Российский журнал боли
2020, т. 18, № 3, с. 25-38
https://doi.org/10.17116/pain20201803125

Russian Journal of Pain
2020, vol. 18, no 3, pp. 25-38
https://doi.org/10.17116/pain20201803125

# Изучение генетических и фенотипических маркеров боли у пациентов с гемофилией

© О.К. ЛЕВЧЕНКО, О.С. ПШЕНИЧНИКОВА, В.Л. СУРИН, Т.Ю. ПОЛЯНСКАЯ, В.Ю. ЗОРЕНКО, Г.М. ГАЛСТЯН, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ**

Многие больные с тяжелой формой гемофилии на протяжении жизни страдают от боли в суставах. Применение анальгетических препаратов приводит к осложнениям, поэтому требуется особый подход к их назначению. Считается, что значительный вклад в индивидуальные различия болевой чувствительности вносит изменчивость генов, контролирующих функции ноцицептивной сенсорной системы. Ассоциации с хронической послеоперационной болью и увеличенной потребностью пациентов в опиоидах чаще всего отмечали для однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A*.

**Цель исследования** — изучить влияние функциональных полиморфизмов на профиль психофизических показателей у больных гемофилией.

**Материал и методы.** Проспективное пилотное исследование проведено на 21 больном гемофилией А и В. Всем пациентам выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу тяжелой гемофилической артропатии. Различные психофизические показатели оценивали в предоперационные сутки в день операции; в первые трое суток после нее, через 10 дней и спустя 6 месяцев. Проводили анкетирование, алгометрию, оценку необходимого количества анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах и изучение отдаленных результатов наряду с генетическим исследованием функциональных SNPs в генах *COMT* (rs4818, rs4680), *OPRM1* (rs1799971) и *SCN9A* (rs6746030).

**Результаты.** Больные с различными аллелями SNP в гене *COMT* обладали сходными фенотипическими характеристиками ($p>0,05$). По литературным данным, наиболее сильную боль обычно ощущают носители редкого аллеля А в гене *SCN9A*, однако, по нашим результатам, эти пациенты (генотип AG, в гомозиготной форме аллель А не выявлен) при одинаковом расходе анальгетиков в послеоперационном периоде имели показатели боли по шкале NRS в первые трое суток после операции ниже, чем носители генотипа GG (1—5 по сравнению с 3—7 баллами, $p<0,05$), что необходимо в дальнейшем изучить более тщательно. Наличие редкого аллеля G в гене *OPRM1* влияло на интенсивность боли после операции (суммарный балл рангового индекса боли (РИБ) 37 по сравнению с 16, через 10 дней после операции суммарный балл индекса числа выделенных дескрипторов 13 по сравнению с 2,5), на физическое (25 по сравнению с 52,5 балла) и психическое (44 по сравнению с 74 баллами) здоровье, жизненную активность (50 по сравнению с 70 баллами), на уровень перенапряжения (18 по сравнению с 13 баллами) и усталости (21 по сравнению с 32 баллами), возможность справляться со стрессом (19 по сравнению с 28 баллами), противодействие стрессу (10 по сравнению с 6 баллами) и на качество сна (14 по сравнению с 19 баллами) (для всех упомянутых показателей $p<0,05$).

**Заключение.** Подтверждена исходная гипотеза о наличии генетической компоненты в формировании болевых ощущений у больных гемофилией. Данное исследование является первым, направленным на определение взаимосвязи фенотипических и генотипических характеристик боли у пациентов с гемофилией, хотя имеет ряд ограничений. Применение разработанной методологии в крупномасштабных исследованиях может позволить выявить новые факторы, связанные с риском развития тяжелой острой и хронической боли, и привести к созданию дифференцированных, индивидуальных схем лечения боли.

***Ключевые слова:*** *боль, генетика, гемофилия, гены, COMT, OPRM1, SCN9A.*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**
Левченко О.К. — https://orcid.org/0000-0003-1425-4370
Пшеничникова О.С. — https://orcid.org/0000-0001-5752-8146
Сурин В.Л. — https://orcid.org/0000-0002-1890-4492
Полянская Т.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-4143-3094
Зоренко В.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-2049-850X
Галстян Г.М. — https://orcid.org/0000-0001-8818-8949; e-mail: gengalst@gmail.com
Савченко В.Г. — https://orcid.org/0000-0001-8188-5557
**Автор, ответственный за переписку:** Галстян Г.М. — e-mail: gengalst@gmail.com

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Левченко О.К., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Изучение генетических и фенотипических маркеров боли у пациентов с гемофилией. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):25–38.
https://doi.org/10.17116/pain20201803125

# Genetic and phenotypic markers of pain in patients with hemophilia

© O.K. LEVCHENKO, O.S. PSHENICHNIKOVA, V.L. SURIN, T.Yu. POLYANSKAYA, V.Yu. ZORENKO, G.M. GALSTYAN, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

**ABSTRACT**

**Objective.** To study the effect of functional polymorphisms on the profile of psychophysical parameters in patients with hemophilia.

**Material and methods.** A prospective study was conducted on 21 patients with hemophilia A and B. All patients underwent total knee replacement for severe hemophilic arthropathy. Various psychophysical parameters were analyzed prior to surgery, on the day of surgery, within 3 days after surgery, after 10 days and 6 months. We assessed questionnaire scores, pain intensity, need for perioperative analgesia, long-term outcomes and analyzed functional SNPs in the genes *COMT* (rs4818, rs4680), *OPRM1* (rs1799971) and *SCN9A* (rs6746030).

**Results.** Patients with different SNP alleles in the *COMT* gene had similar phenotypic characteristics ($p>0.05$). According to literature data, carriers of the rare A allele in the *SCN9A* gene usually feel the most severe pain. According to our results, these patients (AG genotype, allele A was not detected in homozygous form) had less NRS scores of pain syndrome within 3 days after surgery compared to carriers of GG genotype with the same perioperative analgesic consumption (1—5 versus 3—7 points, $p<0.05$). These data require further analysis. A rare G allele in the *OPRM1* gene influenced postoperative pain intensity (total rank pain index 37 vs. 16, total ICPI score 13 vs. 2.5 in 10 days after surgery), physical (25 vs. 52.5 points) and mental (44 vs. 74 points) health, vitality (50 vs. 70 points), overstrain level (18 vs. 13 points) and fatigue (21 vs. 32 points), ability to cope with stress (19 vs. 28 points), resistance to stress (10 vs. 6 points) and quality of sleep (14 vs. 19 points) ($p<0.05$ for all the mentioned indicators).

**Conclusion.** Thus, an initial hypothesis about genetic component in formation of pain in patients with hemophilia is confirmed. This study has several limitations. However, it is the first trial devoted to relationship between phenotypic and genotypic characteristics of pain in patients with hemophilia. Application of this methodology in large-scale studies can reveal new factors associated with the risk of severe acute and chronic pain, and ensure creation of differentiated pain treatment regimens.

***Keywords:*** *pain, genetics, hemophilia, genes, COMT, OPRM1, SCN9A.*

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
Levchenko O.K. — https://orcid.org/0000-0003-1425-4370
Pshenichnikova O.S. — https://orcid.org/0000-0001-5752-8146
Surin V.L. — https://orcid.org/0000-0002-1890-4492
Polyanskaya T.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-4143-3094
Zorenko V.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-2049-850X
Galstyan G.M. — https://orcid.org/0000-0001-8818-8949; e-mail: gengalst@gmail.com
Savchenko V.G. — https://orcid.org/0000-0001-8188-5557
**Corresponding author:** Galstyan G.M. — e-mail: gengalst@gmail.com

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Levchenko OK, Pshenichnikova OS, Surin VL, Polyanskaya TYu, Zorenko VYu, Galstyan GM, Savchenko VG. Genetic and phenotypic markers of pain in patients with hemophilia. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):25–38. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20201803125

От боли в суставах на протяжении всей жизни страдает большинство пациентов с тяжелой формой гемофилии [1, 2]. Вынужденное применение различных анальгетических препаратов у этой категории больных приводит к осложнениям. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов приводит к поражению слизистой желудка, дезагрегации тромбоцитов и повторным кровотечениям, которые способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов. Многие больные гемофилией, у которых заболевание протекает с интенсивной болью, принимают наркотические анальгетики [3, 4]. Длительное употребление опиоидов приводит к повышению болевой чувствительности, возникновению опиоидно-индуцированной гипералгезии.

Индивидуальные различия болевого ответа используются в качестве инструмента исследования ноцицептивных механизмов и рассматриваются как основа для персонализированного подхода к боли. Множество факторов, модулирующих боль, предполагает сравнительную оценку их влияния на восприятие боли. Значительный вклад в индивидуальные различия болевой чувствительности вносят генетические факторы [5]. Ассоциации между функциональными полиморфизмами и различными видами боли выявлены для многих генов, на основании чего создана база данных со сводной таблицей взаимосвязей (https://humanpaingenetics.org/hpgdb/).

Показано, что некоторые генетические варианты изменяют возникновение, передачу и обработку ноцицептивной информации или местную доступность активных анальгетиков и их фармакодинамический эффект. Каждый отдельно взятый генетический вариант оказывает умеренное действие на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие степени болевой чувствительности в мировой популяции [6]. Ассоциации с хронической послеоперационной болью и с различиями в потребности в опиоидах чаще всего отмечают для генов *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A* [7—12].

Ген *SCN9A*, расположенный в локусе второй хромосомы 2q24.3, кодирует альфа-субъединицы закрытого на-

триевого канала NaV1.7, который присутствует в основном в проводящих сигналы боли нейронах спинальных ганглиев (ноцицепторах) и играет чрезвычайно важную роль в этих клетках, увеличивая деполяризацию для усиления сигнала [9, 10]. Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) rs6746030 (c.3448 G>A, R1150W) в экзоне 18 *SCN9A* приводит к замене положительно заряженной аминокислоты аргинин (R) на неполярный триптофан (W). Это смещает потенциалзависимость с 7,9 до 11мВ в деполяризующем направлении и оказывает значительное влияние на функционирование нейронов спинальных ганглиев, деполяризуя их потенциал покоя и удваивая их потенциал действия [9]. Показано, что полиморфизм rs6746030 в значительной степени ассоциирован с восприятием боли при ряде патологических состояний (остеоартрит, ишиас, фантомные боли после ампутации, боли в малом тазу после гинекологических операций). Клинические и экспериментальные исследования подтвердили аддитивную модель эффекта, при которой наиболее сильную боль ощущают носители генотипа AA, а наиболее слабую — носители генотипа GG [10, 13].

В рамках антиноцицептивной системы лучше всего изучен расположенный в локусе шестой хромосомы 6q25.3 ген *OPRM1*, который кодирует μ-опиоидный рецептор, относящийся к родопсиновому семейству рецепторов, связанных с G-белком [11, 12, 14—16]. Этот рецептор является основной мишенью для неселективных наркотических анальгетиков (морфин, фентанил, промедол), а также может связываться с эндогенными опиоидами (например, β-эндорфинами). Его активация приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению тока через потенциалзависимые кальциевые каналы, открыванию ряда калиевых каналов. Гиперполяризация, вызванная повышением калиевого тока и подавлением входа кальция, способствует уменьшению высвобождения медиатора, что в свою очередь замедляет проведение возбуждения по ноцицептивному тракту [16]. В настоящее время установлено более 100 SNPs в гене *OPRM1* [15]. Наиболее часто взаимо-связь с потреблением опиоидных анальгетиков отмечали с полиморфизмом rs1799971 (c. 118A>G, N40D), при котором происходит уменьшение сайтов N-гликозилирования с пяти до четырех на экстрацеллюлярной части рецептора [11, 12, 15]. Показано также, что минорный аллель rs1799971 приводит к снижению сигнальной эффективности μ-опиоидного рецептора в регионе мозга SII, который играет важную роль в формировании интенсивности болевых ощущений [14].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) является главным деградирующим ферментом в метаболических путях катехоламинергических нейротрансмиттеров, включая дофамин, эпинефрин и норэпинефрин [17, 18]. Для гена *COMT*, кодирующего этот фермент и расположенного в локусе двадцать второй хромосомы 22q11.2, чаще всего отмечали ассоциации с интенсивностью боли и потребностью в опиоидах [7, 8, 19—22]. Наиболее изученный полиморфизм в этом гене — rs4680 (c.472G>A, p. Val158Met). Этот полиморфизм влияет на термостабильность, и наличие минорного аллеля A приводит к снижению активности COMT в 3—4 раза [18, 22]. Снижение активности, в свою очередь, вероятно, ведет к накоплению эпинефрина и норэпинефрина в периферической и центральной нервной системе, вызывая чрезмерную стимуляцию ноцицептивных β 2/3-адренэргических путей и высокую чувствительность к боли у носителей аллеля 158A [20]. Полиморфизм rs4680 имеет кодоминантный характер наследования с на-именьшей активностью фермента у носителей генотипа AA, наибольшей — у носителей генотипа GG и промежуточным вариантом у носителей генотипа AG [17]. Другой полиморфизм в гене *COMT*, rs4818 (c. 408C>G, p.Leu136=), представляет собой синонимичную замену, которая, вероятно, влияет на трансляцию фермента через изменения вторичной структуры мРНК [8]. В ряде работ выявлена взаимосвязь большей потребности в опиоидах при острой боли и носительства генотипа GG, в других работах отмечали совместный вклад полиморфизмов rs4818 и rs4680 [7, 12, 19, 23].

Благодаря разработке препаратов VIII и IX факторов свертывания крови появилась возможность проводить эндопротезирование крупных суставов, в том числе тотальное эндопротезирование коленных суставов (ТЭПКС), существенно улучшая качество жизни больных гемофилией [24]. Количество проводимых операций неуклонно растет во всем мире, и они являются зачастую единственным вариантом лечения артрозов не только у пациентов с гемофилией, но и у других категорий больных [25]. Однако, по данным литературы, многие пациенты (без гемофилии), перенесшие ТЭПКС, отмечают лишь небольшое облегчение: 44% пациентов имеют постоянные боли в прооперированной конечности в течение нескольких лет после операции, при этом 15% пациентов страдают от сильной боли [26, 27]. Настоящее исследование направлено на изучение частоты развития послеоперационной острой и хронической боли у пациентов с гемофилией, перенесших ТЭПКС, определение связанных с этим явлением психофизических и генетических факторов риска и оценку их реальной прогностической значимости.

**Цель исследования** — изучить влияние функциональных генетических полиморфизмов на профиль психофизических показателей у больных гемофилией.

## Материал и методы

Проспективное пилотное исследование выполнялось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2018 г. по февраль 2019 г. В исследование включен 21 пациент с гемофилией A и B. Всем пациентам выполнено ТЭПКС по поводу тяжелой гемофилической артропатии. Различные показатели оценивались в нескольких временных точках: предоперационные сутки, в день операции, в 1-е, 2-е и 3-и послеоперационные сутки, через 10 дней и спустя 6 мес после операции. Обследование включало следующие обязательные этапы: анкетирование, алгометрию (тестирование на порог боли и болевую толерантность), оценку потребовавшегося количества анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах, сбор крови с целью дальнейшего генетического исследования, а также изучение отдаленных результатов. В день перед операцией проводилось анкетирование (более 40 вопросов), определяющее различные характеристики боли и психосоциальной сферы. Интенсивность боли измеряли с помощью числовой (от 0—10 баллов) рейтинговой шкалы (NRS) на 1-е, 2-е, 3-и сутки после операции. Ряд параметров оценивали также через 10 дней после операции.

Спустя 6 мес после операции проводили телефонное интервьюирование пациента с целью определения отдаленных результатов, выявления пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом.

*Критерии включения в исследование:*

1. Больные тяжелой формой гемофилии А или В.
2. Возраст: 25—45 лет.
3. Пол — мужской.
4. Эндопротезирование коленного сустава производится впервые.
5. ТЭПКС односторонняя.
6. ТЭПКС в условиях эндотрахеальной анестезии.
7. Расовая принадлежность — европеоидная (во избежание неточностей в генетическом анализе данных).
8. Всем пациентам проводится одинаковая схема анестезии и анальгезии в интраоперационном и послеоперационном периодах.
9. Пациент подписал информированное согласие.

*Критерии исключения из исследования:*

1. Несоответствие критериям включения.
2. Сопутствующее заболевание, протекающее с болевым синдромом: любой другой диагноз, кроме гемофилической артропатии (сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания).
3. Хроническая опиоидная зависимость.
4. Любые психические расстройства, деменция, делирий или любое другое когнитивное расстройство, которое затрудняет сотрудничество с пациентами.
5. Ревизия или любая операция на колене, которая не является первичным, односторонним ТЭПКС.
6. В анамнезе более одного эндопротезирования крупного сустава.
7. В анамнезе более трех оперативных вмешательств.
8. Тяжелые инфекционные осложнения, неконтролируемые проводимой адекватной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапией.
9. Тяжелая полиорганная недостаточность.
10. Больные, не подписавшие информированное согласие.

*Описание операции*

Операции проводились бригадой хирургов отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по одной и той же технологии. Показания к ТЭПКС тщательно устанавливали для каждого пациента, показания к операции включали наличие тяжелой хронической боли и функциональные нарушения в коленном суставе.

*Анальгезия и анестезия*

Операция проведена в условиях эндотрахеальной анестезии. В интраоперационном и послеоперационном периодах все пациенты получали наркотические и ненаркотические анальгетики. В интраоперационном периоде учитывалось количество введеного опиоидного анальгетика (фентанил). В первые сутки после операции наркотический анальгетик (морфин) вводили посредством контролируемой пациентом анальгезии (КПА), оценивали его количество. Оперативное вмешательство проводили с соблюдением следующих этапов: срединный разрез по передней поверхности коленного сустава; послойное рассечение кожи и подкожно-жировой клетчатки, медиальная артротомия; эндопротезирование с использованием фиксации компонентов на костном цементе. Обязательным этапом являлась установка дренажа в рану в связи с возможными геморрагическими осложнениями.

*Оценка интенсивности боли*

Сбор данных о боли и ее влиянии на психосоциальную сферу осуществляли с помощью международных опросников (анкет). Использовали 10-балльную шкалу NRS: 0 — нет боли, 10 — самая сильная боль, которую можно представить. Пациенты заполняли характеризующий сенсорную и аффективную составляющие болевого синдрома МакГилловский болевой опросник; анкету Ван Корфа (оценивающую интенсивность болевого синдрома, а также степень и уровень социальной дезадаптации); WOMAC — опросник, характеризующий боль, скованность и функцию коленного сустава; LANSS — анкету по определению нейропатической боли [28—31]. Заполняли также анкеты, в которых дается оценка влияния боли на сон, тревожность, депрессию, усталость, стресс (PSS, Perceived Stress Scale, — шкала воспринимаемого стресса; FSS, Fatigue Severity Scale — шкала оценки уровня усталости; PCS, The Pain Catastrophizing Scale — шкала катастрофизации боли). Проводили тензалгометрию — оценку болевого порога, болевой толерантности путем давления. Механическая сила (надавливание) действовала с помощью алгометра на трапециевидную мышцу в верхней части спины, примерно 5 см латеральнее $C_{VIII}$ остистых отростков с двух сторон. Регистрировалось давление, при котором пациент начинал ощущать не давление, а боль (порог боли), а также давление, при котором боль становилась нестерпимой, либо достижение максимального диапазона давления устройством (20 кг) — толерантность к боли. Этот тест выполняли перед операцией [32, 33].

*Методы генетического исследования*

Однократный забор крови в пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) осуществляли с целью проведения генетического исследования функциональных генетических полиморфизмов в трех генах: rs4818 и rs4680 в *COMT* (catechol-O-methyltransferase), rs1799971 в *OPRM1* (mu-opioid receptor) и rs6746030 в *SCN9A* (α-subunit of the voltage-gated sodium channel Nav1.7).

ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов в 0,8% растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5%) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение 16—18 ч при 37 °С или 2 ч при 65 °С с последующей фенольной экстракцией.

Для генотипирования пациентов по функциональным SNPs проводили амплификацию в системе PCR Master Mix (Thermo Scientific, США) с 0,01—0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров **(табл. 1)** при следующих условиях: 94 °С — 1 мин, 62 °С — 1 мин, 72 °С — 3 мин, 30 циклов. Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Россия).

Генотипирование полиморфизма rs1799971 в гене *OPRM1* проводили по результатам гидролиза продукта амплификации рестрикционной эндонуклеазой *Taq I*. С помощью праймера создан сайт распознавания этого фер-

***Таблица 1.*** **Олигонуклеотидные праймеры, использованные в исследовании**
***Table 1.*** **Oligonucleotide primers used in the study**

| Ген | SNP | Название праймера | 5'-3'-последовательность |
|---|---|---|---|
| *COMT* | rs4818* | COMTdd | CACCTCTCCTCCGTCCCCAA |
| | rs4680 | COMTR | CAGGCATGCACACCTTGTCCTTCG |
| *OPRM1* | rs1799971 | OPRMd | CAACTTGTCCCACTTAGATGt** |
| | | OPRMr | CCGAAGAGCCCCACCACGCA |
| *SCN9A* | rs6746030 | SCNd | GGTTGAGGGAGTATCACAGA |
| | | SCNr | GAGCAGGATCATGAGGACAA |

*Примечание.* * — Accession number в базе данных dbSNP; ** — строчной буквой указан нуклеотид, измененный для формирования сайта распознавания рестрикционной эндонуклеазы.

мента. Образующийся в данной системе ПЦР-фрагмент (165 п.н.) после обработки эндонуклеазой *Taq I* либо оставался интактным (если в полиморфном локусе был нуклеотид A), либо распадался на фрагменты 144 и 21 п.н. (если в полиморфном локусе был нуклеотид G). Генотипирование полиморфизмов rs6746030 в гене *SCN9A*, rs4818 и rs4680 в гене *COMT* проводили по результатам секвенирования по методу Сэнгера. ПЦР-фрагменты для секвенирования очищали на колонках Wizard (Promega, США).

Визуализацию продуктов ПЦР и рестрикционного гидролиза проводили с помощью регистрации в ультрафиолетовом свете после разделения электрофорезом в 6% полиакриламидном геле (ПААГ) и прокрашивания бромистым этидием.

Секвенирование проводили в Центре коллективного пользования «Геном» ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва) с помощью набора реактивов BigDye Terminator v.3.1 (Applied Biosystems, США) с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3100Avant (Applied Biosystems, США).

Данные генотипирования сопоставлялись с данными опроса, психофизическими показателями.

### *Статистические методы*

Анализ психофизических показателей проводили в статистическом пакете STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США). Все проведенные тесты были двусторонними при уровне значимости $\alpha$=0,05. Распределение значений всех параметров статистически значимо отклонялось от нормального (тест Колмогорова—Смирнова (Kolmogorov—Smirnov test) и тест Шапиро—Уилка (Shapiro—Wilk's *W* test), $p$>0,05). В связи с этим значения описательной статистики приведены в виде медианы и минимального и максимального значений. Для сравнения групп пациентов с различными генотипами применяли *U*-критерий Манна—Уитни или тест Краскала—Уоллиса (Kruskal—Wallis ANOVA). Это исследование является пилотным, поэтому поправок уровня значимости для множественных попарных сравнений мы не вводили.

В программной среде R (34 R Core Team (2019) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/) [34] с использованием пакета «genetics» проводили тест на отклонение от состояния равновесия Харди—Вайнберга (exact test for deviation from Hardy—Weinberg equilibrium) для всех исследуемых полиморфизмов, а для SNPs в гене *COMT* еще и тест на сцепленность локусов (linkage disequilibrium (LD) D' test), так как они расположены близко друг к другу. Для всех исследуемых полиморфизмов показаны кодоминантное наследование и аддитивная модель влияния генотипа на фенотип [10—13, 15, 17], поэтому мы не рассматривали доминантную и рецессивную модели.

## Результаты

Описательная статистика полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A* приведена в **табл. 2**. Анализ распределения частот генотипов у больных гемофилией показал, что в полиморфном локусе rs4818 гена *COMT* с наиболее высокой частотой (57,1%) встречался гомозиготный генотип CC, гетерозиготный генотип CG определялся в 28,6% случаев, гомозиготный генотип GG встретился в 14,3% случаев. В другом изученном полиморфном локусе rs4680 гена *COMT* с наиболее высокой частотой (42,8%) определялся гетерозиготный генотип AG, а гомозиготные генотипы AA и GG встречались с одинаковой частотой в 28,6% **(см. табл. 2)**. В полиморфном локусе rs6746030 гена *SCN9A* с наиболее высокой частотой (83,3%) встречался гомозиготный генотип GG, гетерозиготный генотип AG определялся в 16,7% случаев, гомозиготный генотип AA не выявлен. В полиморфном локусе rs1799971 гена *OPRM1* с наиболее высокой частотой (76,2%) встречался гомозиготный генотип AA, гетерозиготный генотип AG определялся в 23,8% случаев, гомозиготный генотип GG не выявлен **(см. табл. 2)**. Ни один из полиморфизмов не отклонялся статистически значимо от состояния равновесия Харди—Вайнберга. Тест на сцепленность локусов (LD) показал значительное сцепление между rs4818 и rs4680 (99,9%), однако это может быть также связано со значительным преобладанием в исследуемой выборке мажорных гомозиготных генотипов.

Статистически значимых различий между фенотипическими характеристиками больных гемофилией с различными аллелями полиморфных локусов в гене *COMT* не выявлено ($p$>0,05).

У пациентов с гетерозиготным носительством в гене *SCN9A* (AG) при одинаковом расходе анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах наблюдались статистически значимо меньшие показатели боли по шкале NRS в первые трое суток после операции ($p$<0,05). В частности, больные с гомозиготным носительством (GG) боль оценивали в среднем в диапазоне от 3 до 7 баллов, что соответствует боли высокой и средней интенсивности. У пациентов с гетерозиготным носительством (AG) наблюдались очень низкие показатели боли — от 1 до 5 баллов (низкая интенсивность боли) по 10-балльной шкале NRS **(табл. 3)**.

***Таблица 2.*** **Описательная статистика полиморфизмов в генах *COMT, OPRM1* и *SCN9A***
***Table 2.*** **Descriptive statistics of polymorphisms in the COMT, OPRM1, and SCN9A genes**

| Ген | SNP | Хромосома | Генотип | *n* (%) | Минорный аллель, частота | HWE*, *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *COMT* | rs4818 | 22 | CC | 12 (57,1) | G, 0,34 | 0,29 |
| — | — | — | CG | 6 (28,6) | — | — |
| — | — | — | GG | 3 (14,3) | — | — |
| *COMT* | rs4680 | 22 | GG | 6 (28,6) | A, 0,46 | 0,65 |
| — | — | — | AG | 9 (42,8) | — | — |
| — | — | — | AA | 6 (28,6) | — | — |
| *OPRM1* | rs1799971 | 6 | AA | 16 (76,2) | G, 0,19 | 1 |
| — | — | — | AG | 5 (23,8) | — | — |
| — | — | — | GG | 0 | — | — |
| *SCN9A* | rs6746030 | 2 | GG | 18 (85,7) | A, 0,12 | 1 |
| — | — | — | AG | 3 (14,3) | — | — |
| — | — | — | AA | 0 | — | — |

*Примечание.* * — результаты теста на отклонение от равновесия Харди—Вайнберга и значение *p*.

У больных гемофилией с генотипами AA и AG в гене *OPRM1* отмечен примерно одинаковый расход наркотических анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах при схожих показателях оценки боли по 10-балльной шкале NRS ($p>0,05$; **см. табл. 3**). Однако обращает на себя внимание то, что больные гемофилией с генотипом AG в гене *OPRM1* испытывали более интенсивную боль по шкале МакГилла, а уровень перенапряжения и стресса по шкале PSS у них был выше по сравнению с носителями гомозиготного генотипа AA ($p<0,05$). Кроме того, они имели статистически значимо более низкие баллы по шкале SF36, включающей такие показатели, как физическое и психическое здоровье, жизненная активность, и по шкале FSS, характеризующей уровень усталости ($p<0,05$). Через 10 дней после операции больные с генотипом AG продолжали оценивать боль как более интенсивную по ряду параметров шкалы МакГилла, а также имели более низкое качество сна ($p<0,05$).

Не отмечалось статистически значимых различий между потреблением наркотических анальгетиков больными с различными генотипами при примерно одинаковой продолжительности операции и объеме кровопотери, однако при сходном расходе анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах пациенты демонстрировали разные показатели по шкалам боли.

Хроническая послеоперационная боль (ХПБ) зарегистрирована у 3 из 21 пациента с гемофилией, перенесших ТЭПКС. Обращало на себя внимание, что при примерно одинаковом интраоперационном и послеоперационном расходе опиоидов (фентанил 0,6 мг и морфин 20 мг) боль в первые трое суток была интенсивнее у пациентов с ХПБ **(табл. 4)**. Так, у пациентов с формированием ХПБ интенсивность боли в 1-е послеоперационные сутки была максимальной — 10 баллов по NRS, в группе у пациентов, которых не беспокоила ХПБ после ТЭПКС, интенсивность боли в 1-е послеоперационные сутки варьировала от 4 до 8 баллов по NRS. На 3-и послеоперационные сутки боль у всех пациентов имела одинаковую среднюю интенсивность. При этом пациенты с ХПБ в большей степени демонстрировали в предоперационном периоде выраженность болевого синдрома по шкале МакГилл. Пороги боли и толерантность к боли были примерно одинаковыми у пациентов обеих групп. По шкале LANSS было примерно одинаковое количество баллов в предоперационном периоде. Однако через 10 дней после операции при повторной оценке обнаружен несколько повышенный показатель. Так, у пациентов без ХПБ количество баллов до операции составляло 11 (5—15), через 10 дней после операции — 6 (5—12) по шкале нейропатической боли, а у пациентов с ХПБ этот показатель остался на исходном уровне и в среднем составил 14 баллов (указывает на наличие нейропатической боли). По остальным параметрам группы не различались **(см. табл. 4)**. Не отмечены различия между группами в показателях по шкале Ван Корфа, куда входит определение дней нетрудоспособности, социальной дезадаптации, а также по шкале WOMAC, где примерно одинаково все пациенты оценивали скованность, нарушение функции коленного сустава. Не отмечалось статистически значимых различий между группами по шкале HADS (тревога и депрессия) — регистрировалось нормальное и пограничное психологическое состояние. Выявлена тенденция к нарастанию тревоги и депрессии в послеоперационном периоде в отсутствие разницы в PSS (Шкала воспринимаемого стресса). По шкале FSS (уровень усталости) общий балл менее 36 предполагает, что пациент не страдает от усталости. При оценке качества сна при поступлении регистрировался общий одинаковый балл 14, через 10 дней после поступления отмечается некоторое ухудшение (18 баллов), но в пределах нормальных значений (до 19 баллов — норма).

## Обсуждение

Данные литературы подтверждают, что настоящее исследование является первым в отношении изучения фенотипических профилей больных гемофилией с различными генотипами полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A*.

Основная предпосылка состояла в том, что гены могут вносить свой вклад в связанные с болью психосоциальные (например, настроение, сон и копирующее поведение) и психофизические (различные характеристики ощущения боли, болевой порог и толерантность к боли) характеристики, поэтому совокупность этих характеристик мож-

*Таблица 3.* **Фенотипические характеристики больных гемофилией с различными генотипами полиморфизмов в генах *COMT, OPRM1* и *SCN9A***

*Table 3.* **Phenotypic characteristics of patients with hemophilia and various genotypes of polymorphisms in the COMT, OPRM1 and SCN9A genes**

| Показатель | OPRM1 AA (*n*=16) | OPRM1 AG (*n*=5) | SCN9A GG (*n*=18) | SCN9A AG (*n*=3) | COMT rs4818 CC (*n*=12) | COMT rs4818 CG (*n*=6) | COMT rs4818 GG (*n*=3) | COMT rs4680 GG (*n*=6) | COMT rs4680 AG (*n*=9) | COMT rs4680 AA (*n*=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Длительность операции, мин | 130 (90—205) | 150 (120—170) | 135 (95—185) | 107 (90—205) | 135 (90—185) | 117,5 (95—205) | 140 (130—150) | 145 (100—205) | 120 (95—160) | 142,5 (90—170) |
| Расход опиоидов во время операции (фентанил), мг | 0,6 (0,4—0,8) | 0,7 (0,5—0,9) | 0,6 (0,4—0,9) | 0,5 (0,5—0,8) | 0,65 (0,5—0,9) | 0,5 (0,5—0,7) | 0,7 (0,4—0,7) | 0,6 (0,4—0,8) | 0,6 (0,5—0,7) | 0,7 (0,5—0,9) |
| Расход опиоидов после операции (морфин), мг | 20 (6,6—40) | 20 (6,6—20) | 20 (6,6—40) | 20 (20—23,3) | 20 (6,6—23,3) | 21,65 (6,6—40) | 20 (6,6—23,3) | 21,65 (6,6—40) | 20 (6,6—23,3) | 20 (6,6—23,3) |
| Кровопотеря, мл | 375 (175—1150) | 650 (150—1150) | 400 (150—1150) | 200 (175—350) | 400 (175—1150) | 350 (150—650) | 400 (200—600) | 375 (200—1150) | 400 (150—650) | 425 (175—1150) |
| По дренажу кровопотеря за первые сутки после операции, мл | 455 (200—900) | 300 (150—650) | 425 (150—900) | 460 (250—650) | 430 (200—900) | 350 (150—650) | 510 (280—770) | 365 (200—770) | 550 (150—900) | 430 (260—650) |
| Гемоглобин, г/л | 154,5 (121—200) | 150 (134—180) | 154,5 (121—200) | 135 (134—157) | 158 (134—200) | 145 (134—165) | 129 (121—149) | 142 (121—167) | 154 (134—200) | 158 (134—180) |
| Лейкоциты, тыс/мкл | 7,15 (4,8—35) | 6,7 (4—9) | 6,8 (4—35) | 16 (4,8—19) | 7,545 (4—35) | 6,45 (4,8—9,5) | 7,4 (6,4—8,4) | 7,795 (4,8—9,5) | 6,7 (4,8—35) | 7,15 (4—19) |
| Тромбоциты, тыс/мкл | 292 (169—877) | 159 (148—447) | 265,5 (148—877) | 232 (207—291) | 216 (148—409) | 323 (159—877) | 300 (220—322) | 311 (220—877) | 293 (159—447) | 207,5 (148—232) |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,55 (5—9,4) | 6 (5—6,3) | 5,55 (5—9,4) | 5,7 (5,4—6,4) | 5,55 (5—9,4) | 5,85 (5—6,3) | 5,2 (5—6,1) | 5,65 (5—6,2) | 5,5 (5—9,4) | 6,05 (5—6,4) |
| Лактат, ммоль/л | 1,5 (0,9—2,8) | 1,8 (1,4—2,1) | 1,65 (0,9—2,8) | 1,2 (1,2—1,5) | 1,7 (1,2—2,8) | 1,6 (1,2—1,7) | 1,1 (0,9—1,4) | 1,3 (0,9—2,3) | 1,6 (1,4—2,6) | 1,8 (1,2—2,8) |
| PH | 7,37 (7,3—7,5) | 7,4 (7,3—7,4) | 7,37 (7,3—7,5) | 7,4 (7,4—7,4) | 7,4 (7,3—7,4) | 7,385 (7,3—7,4) | 7,3 (7,3—7,5) | 7,335 (7,3—7,5) | 7,37 (7,3—7,4) | 7,4 (7,3—7,4) |
| Шкала NRS, 1-е сутки после операции, баллы | 6,5 (2—10) | 4 (3—5) | 5 (3—10)* | 5 (2—5) * | 5 (2—9) | 5 (3—10) | 5 (*n*=1)** | 7 (5—10) | 5 (7,3—7,4) | 5 (2—8) |
| | 6 (1—10) | 4,5 (3—6) | 6 (3—10)* | 2 (1—4)* | 5 (2—9) | 6 (1—10) | 5 (*n*=1) | 7 (1—9) | 6 (3—10) | 4 (2—8) |
| | 7 (2—10) | 4,5 (3—7) | 7 (3—10)* | 3 (2—4)* | 6 (2—10) | 5 (3—10) | 6 (*n*=1) | 7,5 (3—9) | 5 (4—10) | 4 (2—10) |
| Шкала NRS, 2-е сутки после операции, баллы | 5,5 (2—10) | 5,5 (4—7) | 6 (4—10)* | 3 (2—4)* | 5 (3—9) | 7 (2—10) | 7 (*n*=1) | 8 (2—9) | 5 (3—10) | 5 (3—6) |
| | 5 (2—7) | 6 (5—7) | 6 (3—7)* | 2 (2—3)* | 5,5 (2—7) | 7 (2—7) | 5 (*n*=1) | 5 (2—7) | 6,5 (4—10) | 5 (2—6) |
| | 5 (0—8) | 5 (4—6) | 5 (0—8)* | 2 (2—3)* | 4,5 (0—8) | 5 (2—6) | 7 (*n*=1) | 6 (2—7) | 5 (3—7) | 4 (2—6) |
| | 4 (2—8) | 6 (5—7) | 6 (3—8)* | 2 (2—2)* | 5,5 (2—8) | 5 (2—7) | 4 (*n*=1) | 4 (2—6) | 5 (0—8) | 6 (2—8) |
| Шкала NRS, 3-и сутки после операции, баллы | 5 (1—10) | 6 (6—6) | 6 (2—10)* | 1 (1—2)* | 5,5 (1—10) | 6 (1—6) | 5 (*n*=1) | 5 (1—5) | 6 (3—7) | 6 (1—6) |
| | 5 (1—8) | 4 (4—6) | 5 (3—8)* | 1 (1—2)* | 4,5 (1—8) | 5 (1—6) | 6 (*n*=1) | 6 (1—6) | 5 (2—10) | 4 (1—6) |
| | 5 (1—8) | 4 (4—4) | 5 (3—8)* | 1 (1—2)* | 4 (1—8) | 4 (1—5) | 5 (*n*=1) | 5 (1—5) | 4,5 (3—8) | 4 (1—6) |
| | 3 (0—8) | 3 (3—4) | 3 (0—8)* | 2 (1—2)* | 3 (0—8) | 3 (1—4) | 5 (*n*=1) | 5 (1—6) | 3 (3—8) | 3 (2—8) |
| Шкала LANSS, баллы | 11 (0—21) | 16 (1—17) | 11 (1—19) | 14 (0—21) | 12 (1—21) | 10 (0—17) | 6 (*n*=1) | 6 (0—13) | 10,5 (0—4) | 16 (1—21) |
| Шкала МакГилла, баллы | | | | | | | | | | |
| Сенсорная ИЧВД | 5 (1—13) | 13 (8—14) | 8 (1—14) | 5 (1—13) | 6 (1—13) | 13 (1—14) | 10 (*n*=1) | 13 (10—13) | 4,5 (5—17) | 5 (1—13) |

*Продолжение табл. 3. см на след. стр.*

***Таблица 3.*** **Фенотипические характеристики больных гемофилией с различными генотипами полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A*** *(Продолжение)*

***Table 3.*** **Phenotypic characteristics of patients with hemophilia and various genotypes of polymorphisms in the COMT, OPRM1 and SCN9A genes**

| Показатель | OPRM1 AA (*n*=16) | OPRM1 AG (*n*=5) | SCN9A GG (*n*=18) | SCN9A AG (*n*=3) | COMT rs4818 CC (*n*=12) | COMT rs4818 CG (*n*=6) | COMT rs4818 GG (*n*=3) | COMT rs4680 GG (*n*=6) | COMT rs4680 AG (*n*=9) | COMT rs4680 AA (*n*=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Сенсорная РИБ | 6 (1—31)* | 28 (21—36)* | 19 (1—36) | 6 (3—31) | 10 (1—28) | 31 (1—36) | 19 (*n*=1) | 19 (19—31) | 9 (1—14) | 6 (2—28) |
| Аффективная ИЧВД | 5 (1—6) | 5 (5—6) | 5 (1—6) | 5 (5—5) | 5 (1—6) | 5 (1—5) | 4 (*n*=1) | 5 (4—6) | 3,5 (1—36) | 5 (1—6) |
| Аффективная РИБ | 7 (1—13) | 9 (8—9) | 7 (1—11) | 12 (6—13) | 8 (1—13) | 8 (3—12) | 7 (*n*=1) | 10 (7—12) | 5 (1—5) | 9 (1—13) |
| ИЧВД суммарный балл | 10 (2—19) | 19 (13—19) | 13 (2—19) | 10 (6—18) | 11 (2—19) | 18 (2—19) | 14 (*n*=1) | 18 (14—19) | 7,5 (1—11) | 10 (2—19) |
| РИБ суммарный балл | 16 (3—43)* | 37 (30—44)* | 26 (3—44) | 16 (12—43) | 20,5 (3—37) | 43 (4—44) | 26 (*n*=1) | 29 (26—43) | 15 (2—19) | 16 (3—37) |
| Шкала Ван Корфа | | | | | | | | | | |
| Интенсивность боли, баллы | 12 (4—21) | 15 (10—19) | 14,5 (5—21) | 6,5 (4—9) | 13 (5—21) | 11 (4—15) | 16 (*n*=1) | 10 (4—16) | 14,5 (4—44) | 11 (9—19) |
| Социальная дезадаптация, баллы | 7 (0—20) | 14 (9—20) | 9,5 (0—20) | 4 (4—4) | 8,5 (4—20) | 4 (0—14) | 20 (*n*=1) | 12 (4—20) | 7,5 (5—21) | 9,5 (4—20) |
| Дни нетрудоспособности, дни | 10 (3—100) | 7 (7—180) | 7 (3—180) | 12,5 (10—15) | 8,5 (3—180) | 7 (5—10) | 100 (*n*=1) | 55 (10—100) | 6 (0—17) | 12,5 (7—180) |
| Шкала WOMAC, баллы | | | | | | | | | | |
| Интенсивность боли | 5 (3—9) | 8 (7—11) | 7,5 (3—11) | 5,5 (4—7) | 6 (3—8) | 9 (4—11) | 9 (*n*=1) | 6,5 (4—9) | 5 (3—50) | 7,5 (7—8) |
| Скованность | 4 (3—6) | 5 (4—6) | 4 (3—6) | 3,5 (3—4) | 4 (3—6) | 4 (4—5) | 3 (*n*=1) | 3,5 (3—4) | 4 (3—11) | 4,5 (3—6) |
| Функция коленного сустава | 14 (5—21) | 28 (16—46) | 17,5 (5—46) | 13 (9—17) | 18 (9—46) | 9 (5—28) | 14 (*n*=1) | 11,5 (9—14) | 16,5 (3—6) | 18 (16—46) |
| Физическое функционирование | 52,5 (25—75)* | 25 (5—35)* | 50 (5—75) | 25 (*n*=1) | 50 (5—75) | 25 (25—65) | 55 (*n*=1) | 40 (25—55) | 57,5 (5—28) | 35 (5—50) |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием | 62,5 (0—100) | 25 (0—75) | 37,5 (0—100) | 75 (*n*=1) | 50 (0—100) | 75 (25—100) | 0 (*n*=1) | 37,5 (0—75) | 62,5 (25—75) | 0 (0—75) |
| Интенсивность боли | 52 (22—90) | 32 (20—45) | 45 (20—90) | 77 (*n*=1) | 45 (20—90) | 57 (32—77) | 22 (*n*=1) | 49,5 (22—77) | 52 (0—100) | 45 (20—45) |
| Общее состояние здоровья | 65 (25—80) | 45 (35—80) | 65 (35—80) | 25 (*n*=1) | 55 (45—80) | 35 (25—80) | 75 (*n*=1) | 50 (25—75) | 65 (32—90) | 55 (45—80) |
| Жизненная активность | 70 (55—80)* | 50 (20—50)* | 62,5 (20—80) | 65 (*n*=1) | 60 (20—80) | 65 (50—75) | 80 (*n*=1) | 72,5 (65—80) | 70 (35—80) | 50 (20—55) |
| Социальное функционирование | 81 (50—100) | 62 (37—75) | 75 (37—100) | 62 (*n*=1) | 75 (50—87) | 62 (37—100) | 50 (*n*=1) | 56 (50—62) | 87 (50—80) | 62 (50—75) |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 100 (0—100) | 33 (33—66) | 66 (0—100) | 100 (*n*=1) | 66 (0—100) | 66 (33—100) | 100 (*n*=1) | 100 (100—100) | 83 (37—100) | 33 (0—66) |
| Психическое здоровье | 74 (60—84)* | 44 (36—64)* | 68 (36—84) | 64 (*n*=1) | 64 (36—84) | 64 (44—76) | 72 (*n*=1) | 68 (64—72) | 78 (33—100) | 64 (36—64) |
| Шкала HADS, баллы | | | | | | | | | | |
| Тревога | 5 (2—10) | 9 (4—11) | 6 (2—11) | 6,5 (4—9) | 7 (2—11) | 4 (4—9) | 3 (*n*=1) | 4 (3—9) | 5 (44—84) | 8 (4—11) |
| Депрессия | 3 (1—13) | 6 (0—8) | 3 (0—8) | 6 (2—13) | 4,5 (0—13) | 2 (1—8) | 2 (*n*=1) | 2 (2—7) | 3 (2—10) | 6 (0—13) |

*Окончание табл. 3. см на след. стр.*

***Таблица 3.*** **Фенотипические характеристики больных гемофилией с различными генотипами полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A*** *(Окончание)*

***Table 3.*** **Phenotypic characteristics of patients with hemophilia and various genotypes of polymorphisms in the COMT, OPRM1 and SCN9A gene**

| Показатель | OPRM1 AA (*n*=16) | OPRM1 AG (*n*=5) | SCN9A GG (*n*=18) | SCN9A AG (*n*=3) | COMT rs4818 CC (*n*=12) | COMT rs4818 CG (*n*=6) | COMT rs4818 GG (*n*=3) | COMT rs4680 GG (*n*=6) | COMT rs4680 AG (*n*=9) | COMT rs4680 AA (*n*=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Шкала PSS, баллы | | | | | | | | | | |
| Перенапряжение | 13 (10—19)* | 18 (16—21)* | 16 (10—21) | 13 (12—13) | 16 (11—21) | 12 (10—18) | 11 (*n*=1) | 11,5 (11—12) | 14,5 (1—8) | 16 (13—21) |
| Противодействие стрессу | 6 (4—9)* | 10 (9—10)* | 8 (4—10) | 4,5 (4—5) | 7,5 (4—10) | 5 (4—10) | 9 (*n*=1) | 7 (5—9) | 6,5 (10—19) | 8,5 (4—10) |
| Шкала воспринимаемого стресса | 19 (14—27)* | 28 (25—31)* | 23,5 (14—31) | 16,5 (16—17) | 23,5 (17—31) | 16 (14—28) | 20 (*n*=1) | 18 (16—20) | 21 (4—10) | 24,5 (17—31) |
| Шкала FSS, баллы | 32 (15—63)* | 21 (18—47)* | 30 (15—48) | 33 (31—63) | 33 (21—63) | 18 (15—31) | 27 (*n*=1) | 29 (27—31) | 30 (14—28) | 47 (21—63) |
| Катастрофизация, баллы | | | | | | | | | | |
| Безнадежность | 4 (0—18) | 4 (0—4) | 4 (0—10) | 11,5 (5—18) | 4 (0—10) | 4 (4—18) | 0 (*n*=1) | 9 (0—18) | 4 (15—48) | 4,5 (0—10) |
| Преувеличение | 4 (0—9) | 5 (1—6) | 4,5 (0—9) | 5 (2—8) | 5 (0—9) | 5 (1—8) | 0 (*n*=1) | 4 (0—8) | 4,5 (1—6) | 4 (1—7) |
| Постоянное размышление | 3 (0—12) | 4 (0—7) | 3 (0—12) | 4,5 (3—6) | 3,5 (0—12) | 6 (2—7) | 0 (*n*=1) | 3 (0—6) | 4 (0—9) | 3,5 (0—12) |
| Качество сна | 15 (12—21) | 18 (14—18) | 15 (12—19) | 15 (12—21) | 14,5 (12—21) | 16 (15—18) | 12 (*n*=1) | 15 (12—19) | 14,5 (6—19) | 15 (12—21) |
| Алгометрия | | | | | | | | | | |
| Болевой порог | 3 (1,8—4,5) | 3,3 (2,4—3,9) | 3 (1,8—3,9) | 3,3 (2,7—4,5) | 2,85 (1,8—3,9) | 3,5 (3,3—4,5) | 2,1 (*n*=1) | 3,2 (2,1—4,5) | 3,15 (12—19) | 2,7 (2,4—3,9) |
| Болевая толерантность | 3,8 (2,5—6,8) | 3,7 (3,2—4,6) | 3,8 (2,5—5,8) | 3,5 (3,5—6,8) | 3,65 (2,5—5,8) | 4,5 (3,7—6,8) | 2,5 (*n*=1) | 4,2 (2,5—6,8) | 3,9 (1,8—3,5) | 3,5 (3,1—4,6) |
| Шкала LANSS через 10 суток после операции, баллы | 7,5 (5—17) | 14 (2—16) | 10 (2—17) | 6 (*n*=1) | 6 (2—14) | 16 (6—17) | 9 (*n*=1) | 7,5 (6—9) | 9 (5—17) | 11 (2—14) |
| Шкала МакГилла, через 10 суток после операции, баллы | | | | | | | | | | |
| Сенсорная ИЧВД | 2,5 (1—13)* | 10 (8—13)* | 3,5 (1—13) | 13 (*n*=1) | 4 (1—13) | 10 (1—13) | 1 (*n*=1) | 7 (1—13) | 3,5 (5—17) | 8 (2—13) |
| Сенсорная РИБ | 3 (2—30) | 21 (11—28) | 3,5 (2—28) | 30 (*n*=1) | 3 (2—28) | 11 (2—30) | 4 (*n*=1) | 17 (4—30) | 3 (1—10) | 21 (2—28) |
| Аффективная ИЧВД | 1,5 (1—6) | 5 (2—6) | 2 (1—6) | 6 (*n*=1) | 2 (1—6) | 2 (1—6) | 2 (*n*=1) | 4 (2—6) | 1,5 (2—11) | 5 (1—6) |
| Аффективная РИБ | 3 (1—11) | 9 (2—9) | 3 (1—9) | 11 (*n*=1) | 3 (1—9) | 3 (2—11) | 2 (*n*=1) | 6,5 (2—11) | 3 (1—3) | 9 (1—9) |
| ИЧВД, суммарный балл | 2,5 (2—19)* | 13 (12—19)* | 3 (2—19) | 19 (*n*=1) | 3 (2—19) | 12 (2—19) | 2 (*n*=1) | 10,5 (2—19) | 2,5 (2—3) | 13 (3—19) |
| РИБ, суммарный балл | 5 (3—41) | 30 (13—37) | 5,5 (3—37) | 41 (*n*=1) | 5 (3—37) | 13 (5—41) | 6 (*n*=1) | 23,5 (6—41) | 5 (2—12) | 30 (3—37) |
| Шкала HADS, через 10 суток после операции, баллы | | | | | | | | | | |
| Тревога | 9 (2—12) | 4 (2—11) | 9 (2—12) | 4 (*n*=1) | 10 (2—12) | 4 (2—9) | 2 (*n*=1) | 4 (2—9) | 8,5 (3—14) | 11 (4—12) |
| Депрессия | 7 (1—10) | 4 (0—6) | 6 (0—10) | 2 (*n*=1) | 7 (0—10) | 4 (2—4) | 2 (*n*=1) | 2 (2—7) | 5,5 (2—12) | 6 (0—10) |
| Качество сна | 19 (15—21)* | 14 (14—17)* | 18 (14—21) | 20 (*n*=1) | 19 (14—21) | 18 (17—20) | 15 (*n*=1) | 19 (15—20) | 18,5 (1—9) | 14 (14—19) |

*Примечание.* * — $p<0,05$, тест Манна—Уитни; ** — данные получены только для одного больного, поэтому применение статистических тестов невозможно. ИЧВД — индекс числа выделенных дескрипторов; РИБ — ранговый индекс боли.

***Таблица 4.*** **Фенотипические и генотипические характеристики пациентов с гемофилией, перенесших тотальное эндопротезирование коленных суставов**

***Table 4.*** **Phenotypic and genotypic characteristics of patients with hemophilia undergoing total knee replacement**

| Показатель | Пациенты без ХПБ (*n*=18) | Пациенты с ХПБ (*n*=3) |
|---|---|---|
| Возраст, ет | 37,5 (25—48) | 37 (30—43) |
| Генотипы rs1799971, *OPRM1* | AA, AG | AA |
| Генотипы rs6746030, *SCN9A* | GG, GA | GG |
| Генотипы rs4818, *COMT* | CC, CG, GG | CC, CG, GG |
| Генотипы rs4680, *COMT* | AA, AG, GG | AA, AG, GG |
| Длительность операции, мин | 130 (90—205) | 140 (115—145) |
| Расход опиоидов после операции (морфин), мг | 20 (6,6—40) | 20 (20—23,3) |
| Кровопотеря, мл | 375 (150—1150) | 400 (300—500) |
| По дренажу кровопотеря за первые сутки после операции, мл | 425 (150—900) | 510 (400—550) |
| Гемоглобин, г/л | 152 (121—200) | 155 (149—159) |
| Лейкоциты (тыс./мкл) | 7,15 (4—35) | 6,1 (5,9—8,4) |
| Тромбоциты, тыс./мкл | 261,5 (148—877) | 238 (224—300) |
| PH | 7,39 (7,3—7,4) | 7,4 (7,34—7,5) |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,65 (5—9,4) | 5,5 (5,2—6,1) |
| Лактат, ммоль/л | 1,55 (0,9—2,6) | 1,7 (1,1—2,8) |
| Шкала NRS, 1-е сутки после операции, баллы | 5 (2—10) | 9 (8—10) |
| | 5 (1—9) | 9 (8—10) |
| | 5 (2—9)* | 10 (10—10)* |
| Шкала NRS, 2-е сутки после операции, баллы | 5 (2—9) | 8 (6—10) |
| | 5 (2—7) | 6,5 (6—7) |
| | 4,5 (0—8) | 5,5 (5—6) |
| | 4,5 (2—7)* | 7,5 (7—8)* |
| Шкала NRS, 3-и сутки после операции, баллы | 5 (1—10) | 6 (6—6) |
| | 4,5 (1—8) | 5,5 (5—6) |
| | 4 (1—8) | 5,5 (5—6) |
| | 3 (0—6) | 5,5 (3—8) |
| Шкала МакГилла, баллы | | |
| Сенсорная ИЧВД | 9 (1—14) | 1 (1—1) |
| Сенсорная РИБ | 19 (1—36) | 1,5 (1—2) |
| Аффективная ИЧВД | 5 (1—6)* | 1 (1—1)* |
| Аффективная РИБ | 8,5 (1—13) | 2 (1—3) |
| ИЧВД суммарный балл | 13,5 (3—19)* | 2 (2—2)* |
| РИБ суммарный балл | 27,5 (4—44)* | 3,5 (3—4)* |
| LANSS, баллы | 11 (0—21) | 14,5 (10—19) |
| Шкала Ван Корфа, баллы | | |
| Интенсивность боли, баллы | 14,5 (4—21) | 11,5 (11—12) |
| Дни нетрудоспособности, дни | 8,5 (3—180) | 7,5 (5—10) |
| Социальная дезадаптация, баллы | 8,5 (4—20) | 5 (0—10) |
| Шкала WOMAC, баллы | | |
| Интенсивность боли | 6 (3—11) | 8,5 (8—9) |
| Скованность | 4 (3—6) | 4,5 (4—5) |
| Функция коленного сустава | 16,5 (9—46) | 12 (5—19) |
| Физическое функционирование | 45 (5—75) | 57,5 (50—65) |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием | 50 (0—100) | 50 (0—100) |
| Интенсивность боли | 45 (20—90) | 51 (45—57) |
| Общее состояние здоровья | 55 (25—80) | 67,5 (55—80) |
| Жизненная активность | 65 (20—80) | 65 (55—75) |
| Социальное функционирование | 75 (37—87) | 75 (50—100) |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 100 (33—100) | 33 (0—66) |
| Психическое здоровье | 64 (36—84) | 70 (64—76) |
| Шкала HADS, баллы | | |
| Тревога | 6 (2—11) | 5,5 (4—7) |
| Депрессия | 4,5 (0—13) | 1,5 (1—2) |

*Окончание табл. 4. см на след. стр.*

***Таблица 4.*** **Фенотипические и генотипические характеристики пациентов с гемофилией, перенесших тотальное эндопротезирование коленных суставов** *(Окончание)*

***Table 4.*** **Phenotypic and genotypic characteristics of patients with hemophilia undergoing total knee replacement**

| Показатель | Пациенты без ХПБ ($n$=18) | Пациенты с ХПБ ($n$=3) |
|---|---|---|
| Шкала PSS, баллы | | |
| Перенапряжение | 13 (11—21) | 13 (10—16) |
| Противодействие стрессу | 7,5 (4—10) | 6 (4—8) |
| Шкала воспринимаемого стресса | 21,5 (16—31) | 19 (14—24) |
| Шкала FSS | 31 (18—63) | 31 (15—47) |
| Катастрофизация, баллы | | |
| Постоянное размышление | 3,5 (0—7) | 7 (2—12) |
| Преувеличение | 4,5 (0—9) | 4 (1—7) |
| Безнадежность | 4 (0—18) | 7 (4—10) |
| Качество сна | 14,5 (12—21) | 15,5 (15—16) |
| Алгометрия | | |
| Болевой порог | 3,1 (1,8—4,5) | 3 (2,5—3,5) |
| Болевая толерантность | 3,75 (2,5—6,8) | 3,8 (3,1—4,5) |
| Шкала LANSS через 10 суток после операции | 6 (2—16) | 14 (11—17) |
| Шкала МакГилл через 10 суток после операции, баллы | | |
| Сенсорная ИЧВД | 4 (1—13) | 1,5 (1—2) |
| Сенсорная РИБ | 11 (2—30) | 2 (2—2) |
| Аффективная ИЧВД | 2 (1—6) | 1 (1—1) |
| Аффективная РИБ | 3 (2—11) | 2 (1—3) |
| ИЧВД суммарный балл | 6 (2—19) | 2,5 (2—3) |
| РИБ суммарный балл | 13 (3—41) | 4 (3—5) |
| Шкала HADS через 10 суток после операции, баллы | | |
| Тревога | 6 (2—12) | 10,5 (9—12) |
| Депрессия | 5 (0—9) | 7 (4—10) |
| Качество сна через 10 суток после операции | 18,5 (14—21) | 18,5 (18—19) |

*Примечание.* * — $p$<0,05, тест Манна—Уитни. ХПБ — хроническая послеоперационная боль; ИЧВД — индекс числа выделенных дескрипторов; РИБ — ранговый индекс боли.

но рассматривать в качестве средних болевых фенотипов в генетических исследованиях по боли.

Основная гипотеза настоящего исследования заключалась в том, что гены и психосоциальные факторы могут влиять на результаты операции независимо друг от друга, во взаимодействии и/или взаимодействуя с факторами окружающей среды (например, демографическими и клиническими). Для подтверждения этой гипотезы мы проводили генотипирование пациентов по ряду генов, которые, по данным литературы, могут быть ассоциированы с болью, а также сбор клинических данных, данных по боли (вопросники по боли и алгометрия — тест на чувствительность) и психосоциальных данных каждого пациента.

Гемофилическая артропатия — состояние, сопровождающееся хроническим болевым синдромом и значительно затрудняющее физическую активность, снижающее качество жизни. Для большинства больных гемофилией единственным методом лечения остается ТЭПКС. Последние исследования показывают, что только 70% пациентов, перенесших ТЭПКС по поводу остеоартитов коленного сустава (пациенты без гемофилии), удовлетворены результатами операции (отмечают нормализацию функции сустава и уменьшение боли). Остальные 30% пациентов по-прежнему ощущают боль, ограничивающую функцию сустава. В доступной нам литературе подобных данных относительно больных гемофилией не найдено. Как показало настоящее исследование, хроническая боль после ТЭПКС зарегистрирована у 3 (14%) из 21 пациента.

Известно, что у разных людей хирургические вмешательства могут вызывать боль неодинаковой интенсивности, и пациентам может потребоваться разное количество обезболивающих средств [4, 5, 25]. Степень болевой чувствительности и потребность в анальгетиках могут зависеть от социодемографических и генетических особенностей пациента, его психоэмоционального статуса, продолжительности и особенностей исходного болевого синдрома, опыта предшествующих операций. В повседневной практике мы часто оказываемся не в состоянии обеспечить пациентам адекватное послеоперационное обезболивание по требованию в связи с неспособностью организовать почасовой мониторинг и документацию интенсивности боли, нехваткой кадров и недостаточной подготовкой персонала. При использовании превентивного мультимодального подхода результаты обезболивания значительно улучшаются, однако становится возможной ситуация, при которой пациент с низкой интенсивностью боли в плановом порядке получит анальгетики в стандартной назначенной суточной дозе и подвергнет себя опасности испытать их побочные эффекты. Такие неблагоприятные явления могут значительно снижать качество жизни больных и их удовлетворенность послеоперационным обезболиванием, затруднять раннюю мобилизацию и увеличивать продолжительность и стоимость лечения.

В свете изложенного выше представляется перспективной задача прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках с учетом индиви-

дуальной болевой чувствительности пациента. Вероятно, это могло бы в дальнейшем помочь с отбором больных для оперативного лечения, а также с созданием дифференцированных протоколов интраоперационного и послеоперационного обезболивания, лечения и реабилитации. Например, при высокой чувствительности к боли у пациента можно остановиться на консервативном пути лечения, а в случае неизбежности операции использовать более совершенные технологии обезболивания, в то время как у больного с низкой чувствительностью к боли применять менее агрессивные и простые методы послеоперационной анальгезии.

Исследования послеоперационной боли показывают, что определенные факторы риска коррелируют с болью. Последние исследования показали важность психосоциальных, психофизических и клинических факторов, влияющих на развитие хронического послеоперационного болевого синдрома (хроническая боль до операции, депрессия, высокий индекс массы тела, молодой возраст, женский пол, рентгенологические признаки тяжести остеоартрита) [28], однако объясняющих не все случаи «неадекватного» болевого синдрома.

В многочисленных исследованиях показано, что на степень проявления болевых ощущений оказывает влияние ряд генов, контролирующих функции компонентов ноцицептивной сенсорной системы [6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 28]. Предположительно вклад генетических факторов в формирование болевой чувствительности составляет 25—50% [35, 36]. Показано, что некоторые генетические варианты изменяют возникновение, передачу и обработку ноцицептивной информации или местную доступность активных анальгетиков и их фармакодинамический эффект. Каждый отдельно взятый генетический вариант оказывает умеренное действие на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие степени болевой чувствительности в мировой популяции [6]. Ассоциации с ХПБ и с различиями в потребности в опиоидах чаще всего отмечают для генов *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A* [7—12].

Для кодирующего главный деградирующий фермент в метаболических путях катехоламинергических нейротрансмиттеров гена *COMT* чаще всего отмечали ассоциации между носительством минорных аллелей, интенсивностью боли и потребностью в опиоидах [7—12]. Наиболее известные полиморфизмы в этом гене rs4680 и rs4818, причем в ряде работ отмечали их совместный вклад [7, 17, 19, 23]. Однако в данном исследовании статистически значимого влияния аллелей c. 1947G>A (rs4680) и c. 408C>G (rs4818) на испытываемую боль и потребность в анальгетиках не выявлено. Тем не менее далеко не во всех работах ранее обнаруживали четкую взаимосвязь с этими полиморфизмами [19, 20, 23], возможно, ген *COMT* участвует в развитии не всех типов боли.

М-опиоидный рецептор (OPRM1) является основной мишенью для эндогенных и экзогенных опиоидов, поэтому функциональные полиморфизмы в кодирующем его гене могут обусловливать различную частоту, интенсивность или продолжительность хронической боли и реакцию на опиоиды [15, 16]. В частности, неоднократно показано влияние на эти параметры, особенно на увеличение интенсивности боли и потребности в опиоидах, минорного аллеля G SNP rs1799971 [37]. В настоящем исследовании у больных гемофилией статистически значимого влияния минорного аллеля G в гене *OPRM1* на расход наркотических анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах и на показатели оценки боли по шкале NRS не выявлено. Обращает на себя внимание, что носители этого аллеля имели тенденцию к более интенсивным болевым ощущениям по шкале МакГилла: у них был выше уровень перенапряжения, восприятия и противодействия стрессу и ниже уровень физического и психического здоровья, жизненной активности, возможности справляться со стрессом и качества сна.

Ген *SCN9A*, кодирующий альфа-субъединицы закрытого натриевого канала NaV1.7, отвечает за нарушения в восприятии боли у человека: редкие нонсенс-мутации вызывают неспособность на протяжении всей жизни чувствовать боль (полная анальгезия), в то время как редкие активирующие мутации вызывают сильную боль. Таким образом, мутации в гене *SCN9A* связывают с синдромами как сниженного, так и повышенного восприятия боли [10]. В настоящем исследовании у пациентов с гетерозиготным генотипом в гене *SCN9A* (AG, rs6746030) наблюдались значительно меньшие показатели боли по шкале NRS в первые трое суток после операции при одинаковом расходе анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах. Ранее показано, что полиморфизм rs6746030 в значительной степени ассоциирован с восприятием боли при ряде патологических состояний, а клинические и экспериментальные исследования подтвердили аддитивную модель эффекта, при которой наиболее сильную боль ощущают носители генотипа AA, а наиболее слабую — носители генотипа GG [10, 13]. Тем не менее в данной работе отмечен абсолютно противоположный эффект, что требует в дальнейшем более тщательного изучения.

Не отмечалось статистически значимых различий между потреблением наркотических анальгетиков пациентами с различными генотипами при примерно одинаковой продолжительности операции и объеме кровопотери, однако при идентичном расходе анальгетиков в интраоперационном и послеоперационном периодах больные демонстрировали разные показатели по шкалам боли. В связи с этим в интраоперационном и послеоперационном периодах необходимо детально учитывать оценки по шкалам боли и в зависимости от этого менять количество анальгетиков. В основном в этих случаях применялись ненаркотические анальгетики и адъюванты для усиления обезболивания, которые могли несущественно менять интенсивность боли.

Хронической болью, согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), считается болевое ощущение, которое продолжается сверх нормального периода заживления, как правило, продолжительностью более 3—6 мес [38]. Одним из ее главных отличий от острой боли является то, что хроническая боль очень трудно поддается лечению. Хроническая боль оказывает серьезное влияние на качество жизни (настроение, повседневную активность, сон, когнитивные функции и общественную жизнь). В связи с этим очень важно выделить индивидуальные особенности пациентов, которые относятся к группе риска развития таких неблагоприятных последствий ТЭПКС.

В этом исследовании ХПБ зарегистрирована у 3 из 21 пациента с гемофилией, перенесших ТЭПКС. При примерно одинаковом интраоперационном и послеоперационном расходах опиоидов боль в первые трое суток была интенсивнее у пациентов с хронической болью. У этих пациентов выявлена тенденция к нарастанию тревоги и депрессии в послеоперационном периоде. Следует отметить, что данное исследование является первым, которое направлено на определение взаимосвязи фенотипических

и генотипических характеристик боли у пациентов с гемофилией. Вместе с тем оно имеет некоторые ограничения.

## Ограничения исследования

Важно отметить ограничения данного исследования: это небольшая выборка и малое количество генов. Ограниченность выборки отчасти обусловлена тем, что гемофилия относится к редким врожденным нарушениям свертывания крови. Вероятно, дальнейшие исследования позволят идентифицировать новые клинические и генетические факторы, связанные с риском развития тяжелой острой и хронической боли, что приведет к созданию индивидуальных схем лечения боли, развитию индивидуального подхода, позволит уменьшить хроническую боль.

Несмотря на усилия по включению комплексных наборов психосоциальных, психофизических, генетических, клинических и демографических факторов, влияющих на восприятие боли, вполне возможно, что другие, нераспознанные факторы могут играть важную роль. В частности, исследование детерминант хронической боли после ТЭПКС является сложным из-за множества экологических и личностных факторов, которые могут повлиять на развитие боли в течение многих месяцев.

Другое ограничение метода заключается в том, что у ряда пациентов может наблюдаться сочетанный дефицит нескольких факторов, и хотя он встречается крайне редко, в дальнейшем для его диагностики и исключения таких пациентов из рассмотрения необходимо усложнить алгоритм обследования.

## Заключение

Некоторые демографические, психологические и клинические факторы предсказывают развитие боли после тотального эндопротезирования коленных суставов. Тем не менее полный спектр факторов риска развития хронической послеоперационной боли в настоящее время неизвестен. Существует пробел знаний о генетических механизмах, лежащих в основе тяжелой послеоперационной и/или хронической боли, развивающейся после того, как выполнена стандартная хирургическая операция.

Подтверждается гипотеза о том, что на степень проявления болевых ощущений у больных гемофилией оказывают влияние определенные гены, контролирующие функции компонентов ноцицептивной сенсорной системы. Каждый отдельно взятый генетический вариант оказывает умеренное действие на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие степени болевой чувствительности в мировой популяции. Вероятно, определение генотипа *OPRM1* может дать больше информации о генетической предрасположенности к боли у больных гемофилией, чем генотипы *COMT* и *SCN9A*, и индуцировать дифференцированный подход к проведению аналгетической терапии.

Изучение влияния функциональных полиморфизмов в генах *COMT*, *SCN9A* на формирование психофизиологического профиля боли требует проведения дополнительных исследований на значительно большей выборке пациентов. Кроме того, следует изучить влияние и других генов, так как при формировании разных типов боли могут участвовать разные генетические факторы.

По данным настоящего исследования, хронический послеоперационный болевой синдром возникает у 14% пациентов с гемофилией, перенесших тотальное эндопротезирование коленных суставов. Нейропатический компонент боли после операции и интенсивная боль в раннем послеоперационном периоде могут являться предикторами хронического послеоперационного болевого синдрома.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12(3):117-121. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01268.x
2. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2011;18(3):115-119. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02709.x
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
4. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):84-89. Levchenko OK, Shulutko EM, Zorenko VYu, Galstyan GM. The specific features of pain syndrome in patients with hemophilia. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(7):84-88. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201688784-88
5. Webster LR, Belfer I. Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pain Management. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2016;36(3):493-506. https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.05.007
6. Tremblay J, Hamet P. Genetics of pain, opioids, and opioid responsiveness. *Metabolism*. 2010;59(suppl 1):5-8. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.07.015
7. Candiotti KA, Yang Z, Buric D, Arheart K, Zhang Y, Rodriguez Y, Gitlin MC, Carvalho E, Jaraba I, Wang L. Catechol-O-Methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;119(5):1194-1200. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000411
8. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*. 2005;14(1):135-143. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013
9. Estacion M, Harty TP, Choi JS, Tyrrell L, Dib-Hajj SD, Waxman SG. A sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. *Annals of Neurology*. 2009;66(6):862-866. https://doi.org/10.1002/ana.21895
10. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, Drenth JP, Dai F, Wheeler J, Sanders F, Wood L, Wu TX, Karppinen J, Nikolajsen L, Männikkö M, Max MB, Kiselycznyk C, Poddar M, Te Morsche RH, Smith S, Gibson D, Kelempisioti A, Maixner W, Gribble FM, Woods CG. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(11):5148-5153. https://doi.org/10.1073/pnas.0913181107

11. Sia AT, Lim Y, Lim EC, Ocampo CE, Lim WY, Cheong P, Tan EC. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated pain following abdominal hysterectomy. *Journal of Pain*. 2013;14(10):1045-1052. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.00
12. Khalil H, Sereika SM, Dai F, Alexander S, Conley Y, Gruen G, Meng L, Siska P, Tarkin I, Henker R. OPRM1 and COMT gene-gene interaction is associated with postoperative pain and opioid consumption after orthopedic trauma. *Biological Research for Nursing*. 2017;19(2):170-179. https://doi.org/10.1177/1099800416680474
13. Duan G, Xiang G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, Zheng H, Zhang M, Li N, Zhang X. Genotypic analysis of SCN9A for prediction of postoperative pain in female patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. *Pain Physician*. 2016;19(1):151-162.
14. Oertel BG, Kettner M, Scholich K, Renne C, Roskam B, Geisslinger G, Schmidt PH, Lötsch J. A common human μ-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(10): 6530-6535. https://doi.org/10.1074/jbc.M807030200
15. Shabalina SA, Zaykin DV, Gris P, Ogurtsov AY, Gauthier J, Shibata K, Tchivileva IE, Belfer I, Mishra B, Kiselycznyk C, Wallace MR, Staud R, Spiridonov NA, Max MB, Goldman D, Fillingim RB, Maixner W, Diatchenko L. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Human Molecular Genetics*. 2009;15;18(6):1037-1051. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn439
16. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена oprm1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология*. 2014;10(1):58-67. Zhenilo VM, Maharin OA. Effect of oprm1 118A/G gene polymorphism on pain perception and pharmacodynamics of narcotic analgesics. *Obshchaya reanimatologiya*. 2014;10(1):58-67. (In Russ.). https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-58-67
17. Hu B, Zhang X, Xu G, Zhang Q, Qian P, Liu S, Zhu J, Shen R. Association between COMT polymorphism Val158Met and opioid consumption in patients with postoperative pain: a meta-analysis. *Neurosignals*. 2018;26(1):11-21. https://doi.org/10.1159/000487038
18. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT Val158Met genotype affects μ-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003; 299:1240-1243. https://doi.org/10.1126/science.1078546
19. Lee PJ, Delaney P, Keogh J, Sleeman D, Shorten GD. Catecholamine-o-methyltransferase polymorphisms are associated with postoperative pain intensity. *Clinical Journal of Pain*. 2011;27(2):93-101. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181f15885
20. Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, Veske A, Qin L, Dai F, Belfer I. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor μ-1 polymorphisms contribute? *Molecular Pain*. 2013;8(9):19. https://doi.org/10.1186/1744-8069-9-19
21. Belfer I, Dai F, Kehlet H, Finelli P, Qin L, Bittner R, Aasvang EK. Association of functional variations in COMT and GCH1 genes with postherniotomy pain and related impairment. *Pain*. 2015;156(2):273-279. https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460307.48701.b0
22. Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, Rabuel C, Prince N, Laplanche JL, Nizard R, Bergmann JF, Perrot S, Lloret-Linares C. Predictive factors of chronic post-surgical pain at 6 months following knee replacement: influence of postoperative pain trajectory and genetics. *Pain Physician*. 2016;19(5):729-741.
23. Henker RA, Lewis A, Dai F, Lariviere WR, Meng L, Gruen GS, Sereika SM, Pape H, Tarkin IS, Gowda I, Conley YP. The associations between OPRM 1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation. *Biological Research for Nursing*. 2013;15(3):309-317. https://doi.org/10.1177/1099800411436171
24. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Сампиев М.С., Мишин Г.В., Голобоков А.В., Осипова Р.О. Особенности эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1:44. Zorenko VJu, Poljanskaja TJu, Karpov EE, Sadykova NV,Vasil'ev DV, Sampiev MS, Mishin GV, Golobokov AV, Osipova RO. Features of large joint arthroplasty in patients with hemophilia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 1:44. (In Russ.).
25. Hawker GA, Badley EM, Croxford R, Coyte PC, Glazier RH, Guan J, Harvey BJ, Williams JI, Wright JG. A population-based nested case-control study of the costs of hip and knee replacement surgery. *Medical Care*. 2009;47(7):7320-7341. https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181934553
26. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KD. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: Who is satisfied and who is not? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010;468(1):57-63. https://doi.org/10.1007/s11999-009-1119-9
27. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-572. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.023
28. Belfer I, Greco CM, Lokshin A, Vulakovich K, Landsittel D, Dai F, Crossett L, Chelly JE. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement. *Pain Medicine*. 2014;15(9):1590-1602. https://doi.org/10.1111/pme.12487
29. Данилов А.Б. Диагностика нейропатической боли. *Manage Pain*. 2018; 1:49-51. Danilov AB. Diagnosis of neuropathic pain. *Manage Pain*. 2018; 1:49-51. (In Russ.).
30. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care and Research*. 2011;63(11):240-252. https://doi.org/10.1002/acr.20543
31. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scandinavian Journal of Pain*. 2018;18(1):99-107. https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012
32. Генов П.Г., Смирнова О.В., Глущенко Н.С., Тимербаев В.Х., Реброва О.Ю. Использование прессорной альгометрии у больных перед плановыми хирургическими вмешательствами для прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и количества потребленного морфина. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(1):11-16. Genov PG, Smirnova OV, Glushhenko NS, Timerbaev VH, Rebrova OJu. The use of pressor algometry in patients before planned surgical interventions to predict the intensity of postoperative pain and the amount of morphine consumed. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015;60(1):11-16. (In Russ.).
33. Василенко А.М. Тензоалгометрия. *Боль и ее лечение*. 1997; 6:8-13. Vasilenko AM. Tenzalgometry. *Bol' i ee lechenie*. 1997; 6:8-13. (In Russ.).
34. R Core Team (2019) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Accessed June 18, 2020 https://www.R-project.org/
35. Meloto CB, Benavides R, Lichtenwalter RN, Wen X, Tugarinov N, Zorina-Lichtenwalter K, Chabot-Doré AJ, Piltonen MH, Cattaneo S, Verma V, Klares R, Khoury S, Parisien M, Diatchenko L. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain*. 2018;159(4):749-763. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001135
36. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111(3):657-677. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181aae87a
37. Song Z, Du B, Wang K, Shi X. Effects of OPRM1 A118G polymorphism on epidural analgesia with fentanyl during labor: a meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013;17(10):743-749. https://doi.org/10.1089/gtmb.2
38. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994.


Поступила 07.05.2020
Received 07.05.2020
Принята к печати 07.06.2020
Accepted 07.06.2020