. Проводится внешний осмотр пациента на предмет отсутствия воспалительных изменений кожи в заинтересованной области.

3 этап. Методика введения ксенона

Перед началом лечения место инъекции определяется путем определения зоны максимальной кожной болевой гиперестезии (аллодинии). Проводя кисточкой сверху вниз поглаживающими движениями по паравертебральной, задней, средней и передней подмышечной, среднеключичной и парастеральной линиям определяется зона аллодинии (гиперестезии), по границе маркером отмечались линии так, чтобы получилась «географическая» зона повышенной

болезненной чувствительности – аллодинии (рисунок 46), которая является целевой для проведения инъекций.



Рисунок 46 – Пациентка Ж., 64 года. Зона повышенной болевой чувствительности очерчена маркером.

Подкожные инъекции ксеноном проводятся в область грудной клетки, в область, очерченную маркером. Инъекции выполняются пятикратно с интервалом в 48 часов, таким образом, курс лечения занимает 9 дней.

Первая инъекция в объеме 3 мл/кг выполняется паравертебрально в область аллодинии, очерченную маркером, с соблюдением обычных требований асептики (двухкратное протирание места инъекции салфеткой, смоченной спиртовым раствором антисептика).

Затем, в последующие дни, проводятся «серии инъекций», при этом 1-я инъекция выполняется в паравертебральной области в границах очерченной зоны аллодинии в дозировке 3 мл/кг, а также дополнительно в общей дозе до 7 мл/кг по средней подмышечной и среднеключичной линиям в рамках географической зоны боли. Таким образом, серия инъекций из двух – четырех введений подкожно

позволяет ввести до 400-500 мл чистого ксенона в места наибольшей болезненности.

4 этап. Оценка эффективности

Оценка эффективности лечения постгерпетической невралгии проводится с помощью опросников DN4, Pain detect или Мак-Гилла, позволяющих оценить как интенсивность боли, так и выраженность нейропатических симптомов (жжение, аллодиния, простреливающие боли, парестезии) до начала лечения, в процессе и после окончания терапии.

Предложенный нами протокол лечения хронической постгерпетической невралгии с помощью подкожных инъекций ксенона позволяет просто и достоверно верифицировать диагноз, определить зону для предстоящих инъекций. Ксенон сериями из 2-4 инъекций вводится в зону аллодинии 5-кратно в количестве до 7мл/кг в каждой серии инъекций.

Подкожное применение ксенона у больных с постгерпетической невралгией – технически простой, безопасный и эффективный метод, обеспечивающий выраженный и стойкий анальгетический эффект в месте подкожных инъекций.

Не смотря на постоянно обновляющиеся клинические рекомендации и появление новых фармакологических и интервенционных методов лечения, до 50% пациентов с постгерпетической невралгией не переносят лечения из-за побочного действия препаратов или не отвечают на него [217, 184]. В подобных случаях предлагаются сложные и дорогостоящие процедуры, включая радиочастотную модуляцию нервов, имплантацию стимуляторов спинного мозга, которые также не имеют 100% эффективности и сопровождаются специфическими осложнениями [142]

В нашем пилотном исследовании приняли участие 16 человек с резистентными формами постгерпетической невралгии, у которых, не смотря на комплексную фармакологическую терапию, боль сохранялась на уровне 7,00 [6,00;8,00] баллов по ЦРШ. В 14 (87,5%) случаях получен положительный эффект.

Учитывая, что в исследовании приняли участи пациенты с фармакорезистентными формами постгерпетической нейропатии, 37,5% пациентов на момент включения в исследование получали 2 и более препаратов от боли, 37,5% не получали никакого лечения ввиду его неэффективности или непереносимости, результат в 87,5% эффективности терапии ксеноном можно считать обнадеживающим и перспективным.

Полученные нами данные о безопасности ксенона, введенного подкожно, подтверждают результаты, приведенные в работах [32, 25], где авторы отметили отсутствие значимого влияния ингаляций ксенона на сердечно-сосудистую систему. Не оказывал ксенон и влияния на показатели гомеостаза [20]

По нашему мнению, анальгетический эффект ксенона, вводимого подкожно, связан с его влиянием на тонкие волокна ноцицептивных нейронов, изменения проводимости которых объясняет локальный эффект обезболивания, отмеченный пациентами. Механизм локального действия ксенона нуждается в дальнейшем изучении.

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую анальгетическую эффективность подкожного введения ксенона при выраженной нейропатической боли у пациентов с постгерпетической невралгией. Ни в одном случае не было отмечено каких-либо побочных реакций или осложнений. Никто из пациентов не отмечал ухудшения самочувствия или возникновения симптомов обострения хронических заболеваний. Анализ полученных данных свидетельствовал об отсутствии клинических кардиологических симптомов и нарушений в проводящей системе сердца у пациентов после проведенного курса лечения подкожными инъекциями ксенона. Ксенон, вводимый подкожно, не вызвал изменений показателей гомеостаза. Разработан протокол лечения болевого синдрома подкожным введением ксенона у пациентов с хронической нейропатической болью, обусловленной постгерпетической невралгией. Получено уведомление о приеме и регистрации заявки на изобретение «Способ лечения хронической постгерпетической невралгии» №2022124381 от 13.09.2022г.

ГЛАВА 8

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СЛУЖБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

8.1. Организационные аспекты работы Центра лечения боли в многопрофильном стационаре

Центр лечения боли (ЦЛБ) открыт в 2014 году по приказу генерального директора ФГБУЗ СКЦ ФМБА России № 577/1 от 15.05.2014г. Организационно Центр лечения боли входит в состав многопрофильной клиники, что позволяет использовать для лечения пациентов все возможности подразделений клиники, персонал которых при необходимости может осуществлять консультативно-диагностическую, а также и лечебную деятельность.

Центр расположен на первом этаже и имеет отдельный вход с улицы, что дает возможность амбулаторным пациентам сразу попадать на прием к врачу, не пересекаясь со больными стационара. В штат Центра входят директор, три врача анестезиолога – реаниматолога, невролог, нейрохирург, медицинский психолог, 6 ставок среднего медицинского персонала, администратор и медицинский младший персонал.

В Центре имеются зал ожидания, кабинет приема пациентов, процедурный кабинет для выполнения интервенционных процедур, палата на одну койку, и вспомогательные помещения.

Центр оснащен централизованной подводкой кислорода, флуороскопом – С-дугой, УЗ – аппаратом экспертного класса, РЧ-генератором, операционным столом, следящей аппаратурой, манипуляционными сестринскими столиками, шкафами для хранения медикаментов, расходными материалами и медикаментами.

Материально-техническое обеспечение дает возможность качественно обследовать пациентов, выставить диагноз и проводить лечение, включающее назначение соответствующих препаратов (врачи Центра имеет право выписывать рецепты, в том числе, на сильнодействующие и психотропные препараты),

интервенционные процедуры, внутривенные инфузии, радиочастотные абляции и модуляции под контролем ультразвука и рентгеноскопии, стимуляцию спинного мозга.

Из года в год количество пациентов возрастало (Рисунок 47). Пациентов в ЦЛБ направляют терапевты, неврологи, ортопеды, онкологи города, края и близлежащих регионов, также возможно обращение пациентов самостоятельно. За период с 2014 по 07. 2022 гг. было проведено 14580 консультации, из которых 4300 пациентов получили специализированную медицинскую помощь. Снижение показателей в 2020 г. было обусловлено пандемией новой коронавирусной инфекции, поскольку в клинике был развернут временный инфекционный госпиталь, поэтому Центр лечения боли работал в сокращенном режиме.

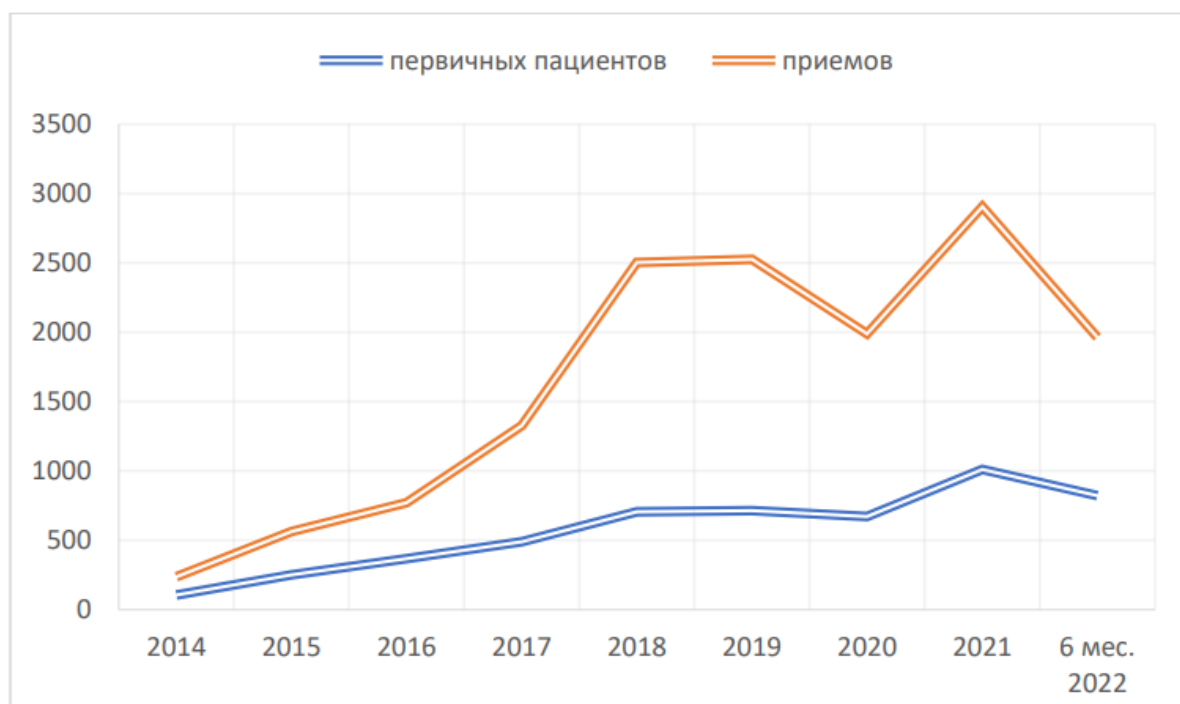


Рисунок 47 – Обращаемость пациентов в центр лечения боли за период 2014 – 2022 гг.

В среднем около 63% пациентов обращались в центр лечения боли повторно, что характерно для любого хронического заболевания, в том числе и для хронической боли (Таблица 57). Так, в 2015 г. с повторными визитами

обратилось 144 ($57,4 \pm 3,12\%$) пациента, в 2017 г. таких пациентов было 320 ($65,17 \pm 2,15\%$), в 2019 г. повторные визиты в ЦЛБ нанесли 498 ($69,85 \pm 1,72\%$) пациентов.

Таблица 57 – Показатели работы Центра лечения боли, включая пациентов, обратившихся за помощью повторно

| Годы | Количество пациентов | | М* | Q1 | Q3 |
|-------------|----------------------|---------------------|----|----|----|
| | Первичное обращение | Повторное обращение | | | |
| 2014 | 106 | 54 | 3 | 2 | 3 |
| 2015 | 251 | 144 | 2 | 2 | 3 |
| 2016 | 368 | 230 | 2 | 2 | 3 |
| 2017 | 491 | 320 | 2 | 2 | 4 |
| 2018 | 707 | 479 | 2 | 2 | 4 |
| 2019 | 713 | 498 | 3 | 2 | 4 |
| 2020 | 672 | 476 | 3 | 2 | 4 |
| 2021 | 1011 | 649 | 3 | 2 | 4 |
| 6 мес. 2022 | 822 | 405 | 2 | 2 | 3 |

* - медиана и квантили повторных посещений.

По мере накопления опыта в Центре начали внедряться новые методики лечения. С 2017 г. впервые в Красноярском крае были выполнены процедуры РЧА медиальных веточек дорзальных ветвей спинномозговых нервов (денервация фасеточных суставов), в 2018 г. начали проводится РЧ деструкции Гассерова узла, денервации крупных суставов и радиочастотная модуляция спинномозговых нервов (Таблица 58).

Таблица 58 – Интервенционные процедуры, выполненные в Центре лечения боли в период с 2014 по 2022 гг.

| Интервенционные процедуры | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. | 2017 г. | 2018 г. | 2019 г. | 2020 г. | 2021 г. |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Эпидуральные инъекции | 118 | 272 | 315 | 295 | 84 | 58 | 38 | 59 |
| Эпидуральные инъекции под рентген-контролем | - | - | - | 58 | 299 | 280 | 207 | 300 |
| Блокады фасеточных суставов | 39 | 77 | 186 | 220 | 179 | 152 | 111 | 183 |
| Периферические блокады под УЗ контролем | 7 | 66 | 41 | 58 | 72 | 61 | 110 | 129 |
| Внутрисустав-ные инъекции под рентген-контролем | - | - | - | - | 47 | 74 | 101 | 131 |
| РЧА фасеточных суставов | - | - | - | 25 | 59 | 35 | 20 | 149 |
| РЧА Гассерова узла | - | - | - | - | 6 | 2 | 0 | 7 |
| РЧА крупного сустава | - | - | - | - | 8 | 9 | 12 | 17 |
| ИРЧМ корешка спинномозгового нерва | - | - | - | - | 3 | 7 | 9 | 19 |

УЗ – ультразвуковой контроль, РЧА – радиочастотная абляция, ИРЧМ – импульсная радиочастотная модуляция

Начиная с 2021 г. врачами Центра лечения боли была освоена методика электростимуляции спинного мозга и установлено 5 постоянных эпидуральных электродов и SCS– стимуляторов (Spinal cord stimulation), а за первое полугодие 2022 г. - 6 стимуляторов спинного мозга и периферических нервов. С 2021 г. Центр лечения боли проводит процедуры в рамках программы госгарантий, что привело к кратному увеличению количества проведенных РЧА – процедур, сделало противоболевую помощь доступнее.

Основные принципы работы центра лечения боли и внутренняя маршрутизация больных отражены на рисунке 48.

Пациенты попадают на прием к врачу в центр лечения боли по направлению врачей поликлиник (терапевты, неврологи, нейрохирурги и другие специалисты), самообращением или по записи на повторный прием.

Администратор в телефонном разговоре выясняет основную проблему и направляет пациентов с головной болью, паркинсонизмом, фибромиалгией на первичный прием к неврологу. Пациентов с тазовой болью, онкологической болью, болью в крупных суставах – на прием к анестезиологу – реаниматологу. Остальные пациенты могут быть записаны на первичный прием к любому специалисту. Перед приемом в комнате ожидания пациентам для первичного или повторного тестирования предлагают заполнить опросники «Pain detect» и «Опросник социального здоровья».

При осмотре пациенту ЦЛБ могут быть назначены дополнительное обследование с использованием возможностей отделений многопрофильного стационара: лабораторные исследования, методы инструментальной и лучевой диагностики и др. При необходимости в сложных случаях пациенты направляются на госпитализацию в отделения стационара для проведения углубленного обследования, подбора терапии, а по показаниям оперативного лечения.

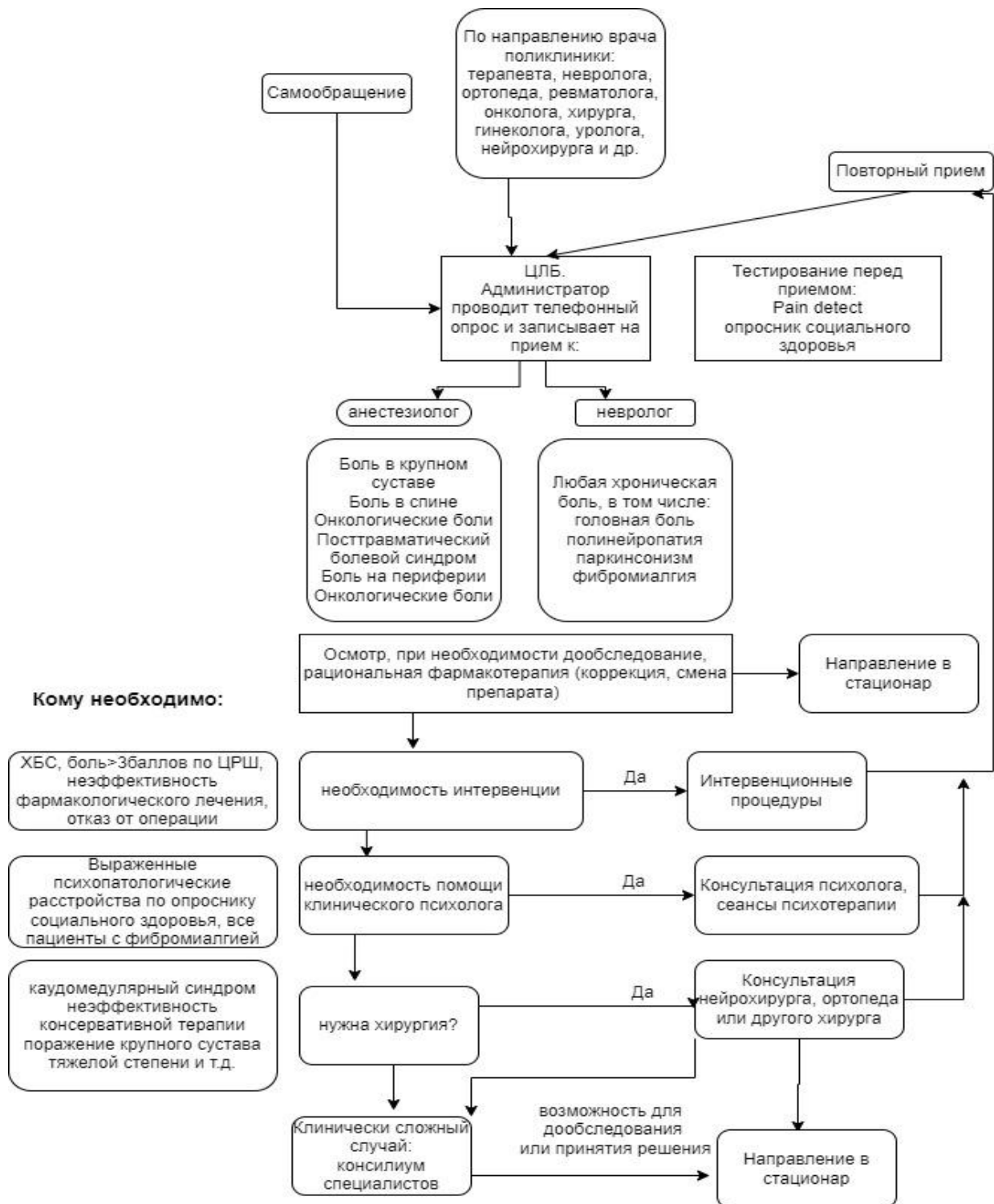


Рисунок 48 – Блок-схема основных принципов работы центра лечения боли ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск). ЦЛБ – центр лечения боли. ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала, ХБС – хронический болевой синдром.

На основании результатов тестирования с помощью опросников и осмотра может быть назначена консультация медицинского психолога, нейрохирурга,

ортопеда или другого специалиста. Во всех случаях рассматривается необходимость и оценивается возможность проведения лечебной физкультуры со специалистом отделения физической реабилитации или в домашних условиях. Могут быть назначены процедуры в отделении физиотерапии.

В центре лечения боли совместно с образовательным центром ФСНКЦ ФМБА России проводятся и всероссийские научно-практические конференции с международным участием, на регулярной основе проводятся учебные курсы по лечению боли под контролем ультразвука, позволяющие врачам овладеть навыками таргетных инъекций при болях различной локализации. На базе Центра лечения боли проводятся международные многоцентровые клинические исследования (РКИ № 604 от 21 ноября 2017 г., РКИ №199 от 19 мая 2020 г., РКИ №483 от 09 сентября 2020г.).

Многопрофильное отделение лечения хронической боли III уровня, согласно требованиям международной ассоциации изучения боли IASP, должно соответствовать множеству критериев [171]

Существенными критериями являются:

1. Присутствие в штате руководителя отделения, имеющего дополнительную специализацию в области лечения боли и опыт ведения пациентов с хроническими болевыми синдромами (ХБС), а также научные наработки и актуальные исследования в данной области.
2. Отдельное оснащенное помещение для оказания помощи амбулаторным и стационарным пациентам.
3. Количество пациентов (поток) не менее 800 первичных обращений за год, для обеспечения поддержки и актуализации знаний по лечению хронических болевых синдромов.
4. Наличие у центра ресурсов для лечения пациентов с хронической болью любой этиологии.
5. Штат сотрудников, обладающих достаточными компетенциями для лечения пациентов с ХБС. В штате должны присутствовать анестезиолог, нейрохирург, психотерапевт или психиатр, специализирующиеся на лечении

хронических болевых синдромов. Штат среднего медицинского персонала должен включать медсестер, физиотерапевтов, психологов, реабилитологов.

6. Обеспечение связи между специалистами различных специальностей и других отделений (разработка совместных протоколов, исследовательская работа, проведение междисциплинарных сессий по тактике лечения пациентов с ХБС).

7. Наличие ресурсов для оказания высокотехнологичной помощи с использованием интервенционных методов лечения боли, а также широкого спектра фармакологических и нефармакологических методик лечения.

Кроме того, ассоциацией изучения боли определен примерный список процедур, выполняемых в отделении III уровня, среди них: установка и обслуживание имплантируемой помпы для спинальной инфузии; установка и программирование простого и двухканального имплантированного нейростимулятора; инфильтрация суставных сумок и поверхностных сухожилий растворами местных анестетиков и ГКС; блокады с ботулотоксином, блокады периферических нервов и нервных сплетений, орorafасциальных нервов; радиочастотная абляция периферических нервов, висцеральных нервов, фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, непарного ганглия, симпатических ганглиев, корешков спинного мозга интерламинарным и сакральным доступом; блокада крупных суставов верхних и нижних конечностей; блокады глубоких мышц с флуороскопическим контролем; селективная блокада корешков спинного мозга (трансфораменальная блокада) [149].

Таким образом, учитывая более 800 первичных пациентов в год, штата сотрудников, включающий анестезиологов-реаниматологов, нейрохирурга, невролога, психолога, наличие соответствующего материально-технического обеспечения, учебно-педагогическую и научную деятельность Центр лечения боли ФСНКЦ ФМБА России соответствует центрам III уровня по классификации IASP

В существующей мировой практике, для лечения хронических болевых синдромов создаются специализированные центры лечения боли, в которых

реализуется мультимодальный подход: ориентируясь на интервенционные методы, в центрах, кроме этого, обязательно присутствуют врачи-алгологи, способные назначить оптимальное лечение хронической боли, психологи или психиатры, врачи лечебной физкультуры (физиотерапевты) [231].

Наш центр создан с учетом международных практик и имеет возможность не только принимать пациентов, оказывая консультативную помощь и сложное интервенционное лечение, но и обучать врачей лечению ХБС, консультировать их по сложным вопросам лечения боли, участвует в международных клинических исследованиях.

Таким образом, Центр лечения боли организован на базе многопрофильной федеральной клиники ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России по штату, материально-техническому обеспечению, потоку пациентов, мультидисциплинарному подходу и ряду других критериев соответствует отделению III уровня по классификации Международной ассоциации изучения боли.

8.2. Встречаемость болевых синдромов у пациентов на приеме у терапевта поликлиники

Нами была проанализирована «сплошная» выборка из 764 пациентов, обратившихся в поликлинику ФСНКЦ ФМБА России к участковому терапевту за период с 11 мая по 31 мая 2022 г. Возраст пациентов колебался от 18 до 100 лет, составляя в среднем 62 [49; 71] года. В гендерном составе преобладали женщины: 503 (65,8±1,7%) против 261 (34,2±1,7%) мужчины.

В 289 (37,8±1,8%) случаях пациенты жаловались на боли, при этом боль была поводом для визита к врачу в 231 (30,2±1,7%) случае (таблица 59). Длительность боли составляла 2 [1; 6] месяца, интенсивность - 2 [2; 4] балла по ЦРШ.

Таблица 59 — Пациенты, обратившиеся к терапевту поликлиники

| Оцениваемый показатель | Количество человек | Процент от общего числа, % | Ошибка процента, % |
|--|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Работает / не работает | | | |
| не работает | 458 | 59,9 | 1,8 |
| работает | 306 | 40,1 | 1,8 |
| Были ли визиты к врачу за последние 30 дней? | | | |
| Да | 340 | 44,5 | 1,8 |
| Нет | 424 | 55,5 | 1,8 |
| Есть ли боль? | | | |
| Да | 289 | 37,8 | 1,8 |
| Нет | 475 | 62,2 | 1,8 |
| Боль является причиной визита? | | | |
| Да | 231 | 30,2 | 1,7 |
| Нет | 533 | 69,8 | 1,7 |
| Лист нетрудоспособности есть? | | | |
| Да | 70 | 9,2 | 1,0 |
| Нет | 694 | 90,8 | 1,0 |
| Назначено лечение боли? | | | |
| Да | 259 | 33,9 | 1,7 |
| Нет | 505 | 66,1 | 1,7 |
| Назначено дополнительное обследование? | | | |
| Да | 186 | 24,3 | 1,6 |
| Нет | 578 | 75,7 | 1,6 |
| Назначены консультации узких специалистов? | | | |
| Да | 146 | 19,1 | 1,4 |
| Нет | 618 | 80,9 | 1,4 |

Боль явилась причиной нетрудоспособности у 34 пациентов, что составило $35,79\% \pm 4,92\%$, от обратившихся за помощью трудоспособных пациентов с болью. В 81 случае ($28,03 \pm 2,64\%$) возникала необходимость в консультации узкими специалистами – неврологом (16%), хирургом (13,6%), ревматологом (12,8%), физиотерапевтом (12%).

При анализе локализации болевых синдромов по встречаемости на первом месте оказались боли в нижней части спины - 105 ($36,33 \pm 2,83\%$) пациентов, на втором месте – боль в крупных суставах. На боли в коленных суставах указывали 41 ($14,19 \pm 2,05\%$) пациент, тазобедренных суставах - 15 ($5,19 \pm 1,30\%$) пациентов (Рисунок 49).

Также причиной обращения к врачу в поликлинике были боли в области живота у 24 ($8,3 \pm 1,62\%$) пациентов, в области грудного отдела позвоночника - у 17 ($5,88 \pm 1,38\%$) человек, боли в шейном отделе позвоночника - у 15 ($5,19 \pm 1,30\%$) человек.

По результатам анализа взаимосвязи показателей «Были визиты к врачу за 30 дней» и «боль есть/нет» найденное значение p равно 0,004, это свидетельствует о влиянии присутствия боли на наличие повторных визитов к врачу (таблица 60), что является доказательством того, что пациенты с болью с большей вероятностью неоднократно в течение месяца наносят визиты в поликлинику, чем пациенты без болевого синдрома.

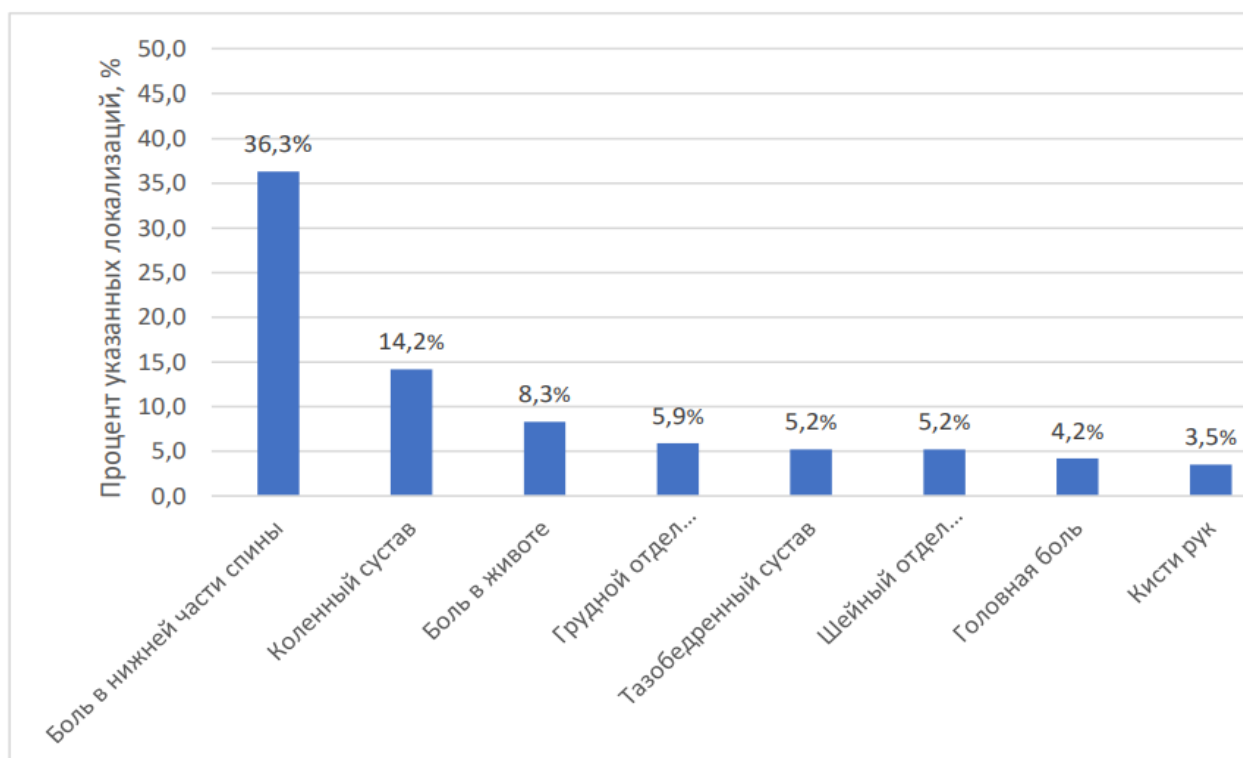


Рисунок 49 - Локализации боли, наиболее часто встречающиеся на амбулаторном приеме у терапевта.

Таблица 60 - Сопряженность наблюдаемых частот «наличие боли» и «визиты к врачу за последние 30 дней»

| Оцениваемый параметр | | БОЛЬ ЕСТЬ/НЕТ | | Всего |
|--------------------------------|-----|---------------|------|-------|
| | | Нет | Есть | |
| Были визиты к врачу за 30 дней | Нет | 283 | 141 | 424 |
| | Да | 192 | 148 | 340 |
| Всего | | 475 | 289 | 764 |

Под временной критерий «хроническая боль», с продолжительностью больше 3-х месяцев подпадало 98 ($12,83 \pm 2,78\%$) пациентов из общей выборки.

Проводилась проверка на равномерность распределения показателей в группах пациентов с острой и хронической болью. Результаты представлены в таблице 61.

Поскольку данные в группах не подчинялись закону нормального распределения, наличие различий между группами с острой и хронической болью проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (таблица 62).

Таблица 61 Результаты проверки на принадлежность закону нормального распределения показателей в группах с острой и хронической болью

| Группа | Уровень значимости, р | Вывод о подчинении данных закону о нормальном распределении |
|---------------------|-----------------------|---|
| Возраст | | |
| С острой болью | 0,001 | Не подчиняются |
| С хронической болью | <0,001 | Не подчиняются |
| ЦРШ | | |
| С острой болью | <0,001 | Не подчиняются |
| С хронической болью | <0,001 | Не подчиняются |

Оценка различий между качественными данными проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Для показателей «Группа с острой болью» и «группа с хронической болью» и «Работает да/нет» полученное значение $p < 0,001$ свидетельствует о наличии статистической взаимосвязи между длительностью боли и наличием работы. Пациенты с хронической болью достоверно реже работали, что возможно, было обусловлено также разницей в возрасте.

Таблица 62 – Результаты определения наличия различий между группами пациентов с острой и хронической болью

| Показатель | Уровень значимости, р | Вывод о наличии статистически значимых различий |
|------------|-----------------------|---|
| Возраст | <0,001 | Различия обнаружены |
| ЦРШ | 0,053 | Различия не обнаружены |

Между пациентами из групп с острой болью и хронической обнаружилось достоверное различие по возрасту ($p < 0,001$): медиана, 1 и 3 квартили возраста в группе с острой болью 61 [49; 69] год, в группе с хронической болью - 70,5 [61,5; 74] лет. Для показателя «ЦРШ» различие в данных не было статистически достоверным ($p = 0,053$), между группой с острой болью 2 [2; 4] и группой с хронической - 3 [2; 5] балла и скорее описывается в терминах «тенденция к различиям».

Проводился анализ влияния острой и хронической боли на возможность работать. По результатам анализа взаимосвязи показателей «Работает да/нет» и «группа с острой болью/ хронической болью» полученное значение $p < 0,001$ свидетельствует о наличии статистической взаимосвязи между длительностью боли и наличием работы (таблица 63). Было показано, что наличие хронической боли у пациентов снижает возможность работать, в то время как острая боль (поскольку она, чаще всего, имеет быстро обратимый характер) на наличие работы не влияет.

Таблица 63 – Таблица сопряженности критерия «работа» между группами пациентов с острой и хронической болью

| Оцениваемый параметр | | Работает да/нет | | Всего |
|----------------------|---------------------|-----------------|-----|-------|
| | | Нет | Да | |
| Группа | С острой болью | 106 | 83 | 189 |
| | С хронической болью | 76 | 22 | 98 |
| Всего | | 182 | 105 | 287 |

Также анализировалась взаимосвязь обращений к врачу по поводу боли и повторных визитов к врачу в течение последнего месяца. По результатам анализа взаимосвязи показателей «Были визиты к врачу за 30 дней» и «боль есть/нет» найденное значение p равно 0,004, что свидетельствует о наличии влияния присутствия боли на наличие визитов к врачу (таблица 64). Это служит доказательством того, что пациенты как с острой, так и с хронической болью с большей вероятностью наносят визиты в поликлинику неоднократно в течение месяца, чем пациенты без болевого синдрома.

В группе больных с хронической болью преобладали жалобы на боль внизу спины – у 36 ($36,73 \pm 4,87\%$) человек, боли в крупных суставах (коленный, тазобедренный или их сочетания) – у 26 ($26,53 \pm 4,46\%$) человек, боль грудном отделе позвоночника – у 10 ($10,2 \pm 3,06\%$) человек, боль в шейном отделе позвоночника – у 6 ($6,12 \pm 2,42\%$) человек.

Таблица 64 – Таблица сопряженности наблюдаемых частот

| Оцениваемый параметр | | Визиты к врачу за 30 дней | | Всего |
|----------------------|---------------------|---------------------------|-----|-------|
| | | Нет | Да | |
| Группа | С острой болью | 87 | 102 | 189 |
| | С хронической болью | 52 | 46 | 98 |
| Всего | | 139 | 148 | 287 |

Обращало на себя внимание то, что в группе пациентов с хронической болью наиболее часто использовались нестероидные противовоспалительные препараты, которые были назначены в 48 ($48,98 \pm 5,05\%$) случаях, из них в 10 случаях назначено одновременно два НПВП. Препараты, имеющие в своих показаниях хроническую боль (габапентиноиды, трамадол), были назначены лишь в 12 ($12,24 \pm 3,31\%$) случаях. 9 ($9,18 \pm 2,92\%$) пациентам с хронической болью был рекомендован прием препарата глюкозаминсульфата, двоим пациентам была назначена мильгама, но никому не были назначены антидепрессанты.

По данным медицинской информационной системы ФСНКЦ ФМБА России к поликлиникам лечебного учреждения и его филиала в ЗАТО г. Зеленогорска на 1 января 2021 года прикреплено в совокупности 117000 человек, которые нанесли за 2021 год 226690 визитов к терапевтам.

Таким образом, если считать, что количество визитов пациентов с болью равномерно распределено в течение года, то можно ожидать, что за год по поводу боли в поликлиники ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России должно быть нанесено около $226690 \cdot 289 / 764 = 85750$ визитов. Что составит $85750 / 117 \cdot 100 = 73290$ визитов/100 тысяч населения в год. Сама по себе цифра несет мало информации, так как в ней и пациенты с хроническими панкреатитами и острыми аппендицитами, и стенокардией.

Пациенты с хронической болью обращались в поликлиники ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России с примерной частотой $996000 \cdot 98 / 764 = 29078$ визитов в год, что составляло $29078 / 117 \cdot 100 = 24853$ визита/100 тысяч населения в год. Стоимость приема терапевта в 2022 году составляла 399 рублей. Прямые затраты на лечение хронической боли на амбулаторном этапе у терапевта без учета стоимости лекарств составляли $399 \cdot 24853 = 9916347$ рублей/100 тыс населения в год.

Имея в виду отличия в эпидемиологии болевых синдромов в разных странах, следует констатировать наличие в России отрывочных статистических данных о встречаемости болевых синдромов среди взрослого населения. [67]. Отдельные отечественные исследования в этом направлении отличаются узкой

направленностью: так, например, проведенное Российское когортное, скрининговое двухэтапное эпидемиологическое исследование распространенности невропатической боли (EPIC study) показало, что 39 % от всех обратившихся к врачу-неврологу поликлиники пациентов жаловались на наличие у них боли, в 17,8% случаев боль имела нейропатический характер. Трудно оценить, какое количество больных на приеме у терапевта жалуется на острую боль, и как часто эта боль хронизируется [48].

Однако, полученные нами данные тем ценнее, что принципиально не расходятся с мировыми представлениями о встречаемости болевых синдромов в практике врача первичного звена. В нашем исследовании боль стала поводом для визита к врачу общей практики у 30,2% пациентов. Хроническая по срокам боль присутствовала в 12,8% случаев от всех визитов к терапевту по поводу заболевания.

Согласно эпидемиологическим данным хроническая боль (ХБ) беспокоит от 24% до 46% населения, среди страдающих ХБ около 15% считают ее непереносимой [209].

По данным мировых исследований было подсчитано, что один из пяти взрослых страдает от боли, другие опросы показывают, что у 10% взрослых ежегодно диагностируется хроническая боль [160]. Очевидно, что на частоту посещений пациентом поликлиник влияет множество факторов: модель здравоохранения, наличие в стране медикаментозного страхования, предшествующий опыт пациента касательно эффективности лечения в поликлинике по поводу боли и другое...

Зарубежные авторы отмечают рост частоты обращений пациентов с болью к семейному врачу или врачу общей практики. Одно из исследований продемонстрировало, что 32,9% трудоустроенного австрийского населения в возрасте 15-65 лет, которые страдают от сильной боли, были временно нетрудоспособны из-за боли. [191] Там же отмечено, что боль влияет на такие социально-демографические факторы, как образование, доход и тип занятости.

Тем не менее, многие люди остаются на рабочем месте, несмотря на хроническую боль, сохраняя в той или иной степени работоспособность. Таким образом, проблемы для общества, касающиеся хронической боли, гораздо выше, чем можно предположить из цифр по нетрудоспособности [137]. Наше исследование также не продемонстрировало связь между наличием боли и сохранением трудоспособности. Пациенты с болью не чаще, чем без боли получали «больничный лист», в том числе, и по экономическим соображениям.

По литературным данным причиной хронической неонкологической боли в 90% случаев является патология опорно-двигательного аппарата [49]. По данным нашего исследования, наиболее частыми локализациями болей были: пояснично-крестцовый отдел позвоночника - $36,33 \pm 2,83\%$ случаев от всех пациентов с болью. Вторая по встречаемости - боль в коленных суставах, на нее жаловались $14,19 \pm 2,05\%$ пациентов с болью, боль области тазобедренных суставов - $5,19 \pm 1,30\%$ случаев. На болевые ощущения в области грудного отдела позвоночника жаловались 17 человек из выборки пациентов с болью, что составило $5,88 \pm 1,38\%$ случаев, боль в шейном отделе позвоночника – в $5,19 \pm 1,30\%$ случаев. Таким образом, боль из-за патологии позвоночника и крупных суставов встретила в общем примерно в 67% случаях. К более редким локализациям отнесены головная, лицевая боль, боль в суставах кистей рук, тазовая боль, фантомные боли и другие.

Следует отметить, что, как и в мировой литературе, наше исследование продемонстрировало статистически значимую прямую зависимость между наличием боли и частотой визитов к врачу.

Пациенты с хронической болью на приеме у терапевта не получили в назначениях антидепрессанты ни в одном из исследуемых случаях, частота назначения препаратов, в показаниях у которых есть «хроническая боль» (трамадол, габапентиноиды) не превышала 12,5%. Можно констатировать, что проблема адекватности терапии хронической боли у врачей общей практики в России схожа с мировой. Так, например, в одной из американских работ при

анализе 128 случаев хронической боли при обращении в центр боли адекватный индекс управления боли был отмечен в 51,6% случаев [161].

Таким образом, на приеме терапевта в поликлинике 30,2% пациентов имеют боевой синдром. У 12,8% пациентов на амбулаторном приеме терапевта боль являлась хронической. В 28,03% случаев пациентам с болью была назначена консультация узких специалистов. Среди болевых синдромов преобладала боль в нижней части спины – 36,3%, в 19,8% случаев встречалась боль в крупных суставах нижних конечностей. Терапия хронических болевых синдромов на амбулаторном этапе у терапевта не может быть названа достаточной и адекватной. Учитывая частоту обращений к терапевту пациентов с хроническими болевыми синдромами, исходя из тарифов 2021 года можно утверждать, что расходы только на амбулаторные консультации участкового терапевта на лечение хронических болевых синдромов может достигать 9916347рублей/100тыс населения в год.

8.3. Эпидемиологические характеристики пациентов центра лечения боли

Проанализировав данные 2206 уникальных пациентов ЦЛБ в период с 2019 по 2021 год мы пришли к выводу, что болевые синдромы встречаются чаще среди лиц женского пола, составив $67,45 \pm 1\%$ (1488 пациентов), тогда как среди мужчин всего $32,55 \pm 1\%$ (718 пациентов). Одной из возможных причин преобладания женщин в половом составе пациентов с хронической болью называют гендерный стереотип ожидания боли, согласно которому женщины стремятся сообщить о ней чаще, чем мужчины.

Медиана, 1 и 3 квартили возраста пациентов, обратившихся в центр лечения боли, составляли 58 [43; 68] лет. Для женщин эта цифра соответствовала 59 [45; 70] лет, а для мужчин 53 [40; 64] лет (рисунок 50). При этом распространенность боли увеличивалась с возрастом в диапазоне от 36 до 80 лет. Распределение возраста пациентов не подчиняется закону нормального распределения ($p < 0,001$).

Был проведен анализ возрастного состава пациентов ЦЛБ с учетом численности населения в каждой возрастной группе. Получив данные о численности населения Красноярского края по возрастам на 1 января 2022 года в открытом источнике Росстата, мы разделили количество обратившихся в ЦЛБ на количество людей в данной возрастной категории, получив условную «встречаемость» хронической боли в каждом возрасте (рисунок 51).

Данные гистограммы однозначно указывают на рост заболеваемости хронической болью с увеличением возраста. Различия по гендерному признаку кроме психологических причин могут быть также объяснены увеличением частоты развития постменопаузального остеопороза. Максимальная интенсивность болевого синдрома за последние перед обращением 4 недели в среднем составляла 8 [7;10] баллов по ЦРШ, а в момент обращения 7 [5;8] баллов по ЦРШ.

По продолжительности болевого синдрома можно выделить следующие группы пациентов: боли менее 3 месяцев – $16,46 \pm 1,14\%$, от 3 до 6 месяцев – $13,23 \pm 1,04\%$, от 6 месяцев до 1 года – $11,38 \pm 0,97\%$, от 1 года до 5 лет – $30,76 \pm 1,42\%$, более 5 лет – $28,13 \pm 1,38\%$ (рисунок 52). Эти данные демонстрируют превалирование хронического болевого синдрома среди пациентов клиники, поскольку их количество составляет 83,54% среди обратившихся, из них пациентов с болью дольше 1 года – 58,89%.

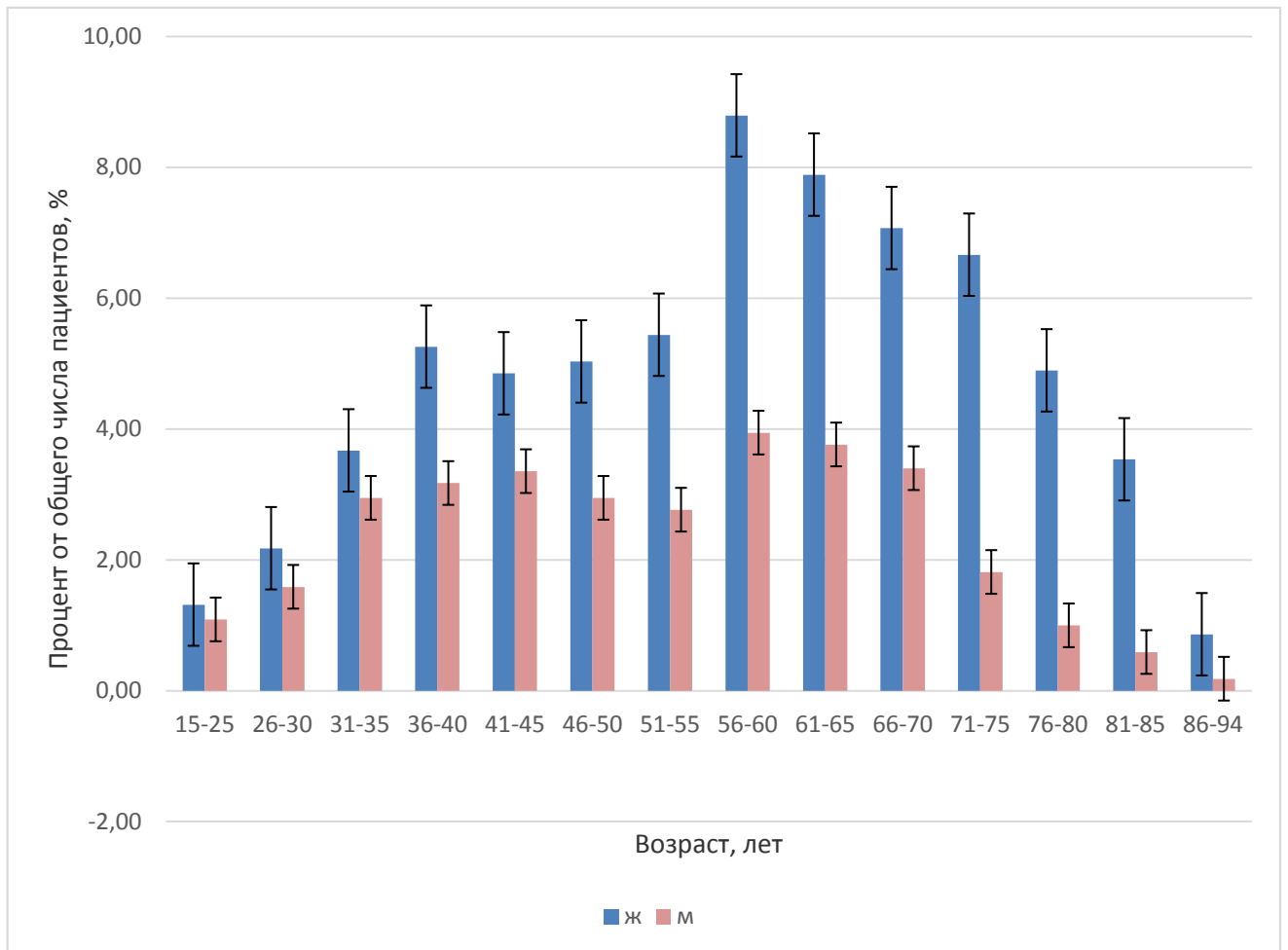


Рисунок 50 – Возрастной и гендерный состав пациентов, обратившихся за помощью в центр боли.

Проанализировав локализации болевых синдромов, мы констатируем высокую частоту боли в поясничном отделе позвоночника (ПОП) с иррадиацией в нижние конечности или без нее, болей в крупных суставах нижних конечностей, что подтверждает мировые представления о частоте локализаций хронической боли (рисунок 53).

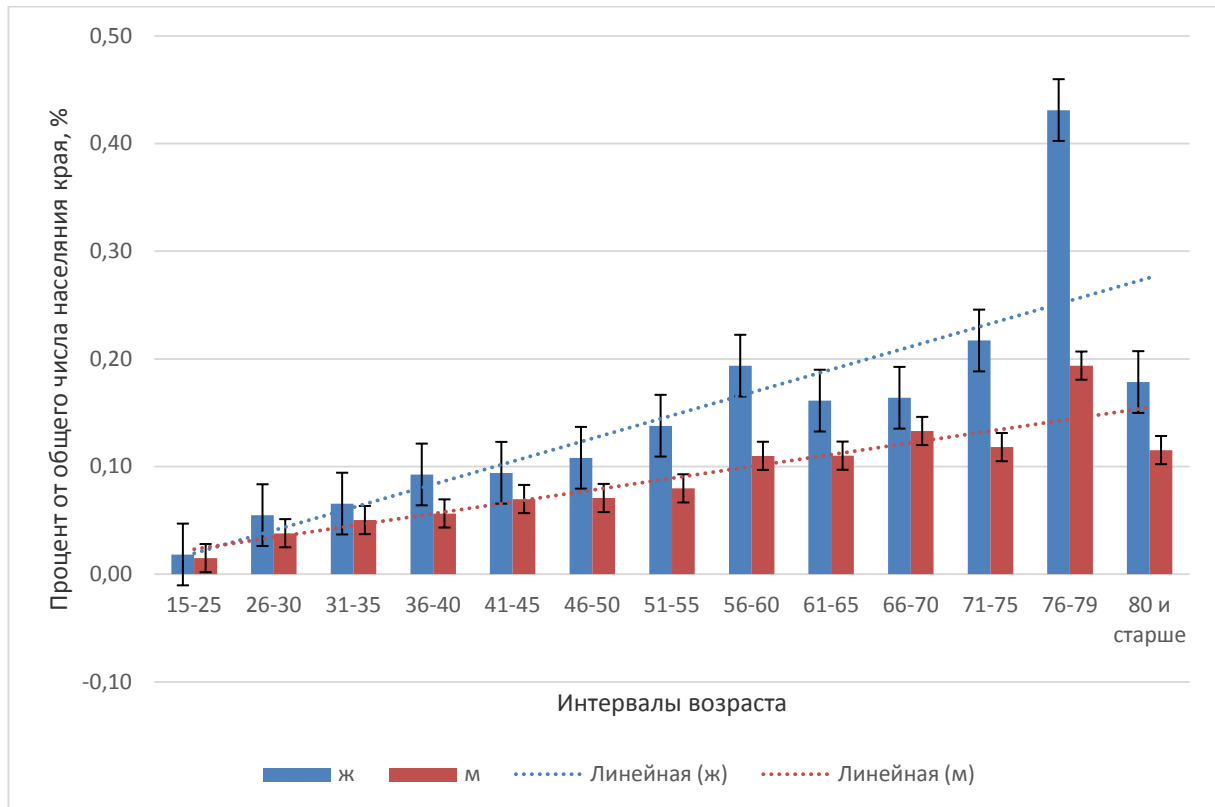


Рисунок 51 – Частота хронической боли в разных возрастных группах Красноярского края по данным обращений в ЦЛБ ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Ж- женщины, м – мужчины, линейная – линии тренда для мужчин и женщин.

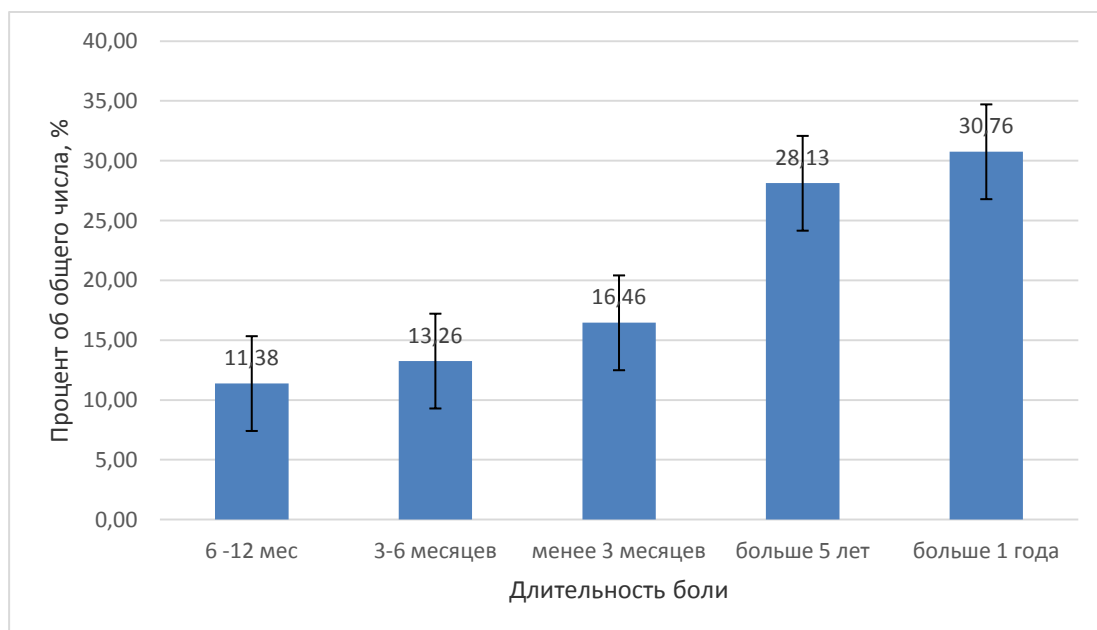


Рисунок 52 - Длительность болевого синдрома до момента обращения в центр лечения боли.

В сумме жалобы на боли внизу спины (в пояснице с или без иррадиации в нижние конечности) предъявляют $69,81\% \pm 1,41\%$ обратившихся в центр лечения боли, на боли в шее жалуется $10,72\% \pm 0,95\%$ пациентов, третья по частоте – боль в крупных суставах (тазобедренном, коленном) – $7,9\% \pm 0,83\%$, лицевая боль беспокоила в $2,45\% \pm 0,47\%$ случаев, более редкие локализации боли – тазовая боль – $1,79\% \pm 0,41\%$, головная боль – $1,32\% \pm 0,35\%$. Часто встречались сочетанные локализации болевых синдромов.

Очевидно, что за одной локализацией боли скрываются различные нозологические формы боли, что дает большее разнообразие встречающихся диагнозов. При анализе структуры встречаемости хронической боли в зависимости от нозологии, пациенты были распределены по следующим группам (рисунок 54).

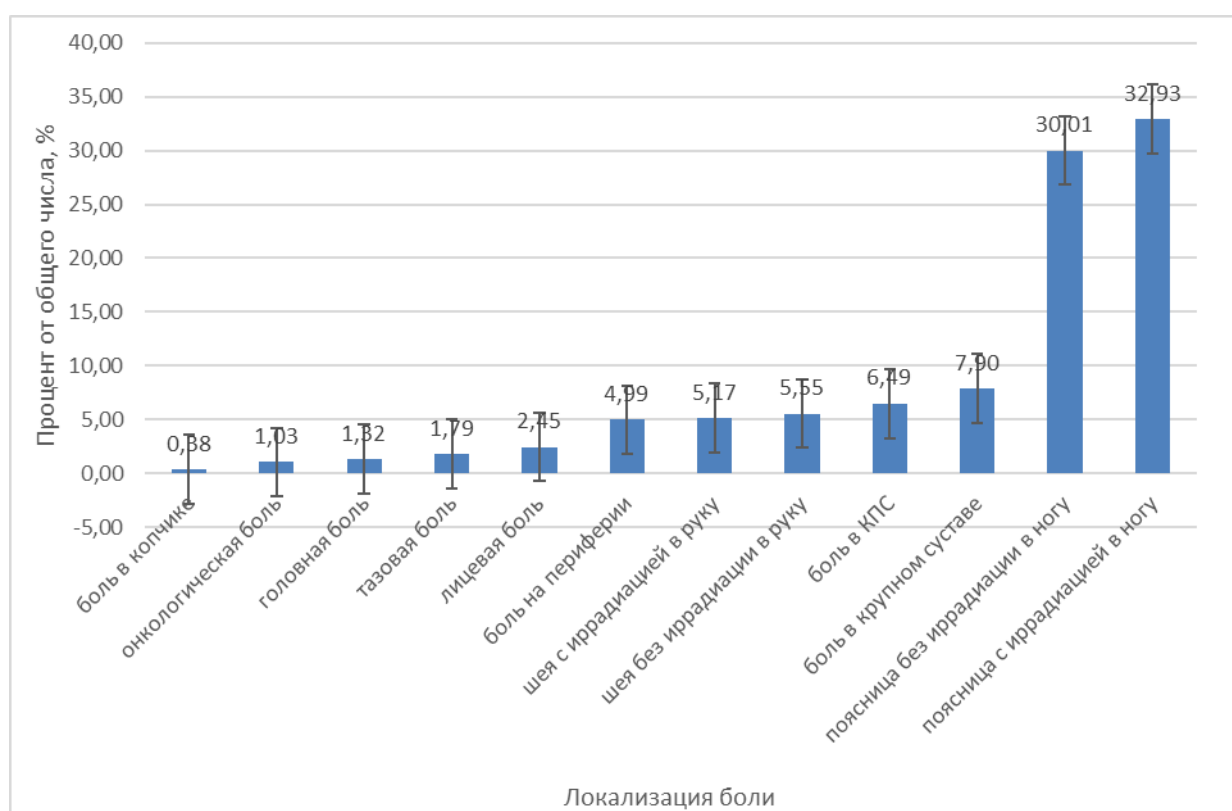


Рисунок 53 - Локализация боли у пациентов центра лечения боли.

При анализе частоты встречаемости некоторых болевых синдромов, можно сделать вывод, что наиболее часто встречается фасеточный синдром поясничного отдела позвоночника ($36,72 \pm 1,48\%$). Высокая частота корешкового болевого синдрома ($15,87 \pm 1,12\%$) не является характерной – эпидемиологические данные о корешковой боли указывают на ее встречаемость с частотой 1-5% среди населения и 5%–10% среди всех типов болевых синдромов. С большой вероятностью подобная статистика обусловлена тем, что чаще всего в центры лечения боли или специализированные отделения обращаются пациенты с наиболее устойчивыми формами боли, к которым относится корешковый синдром.

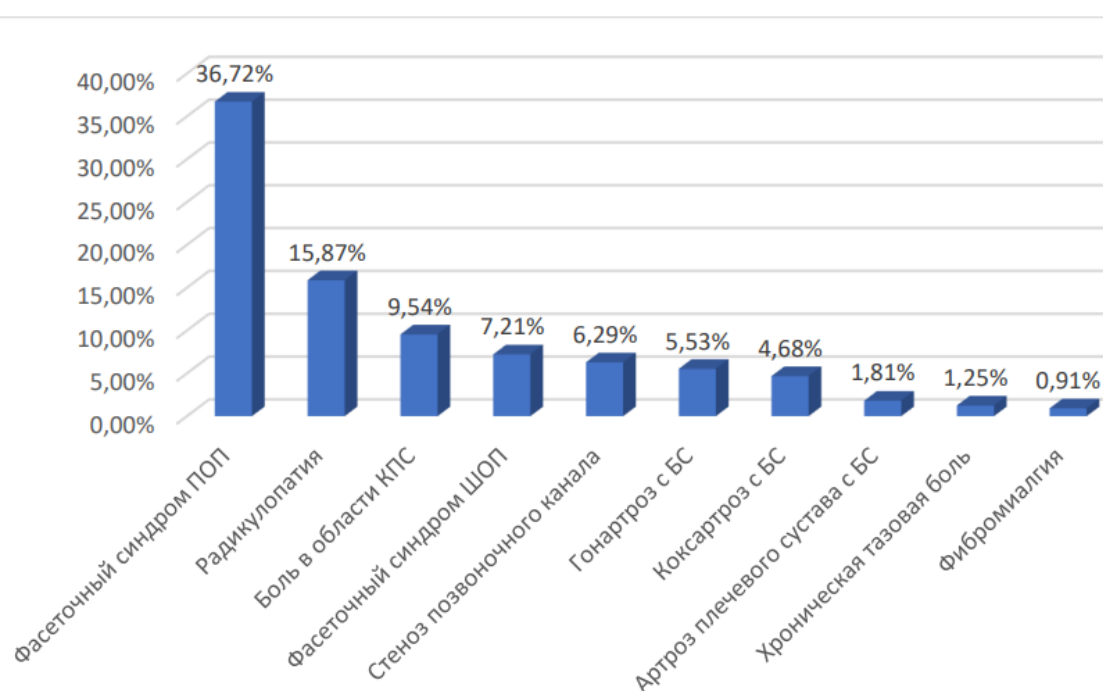


Рисунок 54 – Частота встречающихся нозологических форм хронической боли у пациентов центра лечения боли. ПОП – поясничный отдел позвоночника, ШОП – шейный отдел позвоночника, БС – болевой синдром, КПС – крестцово-подвздошное сочленение.

Боль в крестцово-подвздошном сочленении встречалась в $9,54 \pm 0,90\%$ случаев. Что соответствует среднемировым показателям встречаемости боли в области КПС среди пациентов с ХБС.

Также проводили оценку предшествующей обращению в ЦЛБ терапии, (рисунок 55). В листах первичного осмотра 845 пациентов была отметка о посещении врачей до обращения в ЦЛБ, что составило 47,77% от количества случаев, в которых был заполнен пункт «посещение других специалистов», (1769). За медицинской помощью ранее к нескольким специалистам обращался 321 пациент (медиана, 1 и 3 квартили количества посещённых специалистов 2 [2 ;3]).

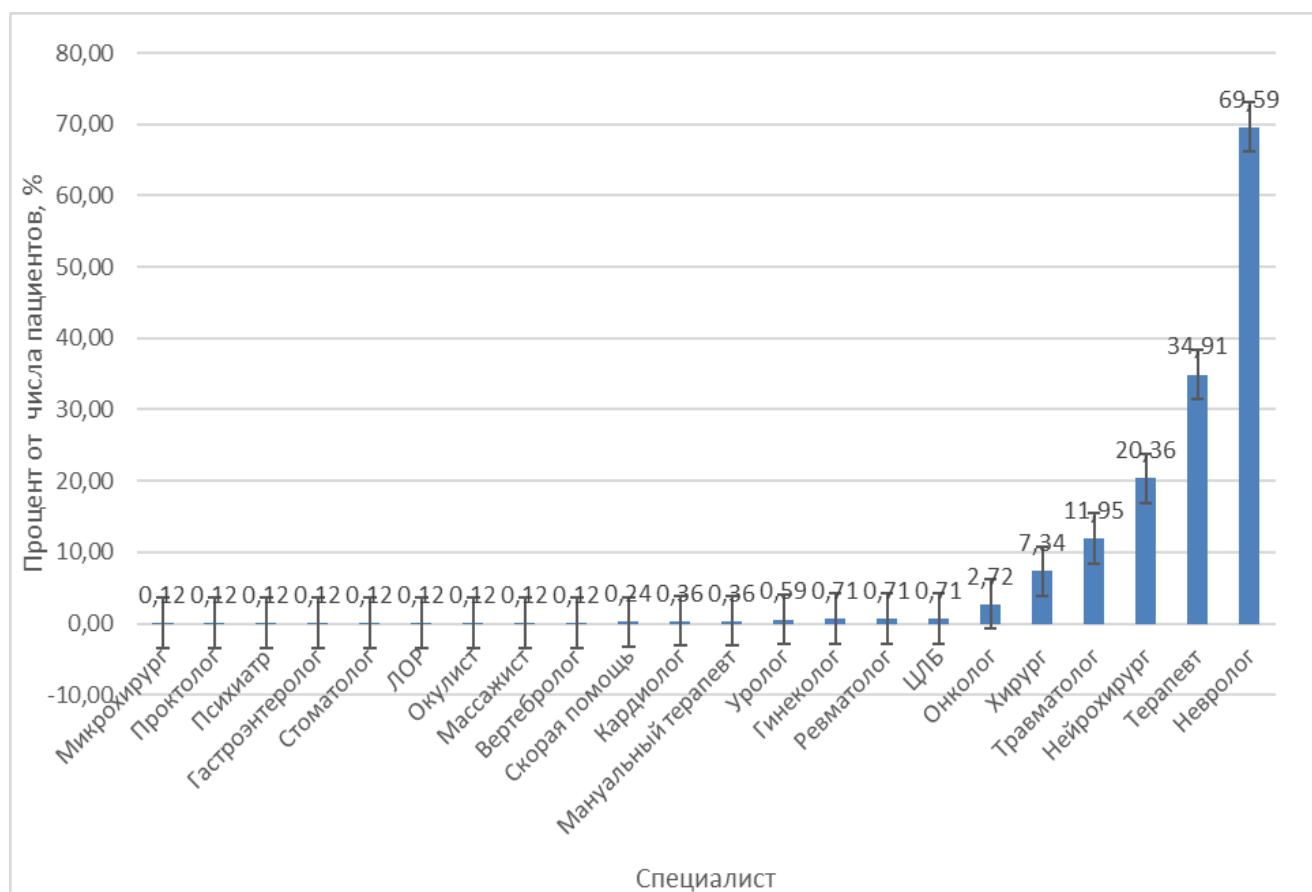


Рисунок 55 - Специалисты, к которым обращались пациенты до визита в центр лечения боли.

Пациенты, страдающие болью, обращались преимущественно к неврологу, нейрохирургу и терапевту. Однако, количество пациентов, не имевших опыта обращения к другим специалистам, говорит о том, что принцип преемственности и мультидисциплинарности пока плохо работает в реалиях настоящей системы здравоохранения.

Кроме того, как уже было сказано, до 70% пациентов обращаются за помощью в Центр лечения боли повторно, что говорит, с одной стороны, о доверии пациентов к специалистам центра и удовлетворенностью результатами лечения, с другой, просто характеризует специфику хронического процесса.

В мировой литературе встречаются периодические работы исследования эпидемиологии хронической боли. Основываясь на регистрах пациентов с хроническими боевыми синдромами, они также, как и в нашем исследовании демонстрируют преобладание женщин в общем пуле пациентов с хронической болью. Так в работе 2018 года, основанной на изучении регистра пациентов с хронической болью в штате Мэн (США) гендерное соотношение было 39,51% - мужчины, 60,49% женщины [107]. Другие авторы также отмечают преобладание хронической боли у женщин, особенно высокий этот показатель у белокожих, неиспаноязычных женщин [221]. Все авторы сходятся во мнении, что с возрастом, особенно свыше 65 лет, риск развития хронической боли повышается. И к 85 годам частота хронической боли достигает 75% пробандов в популяции [136].

В нашем исследовании разрыв между мужчинами и женщинами, обратившимися за помощью в ЦЛБ, был немного большим – 32,6% и 64,4% в пользу женщин, что, впрочем, не обязательно отражает истинную картину гендерного состава пациентов с учетом национального нежелания мужчин обращаться за помощью в лечебные учреждения. Средний уровень боли к моменту обращения был 7[5;8] баллов по ЦРШ.

Среди локализаций болевого синдрома преобладали боль внизу спины – 69,81%±1,41%, боль в крупных суставах – 7,9%±0,83%, боль в шейном отделе позвоночника – 10,72%±0,95%.

В крупных исследованиях, касающихся эпидемиологии боли, хроническая боль в нижней части спины встречается с частотой 5-45%, а острая боль той же локализации – 22-33% [110, 189]. Боль в суставах нижних конечностей - также одна из преобладающих локализаций. По данным мировых исследований частота боли в тазобедренном суставе может достигать 11-21% - острая боль и около 20% - хроническая; боль в коленном суставе – 16-27% - острая боль и около 18% - хронические формы боли [219, 220].

Наши результаты демонстрируют схожую частоту встречаемости боли внизу спины, но существенно ниже в отношении крупных суставов нижних конечностей. Вероятно, причина низкой обращаемости этих пациентов в наш центр лечения боли связана с плохой информированностью врачей ортопедов и терапевтов о современных возможностях противоболевой интервенционной терапии боли в суставах.

Около половины пациентов ЦЛБ (47,7%) до обращения к алгологу посещали врачей различных специальностей. Вероятно, истинные цифры намного больше. В среднем каждый обратился за консультацией к двум 2[2;3] различным специалистам. Зарубежные авторы также констатируют большую нагрузку на здравоохранение пациентов с ХБС [214]. Расходы на лечение боли в США оцениваются в \$560-635 миллиардов в год. Авторы сходятся во мнении, что, посещая массу врачей, пациенты с нейропатической болью «стоят» больничным кассам дороже, чем пациенты с физиологической ноцицептивной болью [155, 190]. Расходы на лечение боли превышают расходы на лечение рака и болезней сердца.

Многочисленные публикации указывают на сложность оценки стоимости лечения хронической боли, в различных методиках, дающих разные цифры, в сложности подсчета обращений за помощью по поводу боли, либо она является фоном, ухудшающим течение другого заболевания. Однако все сходятся во мнении, что кроме прямых затрат на лечение есть снижение уровня жизни и работоспособности [250].

Наши данные также доказывают, что пациенты, прежде чем оказаться в центре лечения боли много лет проводят в кабинетах поликлиник и стационаров: на длительность боли больше года до момента обращения в ЦЛБ указывают 58,89% всех пациентов, в том числе больше пяти лет боль продолжалась у 28,13% больных.

Следует резюмировать, что в целом, эпидемиология пациентов центра лечения боли схожа с общемировыми представлениями о частоте и локализации хронических болевых синдромов. Также, как и во всем мире, пациенты с ХБС оказывают серьезную нагрузку на общепольничную сеть, а лечение в центрах боли может быть оправданным и эффективным.

В центр лечения боли обращаются пациенты в возрасте от 18 до 100 лет, медиана 1 и 3 квартили составляют 59 [45;70]лет для женщин и 53[40;64]лет для мужчин. Отмечается преимущественное количество пациентов в возрасте от 36 до 80 лет. В гендерном составе пациентов женщины более, чем в два раза преобладают и встречаются в 67,45% случаев обращений, мужчины – в 32,55% случаев.

Преобладающие локализации болевых синдромов в ЦЛБ - боль в нижней части спины – 69,81%, боль в крупных суставах нижних конечностей – 7,9%, боль в шейном отделе позвоночника – 10,72%.

Хронические болевые синдромы встретились у пациентов центра лечения боли в 83,54% случаев, из них дольше года боль длилась у 58,88% пациентов, из них дольше 5 лет – у 28,13%.

До визита в центр боли о посещении других специалистов сообщили 47,77% пациентов, в среднем количество врачей, которым были нанесены визиты составило 2 [2;3], среди специальностей преобладали неврологи, нейрохирурги и терапевты.

На приеме у терапевта поликлиники пациенты жалуются на наличие боли в 30,2% случаев, встречаемость хронических болевых синдромов в амбулаторной практике терапевта составляет 12,8% от числа посещений, в 28,03% случаев пациентам с болью были назначены консультации узких специалистов. Среди

пациентов с болью преобладали болевые синдромы в нижней части спины – 36,3%, в крупных суставах нижних конечностей – 19,8%. Терапия хронических болевых синдромов в амбулаторной практике не может быть названа рациональной и достаточной.

В центре лечения боли оказываются пациенты в 83,54% случаев с хроническими болевыми синдромами, среди больных удельный вес женщин – 67,45%. Преобладают болевые синдромы в нижней части спины – 69,81% случаев, в крупных суставах нижних конечностей – в 7,9%, в шейном отделе позвоночника – 10,72% случаев.

Центр лечения боли ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России за прошедшие 8 лет принимал в год до 1011 первичных пациентов, проводя до 2905 приемов в год. Выполнялись консультации, лечебные эпидуральные, фасеточные инъекции, инъекции в крупные суставы, периферические блокады, радиочастотные денервации, нейромодуляции и имплантации нейростимуляторов спинного мозга и периферических нервов. Количество выполненных процедур достигало 1000 процедур в год. ЦЛБ соответствует отделению III уровня по классификации IASP и, исходя из мировой практики, может считаться оптимальным способом лечения хронических болевых синдромов. Учитывая огромное количество больных с ХБС, есть необходимость в создании большого количества подобных центров лечения боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения хронической боли с каждым годом приобретает все большую актуальность, в первую очередь, это связано с повышением продолжительности жизни в развитых странах. Однако, на рост количества пациентов с хроническими болевыми синдромами парадоксально влияет и развитие медицины: увеличение количества выполняемых хирургических операций, выживание пациентов с ранее неизлечимыми заболеваниями.

Около 10% пациентов во второй половине жизни страдает от хронической боли, у них снижены качество жизни, способность работать, у некоторых - способность к передвижению. Расходы больших государств на лечение хронической боли исчисляются миллиардами долларов в год, только в США прямые ежегодные затраты на медицину боли достигают до 300 миллиардов долларов.

Существующие в мире методы лечения хронической боли включают фармакотерапию, регионарную аналгезию, психотерапию, а также интервенционные способы терапии.

Хроническая боль, в том числе нейропатическая боль, хроническая ноцицептивная боль сопряжены с психопатологическими состояниями, такими как тревожность, депрессия, астенизация, инсомния, диагностика которых весьма затруднительна для врачей широкого профиля.

Все вышесказанное требует поиска эффективных способов диагностики и лечения хронической боли.

Целью нашей работы явилось улучшение результатов лечения хронической боли в многопрофильном стационаре путем совершенствования методов противоболевой терапии.

Анализ ИРЧМ корешков спинного мозга показал высокую эффективность метода лечения: интенсивность боли достоверно ($p < 0.001$) снижалась со средних за 30 дней 8 [7; 8] баллов по ЦРШ до 3 [3; 5] баллов по ЦРШ через сутки после

процедуры. Медиана боли достоверно снижалась в течение длительного времени наблюдения после проведенного интервенционного лечения и составляла 2 [1; 3] балла по ЦРШ через один месяц после процедуры и 1 [0; 1,5] балла по ЦРШ через 6 месяцев. Была выявлена корреляционная зависимость между выраженностью боли до процедуры и итоговыми значениями после проведенного лечения.

В результате оценки эффективности интервенционного лечения у пациентов с диагнозом синдром хронической фасеточной боли в поясничном отделе позвоночника не было обнаружено существенных различий между пациентами с монологической и билатеральной болью. В представленной группе пациентов было достигнуто статистически достоверное снижение уровня боли после проведения РЧА фасеточных суставов: медиана боли снижалась от среднего уровня за 30 дней – 6 [5; 7] баллов по ЦРШ до процедуры до 2 [1; 2] баллов по ЦРШ после проведенного лечения. Эффект сохранялся в течение 6 месяцев, составляя 3 [2; 4] балла по ЦРШ, что в два раза ниже исходно среднего уровня боли до процедуры.

За последние 3 года в центре боли инъекции ГКС были выполнены 196 пациентам с болью в области крестцово-подвздошного сочленения. Произвольно выбрав 40 случаев и проанализировав результаты проведенного лечения в соответствии с предложенным алгоритмом, мы выяснили, что 75% пациентов удовлетворены результатами. Медиана боли уменьшилась с максимальных 9 [7;10] баллов по ЦРШ до лечения до 3 [2;4] баллов по ЦРШ через сутки после процедуры, полученный эффект был стойким на протяжении 6 месяцев наблюдения. В 25% случаев ввиду кратковременности эффекта от блокады была выполнена РЧА крестцово-подвздошного сочленения по палисадной методике.

Предложенный алгоритм был эффективен у 71-75% пациентов с хронической болью в нижней части спины, вызванной наиболее частыми причинами – стенозом позвоночного канала, фасеточной болью, радикулопатией или болью в области КПС. При этом наилучший результат лечения ожидаемо встретился у пациентов с фасеточной болью, а самый «скромный» – у пациентов со стенозами позвоночного канала.

Предложенный алгоритм лечения пациентов, включающий этапность лечения, при необходимости консультации медицинского психолога, нейрохирурга или врачей других специальностей, проведение консилиумов, обеспечивает хорошие результаты и может быть рекомендован к широкому применению.

Учитывая неэффективность консервативных методов лечения у этой когорты пациентов, результат интервенционного лечения вкупе с рациональной фармакотерапией и психотерапией в условиях центра лечения боли следует признать отличным, соответствующим мировым показателям, а методику рекомендовать для широкого применения в условиях многопрофильных стационаров России.

Известно, что хронические болевые синдромы часто сопровождаются психопатологическими изменениями у пациентов, что, в свою очередь, делает симптомы хронической боли более тягостными и усиливают их, приводя к феномену катастрофизации ситуации у пациентов и ухудшая течение ХБС. Выявление симптомов депрессии, инсомнии, астенизации, тревожности может быть затруднительным для врачей широкого профиля, а существующие опросники для диагностики этих состояний громоздки и трудоемки в использовании. Все вышесказанное заставило нас разработать короткий «скрининговый» опросник психологического здоровья и валидизировать его на когорте пациентов с ХБС с применением существующих общепринятых опросников.

Предложенный ОПЗ состоит из 21 вопроса: четырех блоков по 3-8 вопросов, каждый из которых отвечает за выявление депрессии, астенизации, тревожности, инсомнии. Последовательно опросив с помощью ОПЗ, а затем с использованием общепринятых опросников пациентов с ХБС в нижней части спины, нам удалось доказать валидность этого опросника в сравнении со шкалой депрессии Бека, ISI – индексом выраженности инсомнии, шкалой тревожности Тейлора, шкалой астенического состояния Малковой. Нами было получено

«Свидетельство госрегистрации программ для ЭВМ (№2022662409)», содержащее ОПЗ.

С помощью ОПЗ мы оценили эффективность собственной программы психологической помощи пациентам с ХБС в нижней части спины. 14-дневный курс включал методики когнитивно-поведенческой терапии, технику «mindfulness», телесно-ориентированную психотерапию и арт-терапию. В результате достоверно снизилась частота депрессии с 55% до 35%, нарушения сна с 60% до 45%, астении - с 70% до 40%, тревожности с 55% до 35% от числа обследованных пациентов. Данный короткий курс психотерапии зарекомендовал себя как эффективный, рекомендуемый для применения у пациентов с ХБС.

Особенно сложной проблемой в лечении хронической боли считается лечение нейропатической боли, которая в более, чем 10% случаев признается фармакорезистентной. Мы предположили, что в качестве нового метода может быть эффективно подкожное введение ксенона.

Были проведены эксперименты на лабораторных животных для изучения безопасности подкожного применения ксенона. Отмечена хорошая всасываемость газа при подкожном применении, отсутствие местных и системных реакций. Гистологические исследования внутренних органов (сердца, легких, почек, печени, поджелудочной железы, селезенки) продемонстрировали отсутствие морфологических изменений. Клинический и биохимический анализы крови животных в обеих группах были идентичными, нормальными. Таким образом была продемонстрирована безопасность подкожного введения ксенона.

В следующем эксперименте на крысах была воспроизведена модель хронической нейропатической боли путем пересечения и перевязки седалищного нерва. Экспериментальным животным подкожно вводился ксенон в дозе 40 мл/кг пятикратно с интервалом в 48 часов, контрольной группе – воздух. В результате эксперимента поведение крыс из контрольной группы с подкожным введением воздуха было типичным для животных с моделью боли – они не ухаживали за шерстью, сидели в клетке на одном месте, уменьшили вес к концу эксперимента из-за сниженного питания, три крысы из шести самоампутировали пальцы и/или

когти на оперированных конечностях. Крысы, получавшие ксенон, к концу эксперимента увеличили вес, для них было характерно активное поведение, аутогруминг, все пальцы и когти на конечностях были целыми. Таким образом, впервые в мире было доказано наличие противоболевого действия у ксенона при его подкожном применении в модели нейропатической боли. Был получен патент на изобретение «Способ лечения нейропатической боли».

Получив хорошие результаты подкожного применения ксенона в эксперименте на животных, мы получили разрешение ЛЭК ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России на проведение клинического исследования подкожного введения ксенона в лечении хронической нейропатической боли, резистентной к фармакологическому лечению.

Было проведено пилотное исследование лечения хронической постгерпетической невралгии с помощью подкожного введения ксенона. Пациентам с фармакорезистентной ПГН в область пораженного дерматома вводился ксенон в дозе 7мл/кг пятикратно с интервалом в 48 часов. В 14 случаях из 16 достигнуто достоверное уменьшение интенсивности боли более, чем в 2 раза– с 7 [6; 8] баллов по ЦРШ до 3 [2; 3] баллов по ЦРШ. Кроме уменьшения интенсивности боли, пациенты отмечали снижение нейропатического компонента: с 8 [6,25; 8,00] баллов до 2,5 [2,00; 4,00] баллов к 9-му дню, а через 4 недели после окончания курса терапии - до 2 [2; 4] баллов по опроснику DN4.

Аналогичные результаты получены с помощью опросника Pain detect. У пациентов уменьшались проявления тревоги и депрессии по опроснику HADS.

Мы исследовали влияние подкожных инъекций ксенона на соматический статус пациентов. Активных жалоб на ухудшение самочувствия никто из пролеченных пациентов не предъявлял. Данные ЭКГ показали отсутствие влияния подкожных введений ксенона на проводящую систему сердца. Также мы не обнаружили достоверных различий в клинических и биохимических анализах крови до и после лечения.

В течение четырех недель по окончании курса терапии подкожным ксеноном результаты лечения были стойкими, что позволило заключить, что

ксенон, введенный подкожно в пораженный дерматом у пациентов с хронической ПГН, безопасен и обладает выраженным аналгетическим действием, уменьшая нейропатические проявления и силу боли. Нами получено уведомление о приеме и регистрации заявки о выдаче патента на изобретение «Способ лечения хронической герпетической невралгии» №202212 от 13.09.2022г.

Организованный в 2014 году центр лечения боли в ФСНКЦ ФМБА России высоко востребован среди пациентов, демонстрирует ежегодный рост числа как первичных пациентов, так и повторных визитов; в 2021 году в ЦЛБ проведено около 3000 приемов пациентов, из них больше 1000 – первичные пациенты. В ЦЛБ проводятся практически все имеющиеся в арсенале алгологов РФ интервенционные процедуры. ЦЛБ, кроме лечебной работы, проводит обучающие семинары, участвует в международных многоцентровых клинических исследованиях, является организатором ежегодной конференции, посвященной лечению хронической боли. Практически по всем критериям ЦЛБ соответствует центру III уровня по классификации IASP.

Была проведена оценка «сплошной выборки» из 764 пациентов участковых терапевтов для оценки встречаемости болевых синдромов на первичном приеме в поликлинике. Результатом стало понимание, что около 38% пациентов на приеме сообщали о наличии у них боли, но лишь в 30% случаев боль явилась поводом для визита к врачу. Хронические болевые синдромы встретились у 12,8% пациентов на приеме у терапевта поликлиники. Наиболее частыми локализациями болевых синдромов были: боль в нижней части спины – 36,3%, боль в коленных суставах – 14,2%, боль в тазобедренных суставах – 5,2%. Обнаружена корреляционная связь между наличием хронической боли и отсутствием трудовой занятости, что доказывает влияние хронической боли на работоспособность пациентов.

Назначенное пациентам с хронической болью лечение нельзя назвать «оптимальным», требуются дополнительные образовательные программы для врачей амбулаторного звена, касающиеся лечения хронической боли. Удалось

подсчитать, что только на оплату визитов к терапевтам на 100 тысяч прикрепленного населения тратится около 10 миллионов рублей в год.

Организация Центра лечения боли в многопрофильных стационарах позволяет использовать междисциплинарный подход к пациентам с ХБ. Своевременное направление пациентов с ХБС в Центр лечения боли позволит достичь 75% удовлетворенности лечением и избежать экономически нецелесообразного длительного лечения в поликлинической сети.

ВЫВОДЫ

1. При лечении хронической боли, обусловленной стенозом позвоночного канала на поясничном уровне, эпидуральное введение кортикостероидов обеспечивало снижение интенсивности до 2 [1,75; 3] баллов по цифровой рейтинговой шкале длительностью до 6 месяцев при этом удовлетворенность пациентов проведенным лечением составляла 71%.

2. При лечении радикулопатии трансфораменальные инъекции кортикостероидов приводили в течение месяца к снижению интенсивности боли до 3-4 баллов по цифровой рейтинговой шкале. Противоболевой эффект после процедуры сохранялся на протяжении 6 месяцев. Удовлетворенность проведенной терапии составляла 82,5%.

3. Радиочастотная абляция корешков спинномозговых нервов - высокоэффективный метод терапии резистентных корешковых болевых синдромов, обеспечивающий снижение интенсивности боли до 3[2;4,25] баллов по цифровой рейтинговой шкале длительностью до 6 месяцев. Пациенты были удовлетворены результатом терапии в 84,2% случаев.

4. Радиочастотная абляция фасеточных суставов у пациентов, страдающих фасеточным синдромом, является высокоэффективным хорошо переносимым методом лечения: интенсивность боли после процедуры снижалась через месяц до 2,5 [2; 4] баллов по цифровой рейтинговой шкале, через 6 месяцев – до 3 [2;4] балла по цифровой рейтинговой шкале.

5. Внутрисуставное введение кортикостероидов при синдроме крестцово-подвздошного сочленения эффективно в 75% случаев. Интенсивность боли снижалась через сутки после процедуры III до 3 [2;4] баллов по цифровой рейтинговой шкале, при этом через 30 дней интенсивность боли оценивалась в 3 [2; 5] балла по цифровой рейтинговой шкале, а через 6 месяцев - в 2 [1,75; 3] балла по цифровой рейтинговой шкале.

6. Разработан и валидизирован «Опросник психологического здоровья» пациентов с хроническими болями в спине, по своей результативности сопоставимый со шкалами тревоги Тейлора, депрессии Бека, астении Л.Д. Малковой и индексом инсомнии, позволяющий в скрининговом режиме выявить наличие часто встречающихся психопатологических состояний у пациентов с хронической болью.

7. У пациентов с болями в спине психологическое сопровождение, включающее когнитивно-поведенческую терапию, технику «mindfulness», телесно-ориентированную психотерапию и арт-терапию, позволило снизить частоту депрессии с 55% до 35%, нарушения сна с 60% до 45%, астении - с 70% до 40%, тревожности с 55% до 35%.

8. Ксенон, вводимый подкожного, не оказывает токсического действия на организм лабораторных животных и обладает выраженным аналгетическим эффектом, на основании чего в эксперименте разработан способ лечения хронической нейропатической боли.

9. Ксенон, вводимый подкожно, обладает выраженным аналгетическим эффектом и не влияет на проводящую систему сердца и показатели гомеостаза пациентов с хроническими болями, обусловленными постгерпетической невралгией. Разработан клинический протокол подкожного введения ксенона для лечения хронической нейропатической боли, обусловленной постгерпетической невралгией.

10. Обоснована целесообразность создания специализированной высокотехнологичной противоболевой службы в многопрофильном стационаре, деятельность которой обеспечивает эффективную и доступную противоболевую медицинскую помощь и экономически оправдана.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения хронической боли внизу спины в поликлинике рекомендуется назначать курс НПВС, при необходимости в комплексе с ЛФК, психотерапией; в случае наличия нейропатической боли назначать габапентиноиды в сочетании с трициклическими антидепрессантами. При неэффективности терапии на амбулаторном этапе в течение 3-х месяцев или при интенсивности боли в 4 балла по ЦРШ и выше рекомендуется рассмотреть целесообразность направления пациента в Центр лечения боли.

2. Врачам на амбулаторном приеме рекомендуется использовать опросник психологического здоровья в качестве скринингового инструмента выявления частых психопатологических состояний у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

3. Для лечения наиболее часто встречающихся видов болевых синдромов рекомендуется использовать предложенные алгоритмы.

4. Для лечения у пациентов с хроническими болевыми синдромами явлений депрессии, астенизации, тревожности или инсомнии рекомендуется проводить сеансы психотерапии с использованием методик КПТ, телесно-ориентированной психотерапии, Mindfulness-терапии, арт – терапии.

5. Пациентам с фармакорезистентными формами хронической постгерпетической невралгией рекомендуется использовать предложенный метод подкожных инъекций ксенона в область пораженного дерматома в дозировке 7мл/кг числом 5 с интервалом в 48 часов.

6. Для оказания амбулаторной помощи пациентам с хроническими болевыми синдромами в многопрофильных стационарах рекомендуется организовать кабинеты или центры лечения боли.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляются перспективными дальнейшие исследования по установлению значимости регенеративных технологий с использованием стволовых клеток и биологической терапии с применением ингибиторов фактора роста нервов у пациентов с хроническими болями после травматических повреждений и при дегенеративных нарушениях.

Важнейшим направлением исследований является выявление факторов, обуславливающих переход острой боли в хроническую, и возможности предотвращения ее развития. Представляет интерес разработка методов нейровизуализации как инструмента для оценки выявления истинных ноцицептивных коррелятов и механизмов боли.

Целесообразно дальнейшее изучение механизмов действия ксенона при его подкожном введении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DN4 - (Douleur neuropathique en 4) – опросник нейропатической боли

HADS - госпитальная шкала тревоги и депрессии

IASP - международная ассоциация изучения боли

ISI - индекс выраженности бессонницы

MPQ - McGill Pain Questionnaire – опросник боли Мак Гилла

ROC-кривая – кривая ошибок

Se - чувствительность

Sp - специфичность

Xe - ксенон

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БС - болевой синдром

ГК - гиалуроновая кислота

ГКС - глюкокортикостероиды

ДИ - доверительный интервал

ИМТ - индекс массы тела

ИРЧМ - импульсная радиочастотная модуляция

КПС - крестцово-подвздошное сочленение

КПТ - когнитивно-поведенческая психотерапия

- КТ - компьютерная томография
- ЛФК - лечебная физкультура
- МА - местный анестетик
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
- ОПЗ - опросник психологического здоровья
- ПГН - постгерпетическая невралгия
- ПОП - поясничный отдел позвоночника
- РЧ - радиочастотный
- РЧА - радиочастотная абляция
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- УЗ - ультразвук
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ХБ - хроническая боль
- ХБС - хронический болевой синдром
- цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
- ЦЛБ - центр лечения боли
- ЦРШ - цифровая рейтинговая шкала
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ШАС - шкала астенических состояний
- ШОП - шейный отдел позвоночника
- ЭВМ - электронно-вычислительная машина

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ - электрокардиография

ЭОС - электрическая ось сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александровская, Н.В. Сравнительная оценка различных методов экспериментального моделирования нейропатического болевого синдрома у крыс / Н.В. Александровская, А.А. Круглова // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 3. – С. 27–34.
2. Алкс, А.О. Материалы к внелегочному применению закиси азота в хирургии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А.О. Алкс. – Алма-Ата, 1965. – 19 с.
3. Баринов, А.Н. Диагностический триумвират боли: от понимания - к действию / А.Н. Баринов, М.Н. Плужникова // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 54–58.
4. Боль в нижней части спины при остеопорозе и синдромы, которые ее сопровождают / В.А. Пеннер, В.В. Борисенко, Ж.В. Голованева, О.П. Меженская // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 85–88.
5. Внелегочное применение циклопропана в клинике: методическое письмо / сост. И.П. Назаров, И.П. Можаяева, В.И. Пругов [и др.]. – Красноярск: [б. и.], 1979. – 15 с.
6. Волкова, З.В. О фармакологии советского циклопропана / З.В. Волкова, В.П. Смольников // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1966. – Т. 11, № 6. – С. 68–71.
7. Генов, П.Г. Лечение пациентов с хронической болью в России. Время перемен / П.Г. Генов, Ю.В. Вострецова // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 104–107.
8. Генов, П.Г. Успешное применение импульсной радиочастотной абляции ганглиев спинномозговых нервов при лечении пациента с хронической нейропатической болью в культе ампутированной конечности / П.Г. Генов, О.В. Смирнова, В.Х. Тимербаев // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 60–64.

9. Гуца, А.О. Современные возможности хирургической нейромодуляции / А.О. Гуца, В.М. Тюрников, А.А. Кашеев // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12, Спецвып. – С. 32–37.
10. Данилов, Д.С. Антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: 30-летняя история / Д.С. Данилов // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 84–93.
11. Джафаров, В.М. Стимуляция моторной коры головного мозга в лечении хронической нейропатической боли / В.М. Джафаров, А.Б. Дмитриев, Н.П. Денисова // *Неврология Сибири*. – 2018. – № 2(4). – С. 97.
12. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники / М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, Е.А. Пронина, О.П. Боброва // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2020. – № 3(123). – С. 61–69.
13. Длительная интратекальная опиоидная терапия с использованием имплантируемых программируемых устройств в лечении резистентного хронического болевого синдрома / А.М. Зайцев, Г.Р. Абузарова, М.И. Куржупов [и др.] // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 77-82.
14. Зиновьев, А.Ю. Визуализация произвольных данных методом упругих карт / А.Ю. Зиновьев, А.А. Питенко // *Радіоелектроніка, інформатика, управління*. – 2000. – № 1 (3). – С. 76–85.
15. Зиновьев, А.Ю. Метод упругих карт для визуализации данных (Алгоритмы, программное обеспечение и приложения в биоинформатике): специальность 05.13.11 «Математическое и программное обеспечение вычислительных машин, комплексов и компьютерных сетей»: диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук / Зиновьев Андрей Юрьевич. – Красноярск, 2001. – 164 с.
16. Зиновьева, О.Е. Мультидисциплинарный подход к лечению хронической неспецифической боли в спине / О.Е. Зиновьева, Д.О. Рожков // *РМЖ*. – 2018. – Т. 26, № 4-2. – С. 93–96.
17. Изолированные и сочетанные дегенеративные тандем-стенозы позвоночного канала шейного и поясничного отделов позвоночника: обзор

литературы / В.А. Бывальцев, В.В. Шепелев, С.Б. Никифоров, А.А. Калинин // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 52–61.

18. Информация об аппаратном совещании от 19 августа 2021 года // Национальная медицинская палата: [сайт]. – <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=36939> (дата обращения: 10.10.2022).

19. Картищенко, Н.Н. Основы биомоделирования / Н.Н. Картищенко. – Москва: Межакад. изд-во ВПК, 2004. – 607 с.

20. Китиашвили, И.З. Периоперационные изменения показателей гомеостаза под влиянием операции и анестезии с применением ксенона: специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Китиашвили Иракли Зурабович. – Москва, 2006. – 276 с.

21. Клинические и психодиагностические маркеры устойчивости хронического болевого синдрома в пояснично-крестцовой области после оперативного лечения / И.Д. Булюбаш, С.Г. Млявых, Н.Б. Глушкова, Е.В. Донченко // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2013. – № 1(6). – С. 7–13.

22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фасеточного синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника / Ассоциация нейрохирургов России; Н.А. Коновалов, О.Н. Древаль, А.А. Гринь [и др.]. – Москва, 2015. – 10 с. – URL: https://ruans.org/Text/Guidelines/lumbar_facet_syndrome.pdf (дата обращения: 24.11.2022).

23. Клинические рекомендации по нейрохирургическому лечению детского церебрального паралича / Ассоциация нейрохирургов России; А.В. Декопов, А.А. Томский, В.А. Шабалов [и др.]. – Москва, 2015. – 28 с. – URL: https://ruans.org/Text/Guidelines/children_cerebral_paralysis.pdf (дата обращения: 24.11.2022).

24. Кукушкин, М.Л. Диагностика и лечение неспецифической боли в нижней части спины / М.Л. Кукушкин // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 4-1. – С. 2–6.

25. Куликов, А.Ю. Критические инциденты и безопасность ксеноновой анестезии при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости / А.Ю. Куликов, О.В. Кулешов, К.М. Лебединский // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 3. – С. 22–26.
26. Лазарев, Н.В. О наркотическом действии ксенона / Н.В. Лазарев, Е.И. Люблина, Р.Я. Мадорская // Физиологический журнал СССР. – 1947. – Т. 34, № 1. – С. 131–134.
27. Лазаренко, Э.М. Применение закиси азота в комплексном лечении больных пояснично-крестцовым радикулитом: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Э.М. Лазаренко. – Красноярск, 1970. – 18 с.
28. Макаров, С.А. Антидепрессанты в лечении боли / С.А. Макаров, М.В. Чурюканов, В.В. Чурюканов // Российский журнал боли. – 2016. – № 3-4(51). – С. 74–84.
29. Марцынишина, К.Ю. Метод радиочастотной абляции в лечении больных с поясничным фасет-синдромом / К.Ю. Марцынишина // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1 S1-2. – С. 28–31.
30. Назаров, И.П. Парапульмональное применение циклопропана для снятия болевого синдрома у детей / И.П. Назаров // Вопросы экспериментальной и клинической медицины. Вып. 3: Вопросы педиатрии, акушерства, гинекологии и перипатологии. – Красноярск, 1973. – С. 18–20.
31. Необходимость и возможности организации противоболевой помощи при многопрофильных клиниках / О.И. Загоруйко, А.В. Гнездилов, Л.А. Медведева, Н.В. Самойлова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 1. – С. 13–16.
32. Новикова, В.С. Опыт применения низкотоковой, по закрытому контуру, ингаляционной анестезии на основе ксенона у пациентов хирургического профиля / В.С. Новикова, О.В. Кулешов, А.Ю. Куликов // Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии: материалы научно-образовательной конференции, Санкт-Петербург, 30–31 марта 2018 года /

Общественная организация «Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2018. – С. 93–94.

33. Новые возможности лечения болевых синдромов. Комбинированный анальгетик Залдиар / Н.А. Осипова, Г.Р. Абузарова, В.Э. Хороненко, И.Е. Сергеева // Боль. – 2004. – № 4(5). – С. 58–63.

34. Норакидзе, В.Г. Методы исследования характера личности / В.Г. Норакидзе. – Тбилиси: Мецниереба, 1975. – 244 с.

35. Опыт применения хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга / П.В. Дунц, О.И. Пак, А.С. Елицкий, Р.С. Горбаренко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 3(49). – С. 88–91.

36. Организация противоболевой помощи в Российской Федерации: методические материалы / А.В. Алексеев, Я.В. Алексеева, П.Я. Бранд [и др.]. – Москва: Медиа Сфера, 2020. – 160 с.

37. Пизова, Н.В. Боль в спине как частая причина обращения к специалисту в амбулаторных условиях / Н.В. Пизова // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 5–9.

38. Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли / Д.С. Петелин, Н.С. Истомина, Д.С. Цапко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 68–73.

39. Полуэктов, М.Г. Взаимоотношения боли и сна в клинической практике / М.Г. Полуэктов, Н.А. Шувакина, И.А. Ламкова // РМЖ. – 2019. – № 9. – С. 56–60.

40. Послеоперационное обезболивание внелегочным введением циклопропана / И.П. Назаров, И.П. Можаяева, Ю.С. Винник [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1976. – № 10. – С. 99–102.

41. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных / Л.М. Когония, Г.А. Новиков, Р.В. Орлова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3s2-2. – С. 167–186.

42. Применение ксенонотерапии при абзусной головной боли / В. Н. Ардашев, Н.И. Базий, С.В. Стеблецов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № S3. – С. 129.

43. Применения ксенона в комплексной терапии больных с заболеваниями нервной системы / Н.И. Базий, В.Н. Ардашев, В.В. Бояринцев [и др.] // Материалы IV ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей». Москва, 13 ноября 2013 г. – Москва: ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ. – С. 7–11.

44. Психологическая диагностика в практике врача: учебно-методическое пособие / редакторы-составители И.Ф. Дьяконов, Б.В. Овчинников. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. – 140 с.

45. Радиочастотная импульсная абляция спинальных ганглиев в лечении послеоперационного корешкового болевого синдрома / И.В. Волков, И.Ш. Карабаев, Д.А. Пташников [и др.] // Гений ортопедии. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 349–356.

46. Радиочастотная катетерная абляция: биофизические основы и патофизиологические аспекты / В.И. Стеклов, А.А. Серговец, Ф.Г. Рзаев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 47–56.

47. Рачин, А.П. Хроническая боль в спине (подходы к диагностике и терапии) / А.П. Рачин, А.А. Логвинова // Поликлиника. – 2014. – № 5. – С. 42–45.

48. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, А.Б. Данилов [и др.] // Боль. – 2008. – № 3(20). – С. 24–32.

49. Сабилова, М.З. Анализ современных терапевтических подходов к лечению острых и хронических болей в спине / М.З. Сабилова, М.М. Сибгатуллин, Р.А. Алтунбаев // Неврологический вестник. – 2010. – Т. 42, № 4. – С. 79–83.

50. Синдром крестцово-подвздошного сочленения: этиология, клиническая картина, диагностика и лечение / А.В. Яриков, А.В. Морев, М.В. Шпагин, А.П.

Фраерман // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 60–68.

51. Современная терминология хронической боли / В.А. Корячкин, А.П. Спасова, В.В. Хиновкер [и др.] // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 9–17.

52. Спасова, А.П. Болевой синдром в медицине критических состояний и онкологии: специальность 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Спасова Арина Павловна. – Санкт-Петербург, 2021. – 44 с.

53. Спирин, Н.Н. Проблема хронической боли в спине: фасеточный синдром / Н.Н. Спирин, Д.В. Киселев // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2015. – Т. 23, № 17. – С. 1025–1030.

54. Спондилоартроз: патогенез, клиника, диагностика и лечение (обзор литературы и собственный опыт) / А.В. Яриков, А.А. Денисов, О.А. Перльмуттер [и др.] // *Клиническая практика*. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 61–73.

55. Стрыгин, К.Н. Инсомния / К.Н. Стрыгин, М.Г. Полуэктов // *Медицинский совет*. – 2017. – № 5. – С. 52–58.

56. Табеева, Г.Р. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных / Г.Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – № 3. – С. 4–12.

57. Ткаченко, В.Д. Эффективность и продолжительность действия радиочастотной денервации фасеточных суставов при боли в нижней части спины / В.Д. Ткаченко, И.В. Портнягин, К.В. Горячева // *Российский журнал боли*. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 27–32.

58. Усова, Н.Н. Лечение хронической нейропатической боли: сложности изменения врачебного мышления / Н.Н. Усова, А.И. Савицкий, А.П. Савостин // *Рецепт*. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 159–169.

59. Усоскин, И.И. Обезболивание родов подкожным введением закиси азота / И.И. Усоскин, Р.Т. Полянская // *Казанский медицинский журнал*. – 1972. – Т. 53, № 5. – С. 49–51.

60. Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение / А.И. Исайкин, И.В. Кузнецов, А.В. Кавелина, М.А. Иванова // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 53-61.

61. Хиновкер, В.В. Моделирование хронического болевого синдрома в эксперименте на животных / В.В. Хиновкер, Е.В. Хиновкер // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 121–129.

62. Хроническая боль в Международной классификации болезней 11-го пересмотра / Н.С. Бофанова, Р.Р. Масаева, О.С. Вербицкая [и др.] // *Российский журнал боли*. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 36–39.

63. Цидик Л.И. Клиническая валидизация шкал депрессии, невротичности, соматизации, личностной тревожности и валидности модифицированного опросника невротических расстройств. / *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – Т. 55, №2. – С. 73-82

64. Чурюканов, М.В. Фармакорезистентная нейропатическая боль / М.В. Чурюканов, Е.В. Дорохов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 84–88.

65. Швачкин, С. Д. Возможности психотерапии в комплексной реабилитации пациентов с хроническими болями в спине / С.Д. Швачкин, Е.А. Лазарева, Л.Р. Курилина // *Медицинский альманах*. – 2016. – № 5(45). – С. 179–182

66. Шульгин, М.А. Интервенции в области коленных нервов в практике лечения хронической боли при остеоартрозе / М.А. Шульгин, И.О. Антонов, Р.М. Дыминов // *Российский журнал боли*. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 67–72.

67. Эрдес, Ш.Ф. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I / Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Dubinina, Е.А. Галушко // *Научно-практическая ревматология*. – 2007. – Т. 45, № 2. – С. 14–18.

68. Эффективность блокад фасеточных суставов у больных с поясничным остеохондрозом / А.С. Никитин, С.А. Асратян, Д.С. Смирнов, А.З. Шалумов // *Нейрохирургия*. – 2017. – № 3. – С. 57–62.

69. Эффективность радиочастотной денервации позвоночных сегментов / Г.И. Назаренко, А.М. Черкашов, В.И. Кузьмин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – № 2. – С. 26–31.

70. A classification of chronic pain for ICD-11 / R.D. Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // Pain. – 2015. – Vol. 156, № 6. – P. 1003–1007.

71. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group / N.D. Yeomans, Z. Tulassay, L. Juhász [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338, № 11. – P. 719–726.

72. A comprehensive review of pulsed radiofrequency in the treatment of pain associated with different spinal conditions / G. Facchini, P. Spinnato, G. Guglielmi [et al.] // The British journal of radiology. – 2017. – Vol. 90, № 1073. – P. 20150406.

73. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis / J.L. Friedly, B.A. Comstock, J. A. Turner [et al.] // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 371, № 1. – P. 11–21.

74. A Systematic Review and Best Evidence Synthesis of the Effectiveness of Therapeutic Facet Joint Interventions in Managing Chronic Spinal Pain / L. Manchikanti, A.D. Kaye, M.V. Boswell [et al.] // Pain physician. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. E535–E582.

75. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews / C. Els, T.D. Jackson, D. Kunyk [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 10, № 10. – CD012509.

76. Agmon, M. Increased insomnia symptoms predict the onset of back pain among employed adults / M. Agmon, G. Armon // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e103591.

77. Amitriptyline for neuropathic pain in adults / R.A. Moore, S. Derry, D. Aldington [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2015. – № 7. – CD008242.

78. Amorim, D. Pharmacological treatment of neuropathic pain: review of oral and topical therapy recommendations / D. Amorim // *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*. – 2015. – Vol. 2. – P. 4.

79. An alternative distal approach for the lumbar medial branch radiofrequency denervation: a prospective randomized comparative study / J.Y. Moon, P.B. Lee, Y.C. Kim [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2013. – Vol. 116, № 5. – P. 1133–1140.

80. An animal model of chronic inflammatory pain: pharmacological and temporal differentiation from acute models / A.W. Wilson, S.J. Medhurst, C.I. Dixon [et al.] // *European journal of pain*. – 2006. – Vol. 10. – P. 537–49.

81. An International Survey on the Practice of Lumbar Radiofrequency Ablation for Management of Zygapophyseal (Facet)-Mediated Low Back Pain / A. Abd-Elseyed, N. Azeem, P. Chopra [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1083–1090.

82. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.

83. Analgesics in mice used in cancer research: reduction of discomfort? / P.L. van Loo, L. A. Everse, M.R. Bernsen [et al.] // *Laboratory animals*. – 1997. – Vol. 31, № 4. – P. 318–325.

84. Ananthan, S. Chronic orofacial pain / S. Ananthan, R. Benoliel // *Journal of neural transmission (Vienna)*. – 2020. – Vol. 127, № 4. – P. 575–588.

85. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation / N.E. Burma, H. Leduc-Pessah, C.Y. Fan, T. Trang // *Journal of Neuroscience Research*. – 2016. – Vol. 95, № 6. – P. 1242–1256.

86. Anna, R. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside / R. Anna, R. Rolf, C. Mark // *Intensive care medicine experimental*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 11.

87. Antihyperalgesia effect of AMP-activated protein kinase (AMPK) activators in a mouse model of postoperative pain / V. Das, J. S. Kroin, M. Moric [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2019. – Vol. 44, № 8. – P. 781–786.

88. Anwar, K. Pathophysiology of pain / K. Anwar // *Disease-a-month*. – 2016. – Vol. 62, № 9. – P. 324–329.
89. ASIC3, but not ASIC1, channels are involved in the development of chronic muscle pain / K.A. Sluka, M.P. Price, J.A. Wemmie, M.J. Welsh // *Proceedings of the 10th World Congress on Pain* / eds. J.O. Dostrovsky, D.B. Carr, M. Koltzenburg. – Seattle: IASP Press, 2003. – P. 71–79.
90. Baliki, M.N. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection / M.N. Baliki, A.V. Apkarian // *Neuron*. – 2015. – Vol. 87, № 3. – P. 474–491.
91. Baron, R. Types of topical treatment for peripheral neuropathic pain: mechanism of action and indications / R. Baron, F. Mahn // *Schmerz*. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 317–325.
92. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials / C. Quinten, C. Coens, M. Mauer [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 865–871.
93. Bennett, D.L. H. Painful and painless channelopathies / D. L. H. Bennett, C.G. Woods // *Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 587–599.
94. Bennett, G. J. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man / G.J. Bennett, Y.K. Xie // *Pain*. – 1988. – Vol. 33, № 1. – P. 87–107.
95. Bertilsson, L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19 / L. Bertilsson // *Clinical pharmacokinetic*. – 1995. – Vol. 29, № 3. – P. 192–209.
96. Billups, S.J. Injury in an elderly population before and after initiating a skeletal muscle relaxant / S.J. Billups, T. Delate, B. Hoover // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 45, № 4. – P. 485–491.
97. Blueberries Improve Pain, Gait Performance, and Inflammation in Individuals with Symptomatic Knee Osteoarthritis / C. Du, A. Smith, M. Avalos [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 290.

98. Bogduk, N. The anatomy of the so-called “articular nerves” and their relationship to facet denervation in the treatment of low back pain / N. Bogduk, D.M. Long // *Journal of neurosurgery*. – 1979. – Vol. 51, № 2. – P. 172–177.
99. Bouhassira, D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology / D. Bouhassira // *Revue neurologique (Paris)*. – 2019. – Vol. 175, № 1-2. – P. 16–25.
100. Boyd, B.S. Impact of movement sequencing on sciatic and tibial nerve strain and excursion during the straight leg raise test in embalmed cadavers / B.S. Boyd, K.S. Topp, M.W. Coppieters // *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. – 2013. – Vol. 43, № 6. – P. 398–403.
101. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review / A. Malfliet, I. Coppieters, P. Van Wilgen [et al.] // *European journal of pain*. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 769–786.
102. Brain imaging of pain sensitization in patients with knee osteoarthritis / J. Pujol, G. Martínez-Vilavella, J. Llorente-Onaindia [et al.] // *Pain*. – 2017. – Vol. 158, № 9. – P. 1831–1838.
103. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults / T.E. Cooper, J. Chen, P.J. Wiffen [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2018. – Vol. 3, № 3. – CD012182.
104. Cárdenas Fernández, R. The neuromatrix and its importance in pain neurobiology / R. Cárdenas Fernández // *Investigacion clinica*. – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 109–110.
105. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology / M. Schmidt, M. Lamberts, A.-M. Olsen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 13. – P. 1015–1023.
106. Characteristics and factors associated with pain in older homeless individuals: results from the health outcomes in people experiencing homelessness in older middle age (HOPE HOME) study / J.C. Landefeld, C. Miaskowski, L. Tieu [et al.] // *The journal of pain*. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 1036–1045.

107. Characterizing the demographics of chronic pain patients in the state of Maine using the Maine all payer claims database / J. Malon, P. Shah, W.Y. Koh [et al.] // BMC Public Health. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 810.
108. Cheng, J. The HHS pain management best practice Inter-Agency Task force report calls for patient-centered and individualized care / J. Cheng, M. Rutherford, V.M. Singh // Pain Medicine. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1–3.
109. Choudhary, N. Experimental animal models for rheumatoid arthritis / N. Choudhary, L.K. Bhatt, K.S. Prabhavalkar // Immunopharmacology and Immunotoxicology. – 2018. – Vol. 40, № 3. – P. 193–200.
110. Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey / M.M. Husky, F. Ferdous Farin, P. Compagnone [et al.] // Health and quality of life outcomes. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 195.
111. Chronic constriction injury of the infraorbital nerve in the rat using modified syringe needle / M. Kernisant, R.W. Gear, L. Jasmin [et al.] // Journal of Neuroscience Methods. – 2008. – Vol. 172, № 1. – P. 43–47.
112. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019 / C. E. Zelaya, J.M. Dahlhamer, J.W. Lucas, E.M. Connor // NCHS Data Brief. – 2020. – № 390. – P. 1–8.
113. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) / R.D. Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // Pain. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 19–27.
114. Clark, J. D. Ketamine for chronic pain: Old drug new trick? / J.D. Clark // Anesthesiology. – 2020. – Vol. 133, № 1. – P. 13–15.
115. Clinical predictors of success and failure for lumbar facet radiofrequency denervation / S.P. Cohen, R.W. Hurley, P.J. Christo [et al.] // The Clinical journal of pain. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 45–52.
116. Co-Combination of Pregabalin and Withaniacoagulans-Extract-Loaded Topical Gel Alleviates Allodynia and Hyperalgesia in the Chronic Sciatic Nerve Constriction Injury for Neuropathic Pain in Animal Model / A. Asghar, M.N. Aamir, F.A. Sheikh [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27, № 14. – P. 4433.

117. Cohen, I. What's new in chronic pain pathophysiology / I. Cohen, M.J. Lema // Canadian journal of pain. – 2020. – Vol. 4, № 4. – P. 13–18.
118. Cohen, S.P. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances / S.P. Cohen, L. Vase, W.M. Hooten // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10289. – P. 2082–2097.
119. Cohen, S.P. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications / S.P. Cohen, J. Mao // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. f7656.
120. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials / L. Manchikanti, D.E. Nampiaparampil, K.N. Manchikanti [et al.] // Surgical neurology international. – 2015. – Vol. 6 (Suppl. 4). – P. S194–S235.
121. Conventional (Simplicity III) and Cooled (SInergy) Radiofrequency for Sacroiliac Joint Denervation: One-Year Retrospective Study Comparing Two Devices / A. Tinnirello, S. Barbieri, M. Todeschini, M. Marchesini // Pain Medicine. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 1731–1744.
122. Cooled radiofrequency ablation compared with a single injection of hyaluronic acid for chronic knee pain: a multicenter, randomized clinical trial demonstrating greater efficacy and equivalent safety for cooled radiofrequency ablation / A.F. Chen, F. Khalouf, K. Zora [et al.] // The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume. – 2020. – Vol. 102, № 17. – P. 1501–1510.
123. Cooled radiofrequency neurotomy of the articular sensory branches of the obturator and femoral nerves – combined approach using fluoroscopy and ultrasound guidance: technical report, and observational study on safety and efficacy / L. Kapural, S. Jolly, J. Mantoan [et al.] // Pain Physician. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 279–284.
124. Cullen, S.C. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton / S.C. Cullen, E.G. Gross // Science. – 1951. – Vol. 113, № 2942. – P. 580–582.

125. Curative effect and mechanism of radiofrequency ablation nucleoplasty in the treatment of cervical vertigo / H.D. Yin, X.M. Zhang, M.G. Huang [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2017. – Vol. 90, № 1072. – P. 20150772.
126. Dagnino, A. P. A. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives / A. P. A. Dagnino, M.M. Campos // *Frontiers in human neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 736688.
127. Dansie, E. J. Assessment of patients with chronic pain / E.J. Dansie, D.C. Turk // *British journal of anaesthesia*. – 2013. – Vol. 111, № 1. – P. 19–25.
128. Deoxycholic acid activates and sensitizes vagal nociceptive afferent C-fibers in guinea pig esophagus / X. Yu, Y. Hu, M. Yu [et al.] // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. – 2021. – Vol. 321, № 2. – P. G149–G156.
129. Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering / J.E. Kim, D.H. Song, S.H. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0194288.
130. Dietary Patterns and Interventions to Alleviate Chronic Pain / S. Dragan, M.C. Șerban, G. Damian [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2510.
131. Do Epidural Injections Provide Short- and Long-term Relief for Lumbar Disc Herniation? A Systematic Review / L. Manchikanti, R.M. Benyamin, F.J. Falco [et al.] // *Clinical orthopaedics and related research*. – 2015. – Vol. 473, № 6. – P. 1940–1956.
132. Dobkin, P.L. Organizing health services for patients with chronic pain:when there is a will there is a way / P.L. Dobkin, L.J. Boothroyd // *Pain Medicine*. – 2007. – Vol. 9, № 7. – P. 881–889.
133. Does diet play a role in reducing nociception related to inflammation and chronic pain? / G. Bjørklund, J. Aaseth, M.D. Doşa [et al.] // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 66. – P. 153–165.
134. Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review / I. A. C. Baert, E. Lluch, T. Mulder [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 213–223.

135. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? / P. Suri, J. Rainville, L. Kalichman, J.N. Katz // JAMA. – 2010. – Vol. 304, № 23. – P. 2628–2636.
136. Domenichiello, A. F. The silent epidemic of chronic pain in older adults / A.F. Domenichiello, C.E. Ramsden // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. – 2019. – Vol. 93. – P. 284–290.
137. Dorner, T. E. Pain and chronic pain epidemiology / T.E. Dorner // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2018. – Vol. 130. – P. 1–3.
138. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial / C.G. Vance, B.A. Rakel, N.P. Blodgett [et al.] // Physical therapy. – 2012. – Vol. 92, № 7. – P. 898–910.
139. Efficacy and safety of fasinumab in patients with chronic low back pain: a phase II/III randomised clinical trial / P. Dakin, A.J. Kivitz, J.S. Gimbel [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2021. – Vol. 80, № 4. – P. 509–517.
140. Efficacy of Radiofrequency Neurotomy in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis / R.N. Janapala, L. Manchikanti, M.R. Sanapati [et al.] // Journal of pain research. – 2021. – Vol. 14. – P. 2859–2891.
141. Efficacy of Sacroiliac Joint Injection With Anesthetic and Corticosteroid: A Prospective Observational Study / S. N. F. Ab Aziz, Z. Zakaria Mohamad, R.K. Karupiah [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. e24039.
142. Efficacy of Short-Term Spinal Cord Stimulation in Acute/Subacute Zoster-Related Pain: A Retrospective Study / D.S. Dong, X. Yu, C.F. Wan [et al.] // Pain Physician. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. E633–E645.
143. Engel, G. L. The clinical application of the biopsychosocial model / G.L. Engel // The American journal of psychiatry. – 1980. – Vol. 137, № 5. – P. 535–544.
144. Ennaceur, A. Preclinical animal anxiety research - flaws and prejudices / A. Ennaceur, P.L. Chazot // Pharmacology research & perspectives. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. e00223.

145. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis / R. Chou, R. Hashimoto, J. Friedly [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 163, № 5. – P. 373–381.
146. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M.C. Bicket, J.M. Horowitz, H.T. Benzon, S.P. Cohen // *The spine journal*. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 348–362.
147. Epidural Steroid Injections / C. Boqing, J. A. Cesare, M. J. Mehnert [et al.] // *Medscape: [site]*. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/325733> (date accessed: 09.05.2022).
148. Epstein, N.E. Lumbar spine stenosis / N.E. Epstein // *Youmans Neurological Surgery* / ed. H.R. Winn. – 6th ed. – WB Saunders Philadelphia 2011. – P. 2923–2934.
149. Estándares de calidad asistencial y catálogo de procedimientos de las unidades de dolor crónico / J.L. de la Calle, D. Abejón, J. Cid [et al.] // *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. – 2010. – № 17. – P. 114–133.
150. Evidence-Based Role of Nutrients and Antioxidants for Chronic Pain Management in Musculoskeletal Frailty and Sarcopenia in Aging / S. Perna, T.A. Alalwan, S. Al-Thawadi [et al.] // *Geriatrics*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 16.
151. Exploring the role of cAMP in gabapentin mediated pain attenuating effects in chronic constriction injury model in rats / D. Sharma, A S. Jaggi, K. Arora, A. Bali // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – Vol. 58. – P. e19362.
152. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management / R. Perolat, A. Kastler, B. Nicot [et al.] // *Insights into imaging*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 773–789.
153. Facetoplasty using radiofrequency thermocoagulation for facet joint hypertrophy / J. Oh, D. Jo, K. Kim [et al.] // *Pain Physician*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. E649–E652.
154. Fulranumab in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: observations from a randomized, double-blind, placebo-controlled study / H. Wang, L.J. Russell, K.M. Kelly [et al.] // *BMC Urology*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 2.

155. Gaskin, D. J. The economic costs of pain in the United States / D.J. Gaskin, P. Richard // *The journal of pain*. – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 715–724.
156. Gaskin, D. J. The Economic Costs of Pain in the United States / D. J. Gaskin, P. Richard // *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* / Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92521/> (date accessed: 10.10.2022).
157. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition / L. Diatchenko, G.D. Slade, A.G. Nackley [et al.] // *Human molecular genetics*. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 135–143.
158. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10100. – P. 1211–1259.
159. Gloth, F.M. Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and nonopioids / F.M. Gloth // *The Journal of Pain*. – 2011. – Vol. 12, № 3 (Suppl. 1). – P. S14–S20.
160. Goldberg, D.S. Pain as a global public health priority / D.S. Goldberg, S.J. McGee // *BMC Public Health*. – 2011. – Vol. 11. – P. 770.
161. Green, C. The adequacy of chronic pain management prior to presenting at a tertiary care pain center: the role of patient socio-demographic characteristics / C. Green, T. Hart-Johnson // *The journal of pain*. – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 746–754.
162. Grundy, L. Visceral Pain / L. Grundy, A. Erickson, S.M. Brierley // *Annual review of physiology*. – 2019. – Vol. 81. – P. 261–284.
163. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence / I. Tegeder, M. Costigan, R.S. Griffin [et al.] // *Nature medicine*. – 2006. – Vol. 12, № 11. – P. 1269–1277.

164. Heinricher, M.M. Pain Modulation and the Transition from Acute to Chronic Pain / M.M. Heinricher // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2016. – Vol. 904. – P. 105–115.
165. Höcker, J. Xenonnarkosen - Klinische Besonderheiten, Vor- und Nachteile sowie mögliche Einsatzgebiete [Xenon anaesthesia--clinical characteristics, benefits and disadvantages and fields of application] / J. Höcker, M. Grünewald, B. Bein // *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 374–380.
166. How to objectively assess and observe maladaptive pain behaviors in clinical rehabilitation: a systematic search and review / F. Naye, C. Cachinho, A.P. Tremblay [et al.] // *Archives of physiotherapy*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15.
167. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 09/2020). – URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (date accessed: 02.10.2020).
168. Imamura, Y. Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats / Y. Imamura, H. Kawamoto, O. Nakanishi // *Experimental Brain Research*. – 1997. – Vol. 116, № 1. – P. 97–103.
169. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of Germans aged 50 or above / D. Curran, R. Schmidt-Ott, U. Schutter [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 496.
170. Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults / N.E. O'Connell, M.C. Ferraro, W. Gibson [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – № 12. – CD013756.
171. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future / J.R. Gatchel, D.D. McGeary, C.A. McGeary, B. Lippe // *American Psychologist*. – 2014. – Vol. 69, № 2. – P. 119–130.
172. Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain / C. Eccleston, E. Fisher, K.H. Thomas [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 11, № 11. – CD010323.
173. Is kinesiophobia and pain catastrophising at baseline associated with chronic pain and disability in whiplash-associated disorders? A systematic review / A.

Luque-Suarez, D. Falla, J.M. Morales-Asencio, J. Martinez-Calderon // *British journal of sports medicine*. – 2020. – Vol. 54, № 15. – P. 892–897.

174. Ji, R.R. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? / R.R. Ji, T. Berta, M. Nedergaard // *Pain*. – 2013. – Vol. 154 (Suppl.1). – P. S10–S28.

175. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / V. Orhurhu, M.S. Orhurhu, A. Bhatia, S.P. Cohen // *Anesthesia and analgesia*. – 2019. – Vol. 129, № 1. – P. 241–254.

176. Kim, S. Protective and Risk Factors at the Intersection of Chronic Pain, Depression, Anxiety, and Somatic Amplification: A Latent Profile Approach / S. Kim, J. Lee, D. Boone // *Journal of Pain Research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1107–1121.

177. Krischner, M. Zur elektrochirurgie [For electrosurgery] / M. Krischner // *Arch. Klin. Chir.* – 1931. – Vol. 147. – P. 761.

178. Kuhnen, C.M. Serotonergic genotypes, neuroticism, and financial choices / C.M. Kuhnen, G.R. Samanez-Larkin, B. Knutson // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54632.

179. Kwak, S.G. Effectiveness of pulsed radiofrequency treatment on cervical radicular pain / S.G. Kwak, D.G. Lee, M.C. Chang // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 31. – P. e11761.

180. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: 8 to 10 year results from the maine lumbar spine study / S.J. Atlas, R.B. Keller, Y.A. Wu [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2005. – Vol. 30, № 8. – P. 936–943.

181. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels / J. Younger, N. Noor, R. McCue, S. Mackey // *Arthritis and Rheumatism*. – 2013. – Vol. 65, № 2. – P. 529–538.

182. Lumbar radiofrequency ablation interfering with S1 dorsal root ganglion stimulation systems: experience from two cases / K.B. Chapman, F. Schirripa, T. Yousef [et al.] // *Pain Practice*. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 780–786.

183. Majeed, M. H. Psychotherapeutic interventions for chronic pain: Evidence, rationale, and advantages / M.H. Majeed, A.A. Ali, D.M. Sudak // *International journal of psychiatry in medicine*. – 2019. – Vol. 54, № 2. – P. 140–149.
184. Makharita, M.Y. Effect of Repeated Paravertebral Injections with Local Anesthetics and Steroids on Prevention of Post-herpetic Neuralgia / M.Y. Makharita, Y.M. Amr // *Pain Physician*. – 2020. – Vol. 23, № 6. – P. 565–572.
185. Maze, M. Neuroprotective Properties of Xenon / M. Maze, T. Laitio // *Molecular neurobiology*. – 2020. – Vol. 57, № 1. – P. 118–124.
186. Measuring single constructs by single items: Constructing an even shorter version of the "Short Five" personality inventory / K. Konstabel, J.-E. Lonnqvist, S. Leikas [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0182714.
187. Meints, S.M. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes / S.M. Meints, R.R. Edwards // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 87 (Pt. B). – P. 168–182.
188. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain / M. Iskedjian, B. Bereza, A. Gordon [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 17–24.
189. Meucci, R.D. Prevalence of chronic low back pain: systematic review / R.D. Meucci, A.G. Fassa, N. M. X. Faria // *Revista de saude publica*. – 2015. – Vol. 49. – P. 1.
190. Mills, S. E. E. The Economic Costs of Pain in its epidemiology and associated factors in population-based studies / S. E. E. Mills, K.P. Nicolson, B.H. Smith // *British journal of anaesthesia*. – 2019. – Vol. 123, № 2. – P. 273–283.
191. Mittendorfer-Rutz, E. Socio-economic factors associated with the 1- year prevalence of severe pain and pain-related sickness absence in the Austrian population / E. Mittendorfer-Rutz, T.E. Dorner // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2018. – Vol. 130, № 1-2. – P. 4–13.
192. Moisset, X. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary / X. Moisset, D. Bouhassira, N. Attal // *Revue neurologique*. – 2021. – Vol. 177, № 7. – P. 834–837.

193. Morin, C.M. Insomnia: psychological assessment and management / C.M. Morin. – New York : Guilford Press, 1993. – 238 p.
194. Mork, P.J. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway / P.J. Mork, T. I. L. Nilsen // Arthritis and rheumatism. – 2012. – Vol. 64, № 1. – P. 281–284.
195. Morphine paradoxically prolongs neuropathic pain in rats by amplifying spinal NLRP3 inflammasome activation / P.M. Grace, K.A. Strand, E.L. Galer [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2016. – Vol. 113, № 24. – P. E3441–E3450.
196. Movements of the lumbo-sacral nerve roots in the spinal canal induced by straight leg raising test: an anatomical study / A. Bellier, A. Latreche, L. Tissot [et al.] // Surgical and radiologic anatomy. – 2018. – Vol. 40, № 11. – P. 1223–1230.
197. Naber, J. Clinical efficacy assessment of cooled radiofrequency ablation of the hip in patients with avascular necrosis / J. Naber, N. Lee, L. Kapural // Pain management. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 355–359.
198. Nelson, J. Acute Herpes Zoster Neuritis and Postherpetic Neuralgia / J. Nelson // Practical Pain Management. – 2010. – Vol. 10, № 9. – URL: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/cluster-headache/acute-treatment-cluster-headache> (date accessed: 12.09.2021).
199. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms / K. Meacham, A. Shepherd, D.P. Mohapatra, S. Haroutounian // Current pain and headache reports. – 2017. – Vol. 21, № 6. – P. 28.
200. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions / M.A. Fitzcharles, S.P. Cohen, D.J. Clauw [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10289. – P. 2098–2110.
201. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome / G. Pagliai, I. Giangrandi, M. Dinu [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2525.

202. Ohayon, M.M. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia / M.M. Ohayon // *Journal of Psychiatric Research*. – 2005. – Vol. 39, № 2. – P. 151–159.
203. Open field and a behavior score in PNT model for neuropathic pain in pigs / D. Castel, I. Sabbag, E. Nasaev [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2018. – Vol. 11. – P. 2279–2293.
204. Oral delivery of xenon for cardiovascular protection / X. Yin, M.R. Moody, V. Hebert [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 14035.
205. Outcome of transforaminal epidural steroid injection for lumbar radiculopathy: initial three-year experience at Upendra Devkota Memorial-National Institute of Neurological and Allied Sciences, Nepal / P. Shrestha, L. Subba, P. Agrawal, S. Lohani // *Chinese neurosurgical journal*. – 2020. – Vol. 6. – P. 6.
206. Pain as a threat to the social self: a motivational account / K. Karos, A. C. Williams, A. Meulders, J. W. S. Vlaeyen // *Pain*. – 2018. – Vol. 159, № 9. – P. 1690–1695.
207. Paracetamol, NSAIDS and opioid analgesics for chronic low back pain: a network meta-analysis / M.K. Bagg, A.J. McLachlan, C.G. Maher [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – № 6. – CD013045.
208. Patel, R. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain / R. Patel, A.H. Dickenson // *Pharmacology research & perspectives*. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. e00205.
209. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain / C. Leone, A. Biasiotta, S. La Cesa [et al.] // *Future Neurology*. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 497–509.
210. Patients in general practice share a common pattern of symptoms that is partly independent of the diagnosis / M. Kjeldsberg, H. Tschudi-Madsen, I. Mdala [et al.] // *Scandinavian journal of primary health care*. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 184–193.
211. Petrov, E. Xenon as a transdermal enhancer for niacinamide in Strat-M™ membranes / E. Petrov, A. Verkhovskiy // *Medical gas research*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 24–27.

212. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations / X. Moisset, D. Bouhassira, J. Avez Couturier [et al.] // *Revue neurologique*. – 2020. – Vol. 176, № 5. – P. 325–352.
213. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis / N.B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 162–173.
214. Phillips, C. J. The cost and burden of chronic pain / C.J. Phillips // *Reviews in pain*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 2–5.
215. Pickering, G. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review / G. Pickering, V. Morel // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 4–13.
216. Pillay, T. Chronic pain perceptions and cultural experience / T. Pillay, H. A. van Zyl, D. Blackbeard // *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. – 2014. – Vol. 113. – P. 151–160.
217. Post-herpetic Neuralgia: A Systematic Review of Current Interventional Pain Management Strategies / A. Aggarwal, V. Suresh, B. Gupta, S. Sonthalia // *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 265–274.
218. Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures / ed. N. Bogduk. – 2nd ed. – San Francisco : International Spine Intervention Society, 2013. – P. 457–488.
219. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study / K.V. Patel, J.M. Guralnik, E.J. Dansie, D.C. Turk // *Pain*. – 2013. – Vol. 154, № 12. – P. 2649–2657.
220. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: an analysis based on health insurance claims data / A. Postler, A.L. Ramos, J. Goronzy [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2018. – Vol. 13. – P. 2339–2349.
221. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016 / J. Dahlhamer, J. Lucas, C. Zelaya [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2018. – Vol. 67, № 36. – P. 1001–1006.

222. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies / A. Fayaz, P. Croft, R.M. Langford [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. e010364.
223. Prevalence of chronic pain, especially headache, and relationship with health-related quality of life in middle-aged Japanese residents / J. Mitoma, M. Kitaoka, H. Asakura [et al.] // *Health*. – 2016. – Vol. 8. – P. 116–124.
224. Prospective, multicenter, randomized, crossover clinical trial comparing the safety and effectiveness of cooled radiofrequency ablation with corticosteroid injection in the management of knee pain from osteoarthritis / T. Davis, E. Loudermilk, M. DePalma [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 84–91.
225. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents / E. Fisher, E. Law, J. Dudeney [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2019. – Vol. 4, № 4. – CD011118.
226. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults / A. C. C. de Williams, E. Fisher, L. Hearn, C. Eccleston // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – № 8. – CD007407.
227. Psycho-sensory relationships in chronic pain / D.S. Harvie, D. Vasco, M. Sterling [et al.] // *British journal of pain*. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 134–146.
228. Pulsed radiofrequency for low-back pain and sciatica / A. Napoli, G. Alfieri, R. Scipione [et al.] // *Expert review of medical devices*. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 83–86.
229. Pulsed radiofrequency: a review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain: a call for clinical translation / K. Van Boxem, M. Huntoon, J. Van Zundert [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2014. – Vol. 39, № 2. – P. 149–159.
230. Putzu, M. Ultrasound Block of the Medial Branch: Learning the Technique Using CUSUM Curves / M. Putzu, M. Marchesini // *Anesthesia, essays and researches*. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 385–390.

231. Quality assurance of pain care in Austria : Classification of management facilities / J. Wolfgang, L. Rudolf, F. Erika [et al.] // Wiener medizinische Wochenschrift. – 2017. – Vol. 167, № 15-16. – P. 349–358.
232. Quraishi, N. A. Transforaminal injection of corticosteroids for lumbar radiculopathy: systematic review and meta-analysis / N.A. Quraishi // European spine journal. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 214–219.
233. Radiofrequency ablation for chronic low back pain: a systematic review of randomized controlled trials / L.E. Leggett, L.J. Soril, D.L. Lorenzetti [et al.] // Pain research & management. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. e146–e153.
234. Radiofrequency Ablation for Chronic Posterior Sacroiliac Joint Complex Pain: A Comprehensive Review / A.J. Yang, G. Wagner, T. Burnham [et al.] // Pain Medicine. – 2021. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S9–S13.
235. Radiofrequency Ablation for Posterior Sacroiliac Joint Complex Pain: A Narrative Review / A.J. Yang, Z.L. McCormick, P.Z. Zheng, B.J. Schneider // PM R. – 2019. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S105–S113.
236. Rakhmatov, K.R. Treatment of postoperative radicular pain syndrome with pulsed radiofrequency ablation of the spinal ganglia / K.R. Rakhmatov // EPRA International Journal of Multidisciplinary Research. – 2020. – Vol. 6, № 8. – P. 407–413.
237. Ramos, A. M. T. Analgesics of the future: inside the potential of nerve growth factor antagonists / A. M. T. Ramos, T.J. Atkinson // Practical Pain Management. – 2019. – Vol. 19. – P. 55–59.
238. Randall-Selitto test: a new approach for the detection of neuropathic pain after spinal cord injury / E. Santos-Nogueira, E. Redondo Castro, R. Mancuso, X. Navarro // Journal of neurotrauma. – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 898–904.
239. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management / D.J. Clauw, M.N. Essex, V. Pitman, K.D. Jones // Postgraduate medicine. – 2019. – Vol. 131, № 3. – P. 185–198.
240. Rethinking chronic pain in a primary care setting / S. Stanos, M. Brodsky, C. Argoff [et al.] // Postgraduate medicine. – 2016. – Vol. 128, № 5. – P. 502–515.

241. Rijavec, N. Depression and pain: often together but still a clinical challenge: a review / N. Rijavec, V.N. Grubic // *Psychiatria Danubina*. – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 346–352.
242. Roy, S. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis / S. Roy, S. Ghosh // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. – 2013. – Vol. 3, № 8. – P. 6131–6142.
243. Sanejouand, Y. H. At least three xenon binding sites in the glycine binding domain of the N-methyl D-aspartate receptor / Y. H. Sanejouand // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2022. – Vol. 724. – P. 109265.
244. Schnitzer, T.J. A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee / T.J. Schnitzer, J.A. Marks // *Osteoarthritis and cartilage*. – 2015. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. S8–S17.
245. Sciatic nerve and its variations: is it possible to associate them with piriformis syndrome? / A. B. M. Barbosa, P. V. D. Santos, V.A. Targino [et al.] // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2019. – Vol. 77, № 9. – P. 646–653.
246. Seibenhener, M.L. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice / M.L. Seibenhener, M.C. Wooten // *Journal of visualized experiments*. – 2015. – № 96. – P. e52434.
247. Shahar, E. Asthenic symptoms in a rural family practice: Epidemiologic characteristics and a proposed classification / E. Shahar, J. Lederer // *The Journal of family practice*. – 1990. – Vol. 31, № 3. – P. 257–261.
248. Shimp, L.A. Safety issues in the pharmacologic management of chronic pain in the elderly / L.A. Shimp // *Pharmacotherapy*. – 1998. – Vol. 18, № 6. – P. 1313–1322.
249. Short-term efficacy of sacroiliac joint corticosteroid injection based on arthrographic contrast patterns / P.M. Scholten, S.I. Patel, P.J. Christos, J.R. Singh // *PM R*. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 385–391.
250. Smith, T.J. The Cost of Pain / T.J. Smith, B.E. Hillner // *JAMA network open*. – 2019. – Vol. 2, № 4. – P. e191532.

251. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy / M.A. Kemler, G.A. Barendse, M. van Kleef [et al.] // The New England journal of medicine. – 2000. – Vol. 343, № 9. – P. 618–624.
252. Steroid for epidural injection in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis / L. Kuan, L. Pengcheng, L. Run [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2015. – Vol. 9. – P. 707–716.
253. Structure and Physiological Regulation of AMPK / Y. Yan, X.E. Zhou, H. E. Xu, K. Melcher // International journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 3534.
254. Tanezumab for chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study of efficacy and safety / J.D. Markman, R. B. Bolash, T.E. McAlindon [et al.] // Pain. – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 2068–2078.
255. Tang, N. K. Insomnia Co-Occurring with Chronic Pain: Clinical Features, Interaction, Assessments and Possible Interventions / N.K. Tang // Reviews in pain. – 2008. – Vol. 2, № 1. – P. 2–7.
256. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data / R. Baron, L. Eberhart, K.U. Kern [et al.] // Pain practice. – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 678–700.
257. Tennant, F. Glial cell activation and neuroinflammation: how they cause centralized pain / F. Tennant // Practical Pain Management. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 1–10.
258. The CatWalk method: a detailed analysis of behavioral changes after acute inflammatory pain in the rat / A.F. Gabriel, M. A. E. Marcus, W. M. M. Honig [et al.] // Journal of neuroscience methods. – 2007. – Vol. 163, № 1. – P. 9–16.
259. The effect of nerve-root injections on the need for operative treatment of lumbar radicular pain. A prospective, randomized, controlled, double-blind study / K. D. Riew, Y. Yin, L. Gilula [et al.] // The Journal of bone and joint surgery. American volume. – 2000. – Vol. 82, № 11. – P. 1589–1593.

260. The effect of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion : a preliminary report / M.E. Sluijter, E.R. Cosman, W.B. Rittman, M. van Kleef // *Pain Clinic*. – 1998. – Vol. 11. – P. 109–117.

261. The effectiveness of radiofrequency ablation of medial branch nerves for chronic lumbar facet joint syndrome in patients selected by guideline-concordant dual comparative medial branch blocks / A. Conger, T. Burnham, F. Salazar [et al.] // *Pain medicine*. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 902–909.

262. The Effects of Vitamin D and Marine Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Chronic Knee Pain in Older US Adults: Results From a Randomized Trial / L.A. MacFarlane, N.R. Cook, E. Kim [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2020. – Vol. 72, № 11. – P. 1836–1844.

263. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain / M.I. Bennett, S. Kaasa, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 38–44.

264. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain / S.A. Schug, P. Lavand'homme, A. Barke [et al.]; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 45–52.

265. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain / Q. Aziz, M.A. Giamberardino, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 69–76.

266. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain / M. Nicholas, J. W. S. Vlaeyen, W. Rief [et al.]; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 28–37.

267. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain / R. Benoliel, P. Svensson, S. Evers [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 60–68.

268. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain / S. Perrot, M. Cohen, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 77–82.

269. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines / T.R. Deer, J.E. Pope, S.M. Hayek [et al.] // *Neuromodulation*. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 96–132.
270. The Prevalence of Chronic Pain in the Adult Population in Israel: An Internet-Based Survey / H. Sharon, H. Greener, U. Hochberg, S. Brill // *Pain research & management*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3903720.
271. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S.N. Raja, D.B. Carr, M. Cohen [et al.] // *Pain*. – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976–1982.
272. The role of hydromorphone and OPRM1 in postoperative pain relief with hydrocodone / M.V. Boswell, M. Elaine Stauble, G.E. Loyd [et al.] // *Pain Physician*. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 227–236.
273. The role of psychotherapy in chronic pain management / O. Wysokińska, A. Małek, K. Zadrożna [et al.] // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 505–511.
274. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors / C.J. Murray, C. Atkinson, K. Bhalla [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 6. – P. 591–608.
275. The test of Lasègue: systematic review of the accuracy in diagnosing herniated discs / W.L. Devillé, D.A. van der Windt, A. Dzaferagić [et al.] // *Spine*. – 2000. – Vol. 25, № 9. – P. 1140–1147.
276. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults / S. Derry, A.S. Rice, P. Cole [et al.] // *Cochrane database of systematic review*. – 2017. – № 1. – CD007393.
277. Tramadol for neuropathic pain in adults / R.M. Duehmke, S. Derry, P.J. Wiffen [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2017. – Vol. 6, № 6. – P. CD003726.
278. Transforaminal Epidural Steroid Injection Improves Neuropathic Pain in Lumbar Radiculopathy: A Prospective, Clinical Study / S. Sencan, A.E. Celenlioglu, G. Yazici, O.H. Gunduz // *Neurology India*. – 2021. – Vol. 69, № 4. – P. 910–915.

279. Transforaminal epidural steroid injections for the treatment of lumbosacral radicular pain in a Nigeria tertiary hospital: observational study / Z.A. Suleiman, I.K. Kolawole, B.A. Ahmed [et al.] // Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 109–113.
280. Treede, R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes / R.D. Treede // Pain reports. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. e643.
281. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain / D. Souza Monteiro de Araujo, R. Nassini, P. Geppetti, F. De Logu // Expert opinion on therapeutic targets. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 997–1008.
282. Vainio, A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group / A. Vainio, A. Auvine // Journal of pain and symptom management. – 1996. – Vol. 12, № 1. – P. 3–10.
283. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic / Z.E. García-Batista, K. Guerra-Peña, A. Cano-Vindel [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0199750.
284. Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs / E.M. Garry, A. Delaney, H.A. Anderson [et al.] // Pain. – 2005. – Vol. 118, № 1. – P. 97–111.
285. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials / Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration ; N. Bhala, J. Emberson, A. Merhi [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9894. – P. 769–779.
286. Venlafaxine for neuropathic pain in adults / H.C. Gallagher, R.M. Gallagher, M. Butler [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2015. – № 8. – CD011091.

287. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2018. – 142 p.
288. Woo, A.K. Depression and Anxiety in Pain / A.K. Woo // Reviews in pain. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 8–12.
289. Wooden, S.R. Chronic Postsurgical Pain / S.R. Wooden // Annual review of nursing research. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 91–115.
290. Xu, L. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain / L. Xu, Y. Zhang, Y. Huang // Advances in experimental medicine and biology. – 2016. – Vol. 904. – P. 117–129.

Приложение А

Опросник психологического здоровья

имя _____

Внимательно прочтите нижеприведённый перечень проблем и трудностей, которые могут иногда присутствовать у людей.

Обведите тот вариант ответа, который лучше всего описывает то, насколько эта проблема беспокоила вас в течение последнего месяца.

| | Вообш е нет | Редк о | Иногда | Часто | Постоян -но |
|--|----------------|-----------|--------|-------|----------------|
| 1. Сниженное настроение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Потеря интереса | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Чувство неполноценности | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Самообвинения | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Чувство одиночества | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Беснадёжность по отношению к будущему | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Неспособность чувствовать радость | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Быстрая раздражительность, гнев | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Чувство тревоги или страха | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Чувство напряжённости или неспособность расслабиться | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Чрезмерная озабоченность | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Беспокойство или суетливость, невозможность усидеть на месте | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Лёгкая пугливость | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Чувство вялости и усталости | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Пониженное внимание и способность сосредоточиться | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Отдых не восстанавливает силы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Быстрая утомляемость | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Трудности с засыпанием | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Беспокойный или прерывистый сон | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. Чрезмерно раннее пробуждение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Рисунок 51. Опросник психологического здоровья.

| | | | |
|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Депрессия 1-8 | Тревога 9 - 14 | Астения 15-18 | Инсомния 19-21 |
| >11 | >11 | >6 | >5 |

Рисунок 52. Балльная оценка состояния психологического здоровья. Цифры в верхней строке – номера вопросов опросника, нижняя строка – сумма баллов.