Оценка состояния ноцицептивных и антиноцицептивных систем мозга у пациентов с болевой формой диабетической полинейропатии

С.А. ГОРДЕЕВ[1]*, Л.Г. ТУРБИНА[2], А.А. ЗУСЬМАН[2], С.И. ПОСОХОВ[1]

The state of nociceptive and antinociceptive brain systems in patients with the pain form of diabetic polyneuropathy

S.A. GORDEEV, L.G. TURBINA, A.A. ZUS'MAN, S.I. POSOKHOV

[1]Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, [2]Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Обследовали 48 пациентов с болевой формой дистальной симметричной сенсомоторной диабетической полинейропатии (ДПН) до и после курса полифармакотерапии и 17 здоровых испытуемых, сравнимых с больными по полу и возрасту. Использовали клинико-неврологический, психометрический и нейрофизиологический (регистрация ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) и экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности) методы. У пациентов с ДПН обнаружены достоверно более низкие значения порогов НФР и коэффициента порог боли/порог рефлекса (Пб/Пр), а также наличие умеренно сильной степени депрессии и высокого уровня тревоги, что отражает недостаточность супраспинальных антиноцицептивных влияний и значительную роль психологических факторов в формировании хронической нейропатической боли. После проведенной полифармакотерапии (антидепрессанты венлафаксин или пипофезин в сочетании с карбамазепином) у больных было зарегистрировано достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома, увеличение значений порогов НФР и соотношение Пб/Пр, что свидетельствует об усилении активности супраспинальных антиноцицептивных систем. Измерение параметров НФР имеет практическую ценность для оценки состояния антиноцицептивных систем мозга, интенсивности болевого синдрома, выраженности коморбидных тревожно-депрессивных расстройств и объективизации эффективности терапии у пациентов с ДПН.

Ключевые слова: *диабетическая полинейропатия, ноцицептивный флексорный рефлекс, экстероцептивная супрессия, антиноцицептивные системы мозга, полифармакотерапия.*

We studied 48 patients with the pain form of distal symmetric sensorimotor diabetic polyneuropathy (DPN) before and after polytherapy and 17 sex- and age-matched healthy people. Clinical/neurological, psychometric and neurophysiologic (recording of nociceptive flexor reflex (NFR) and exteroceptive suppression of involuntary muscle activity) methods were used. Lower NFR thresholds and coefficients pain threshold/reflex threshold (Pt/Rt) as well as the presence of moderately-severe depression and high anxiety level were found in patients with DPN. This reflects a lack of supraspinal and antinociceptive effects and a significant role of psychological factors in the formation of chronic neuropathic pain. The significant reduction of pain, increase of NFR thresholds and Pt/Rt coefficients were seen after the treatment with antidepressants (venflaxine or pipofezine) in the combination with carbamazepine that suggests the strengthening of supraspinal and antinociceptive systems activity. Measuring of NFR parameters has a practical value for the assessment of the state of antinociceptive brain systems, intensity of pain syndrome, severity of comorbid anxiety-depression disorders and for the objectification of treatment efficacy in patients with DPN.

Key words: *diabetic polyneuropathy, nociceptive flexor reflex, exteroceptive suppression, antinociceptive brain systems, polytherapy.*

Приблизительно у 30—60% больных с сахарным диабетом (СД) развивается периферическая нейропатия, из них около 10—30% испытывают боль [17]. Хроническая нейропатическая боль (НБ) наблюдается у 8—26% пациентов с СД [7]. Диабетическая полинейропатия (ДПН) — вторая по частоте встречаемости причина НБ. Наиболее частой ее формой является дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия [2, 5]. Согласно данным литературы, наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости НБ [11], которая часто имеет хроническое течение, труднее, чем другие виды хронической боли, поддается лечению и приводит к стойкой нетрудоспособности, что делает ее большой экономической и социальной проблемой [12]. Многочисленные клинико-эпидемиологические исследования установили, что существует тесная связь между хронической болью, депрессией и тревогой. Кроме того, в механизмах развития хронической боли и депрессии задействованы общие медиаторные системы. Анализ этих факторов наряду с определением клинико-психологических и нейрофизиологических соотношений при ДПН позволит более детально подойти к изучению функционального состояния ноцицептивных (НС) и антиноцицептивных (АНС) систем для подбора наиболее эффективной терапии НБ.

Эндогенная система подавления боли привлекает особое внимание исследователей ввиду перспективы раз-

© Коллектив авторов, 2011

*e-mail: gordeevsa58@mail.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:10:23

работки эффективных способов лечения болевых синдромов. Показано, что именно недостаточность АНС играет ведущую роль в хронификации боли. В настоящее время с целью объективной оценки боли и исследования функционального состояния АНС все более широко применяют методы ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) и экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц (ЭС). Изменение параметров НФР и ЭС было обнаружено при ряде хронических болевых синдромов [1—4, 9, 16].

Цель исследования — оценка функционального состояния НС и АНС мозга и его влияния на клинико-психологические характеристики больных ДПН по данным исследования НФР и ЭС на фоне полифармакотерапии.

Материал и методы

Обследовали 48 пациентов, 27 женщин и 21 мужчину, с дистальной симметричной сенсомоторной формой ДПН. Средний возраст больных составил 54,3±14,2 года; длительность заболевания СД — 8,9±5,1 года; длительность заболевания ДПН — 3,8±2,1 года. В контрольную группу вошли 17 здоровых испытуемых, сравнимых с больными по полу и возрасту.

С целью сравнения эффективности и безопасности пипофезина и венлафаксина при лечении НБ пациенты были разделены на две подгруппы. 23 больных подгруппы ДПН-1 принимали пипофезин (75 мг/сут) в сочетании с карбамазепином (800 мг/сут), а 25 пациентов подгруппы ДПН-2 — венлафаксин (75 мг/сут) в сочетании с карбамазепином (800 мг/сут). Подгруппы больных не имели между собой достоверных различий по возрастному и половому составу, длительности заболевания, коморбидным расстройствам и интенсивности болевого синдрома. Обследование пациентов проводилось в два этапа: при первичном обращении и через 8 нед после начала лечения. Каждый пациент подписывал информированное согласие.

Проводили клинико-неврологическое исследование; оценку болевого синдрома с использованием опросника DN4, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли и болевого опросника МакГилла; психометрическое исследование для определения уровней реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности (по тесту Спилбергера) и степени выраженности депрессии (по шкале Бека); электрофизиологическое исследование на аппаратных комплексах Keypoint Medtronic (США—Дания), включающее НФР и ЭС. При исследовании НФР испытуемый располагался в удобном кресле, колени согнуты под углом 130°, а стопы — 90°. Стимулирующие электроды располагали позади лодыжки по ходу малоберцового нерва, на расстоянии 2 см друг от друга, катод — проксимальнее, анод — дистальнее. Регистрирующие электроды располагали на брюшке *m. biceps femoris capitis brevis* (катод) и сухожилии этой мышцы (анод). Заземляющий электрод располагали на середине между стимулирующими и регистрирующими электродами. В качестве стимула использовали тренд (пачки) импульсов общей длительностью 20 мс, с частотой 300 Гц и длительностью каждого импульса 1 мс. Во избежание габитуации пачки импульсов подавали в нерегулярном порядке, с интервалом между стимулами 10—15 с. При появлении ответа фиксировали его порог (порог рефлекса — Пр), т.е. величину электрического тока, при которой он появился. Фиксировали также порог субъективной боли (Пб), т.е. величину электрического стимула Пб/Пр (состояние порога боли к порогу НФР). При регистрации ЭС использовали электростимуляцию *r. maxillaries n. trigemini* прямоугольными импульсами длительностью 1,0 мс, следующими в случайном порядке с частотой не более 0,1 Гц. Испытуемому давали инструкцию максимально сжимать зубы во время подачи стимулирующих импульсов. Регистрирующие активные электроды располагали на брюшке жевательной мышцы и переднем брюшке височной мышцы, референтный — на скуловой дуге спереди от козелка ушной раковины, заземляющий — в точке Fpz по международной системе «10—20». Уменьшение амплитуды электромиограммы (ЭМГ) по крайней мере на 80% оценивали как супрессию. Анализировали латентные периоды и длительности раннего (ЭС1) и позднего (ЭС2) периодов ЭС. При регистрации НФР и ЭС чувствительность усилителя составляла 200 мкВ/дел, полоса частот — от 20 до 3000 Гц, эпоха анализа — 200 мс. Сопротивление между заземляющим и регистрирующим электродами составляло <5 кОм. При исследовании НФР и ЭС анализировали 10 ответов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применяли критерий Стьюдента, дисперсионный анализ ANOVA. Для выявления взаимосвязей между количественными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент первичного обследования все больные предъявляли жалобы на боль от 3 до 7 баллов (в среднем 5,6±2,5 балла) по ВАШ. При оценке болевого синдрома с использованием опросника DN4 в группе больных средний показатель составил 5,7±2,4 балла, что позволяет квалифицировать боль как нейропатическую [6]. Многомерная оценка боли по опроснику МакГилла показала, что по количеству выбранных дескрипторов на первом плане были сенсорные: 27,9±9,8 балла. Значения эмоциональных дескрипторов составили 6,5±2,8 балла, ранговый индекс боли (РИБ) — 43,7±13,3 балла. Количество сенсорных баллов более 17 указывает на ведущую роль чувствительных расстройств в формировании болевого синдрома при ДПН.

Группа больных ДПН в целом достоверно ($p<0,001$) отличалась от контроля наличием умеренносильной депрессии (24,6±8,2 и 9,1±4,2 балла по шкале Бека соответственно), а также высокого уровня РТ (47,3±10,4 и 24,6±9,8 балла по тесту Спилбергера) и ЛТ (49,1±11,7 и 26,3±10,2 балла).

В настоящее время НФР широко используется в качестве психофизиологического метода для изучения спинномозговых ноцицептивных процессов [10, 13]. В данном исследовании в обеих подгруппах больных с ДПН с равной достоверностью было обнаружено снижение Пб, Пр и коэффициента Пб/Пр НФР по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Постоянно сниженные пороги НФР ранее были выявлены и при других формах хронических болевых синдромов [3, 8, 15]. Сниженные значения порогов НФР были обнаружены у больных невротическими расстройствами [1], что указывает на важную роль

эмоционально-личностных расстройств и других психологических факторов в формировании боли [14].

Снижение Пб и Пр свидетельствует, что при НБ в случае отсутствия отчетливого ноцицептивного фактора АНС работают исходно недостаточно, ниже адекватного уровня, необходимого для болевого контроля в норме. Снижение показателя Пб/Пр указывает на несоответствие между субъективной оценкой боли и активностью супраспинальных антиноцицептивных механизмов, отражающих значительную роль психологических факторов (высокого уровня тревоги и депрессии) в формировании болевого ощущения у больных ДПН.

Кроме изменений параметров НФР, в обеих подгруппах больных было обнаружено незначительное уменьшение длительности периода ЭС2, что может свидетельствовать о начале формирования недостаточности нисходящего эндогенного антиноцицептивного контроля проведения болевой информации на уровне ствола мозга.

Для лучшего понимания патогенеза болевого синдрома при ДПН был проведен корреляционный анализ показателей НФР и интенсивности болевого синдрома, длительности СД и ДПН, уровней РТ, ЛТ, депрессии (табл. 2). Выявили достоверную ($p<0,05$) обратную корреляцию между рядом клинико-психологических показателей (интенсивность боли, показатели болевого опросника МакГилла, уровни депрессии и тревоги, длительность заболевания СД и ДПН) и параметрами НФР (Пб, Пр, Пб/Пр). Наиболее тесная связь была обнаружена между параметрами НФР, с одной стороны, и интенсивностью боли, показателями сенсорной шкалы, рангового индекса боли опросника МакГилла — с другой, что позволяет использовать данный метод для объективной оценки характера и интенсивности хронического болевого синдрома при ДПН. Менее тесная связь выявлялась между характеристиками НФР и уровнями РТ, ЛТ и депрессии. Анализ данных корреляционного анализа показал также, что с увеличением длительности заболевания СД и ДПН усиливалась степень нарушения нисходящего антиноцицептивного контроля (снижались пороги НФР и соотношение Пб/Пр).

В результате проведенного лечения в обеих подгруппах больных в одинаковой степени наблюдался значительный регресс НБ. У 8,7% пациентов подгруппы ДПН-1 и 12,5% — ДПН-2 болевой синдром купировался полностью. Уменьшение интенсивности боли ⩾50% от исходного значения выявлено в 73,9% случаев в подгруппе ДПН-1 и в 75% — ДПН-2. У остальных больных наблюдалось снижение интенсивности боли менее чем на 50%. После курса полифармакотерапии в обеих подгруппах больных с одинаковой степенью достоверности отмечалось значительное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, сенсорных и эмоциональных дескрипторов опросника МакГилла, РИБ, а также уровней депрессии, РТ и ЛТ (табл. 3).

При исследовании НФР после проведенной терапии в обеих подгруппах больных было зарегистрировано достоверное увеличение значений Пб, Пр, Пб/Пр, которые, однако, не достигали значений контрольной группы (табл. 4). Полученное увеличение значений Пб, Пр и Пб/Пр НФР отражает усиление активности супраспинальных АНС, практически в равной степени наблюдающееся в обеих подгруппах больных ДПН в результате проведенного лечения. Таким образом, параметры НФР могут выступать в качестве объективных нейрофизиологических показателей эффективности лечения хронического нейропатического болевого синдрома.

При регистрации ЭС каких-либо изменений произвольной ЭМГ-активности жевательной и височной мышц

Таблица 1. **Параметры НФР у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН) и в контрольной группе ($M\pm\sigma$)**

Показатель	ДПН (n=48)	Контроль (n=17)
Порог боли, мА	5,65±1,4**	8,9±1,6
Порог рефлекса, мА	6,95±1,5**	9,3±1,9
Пб/Пр	0,81±0,11*	0,96±0,09

Примечание. * — $p<0,04$; ** — $p<0,02$ — достоверность различий показателей больных и здоровых.

Таблица 2. **Корреляция (коэффициент корреляции — r) между параметрами НФР и клиническими характеристиками болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией**

Клинический показатель	Параметры НФР		
	порог боли, мА	порог рефлекса, мА	Пб/Пр
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	–0,79	–0,81	–0,87
Опросник МакГилла, баллы			
сенсорные	–0,89	–0,74	–0,79
эмоциональные	–0,28	–0,26	–0,29
РИБ	–0,71	–0,79	–0,83
Уровень депрессии, баллы	–0,56	–0,61	–0,64
Уровень реактивной тревоги, баллы	–0,33	–0,1	–0,39
Уровень личностной тревоги, баллы	–0,39	–0,46	–0,49
Длительность СД, годы	–0,58	–0,64	–0,69
Длительность ДПН, годы	–0,52	–0,58	–0,63

Таблица 3. **Динамика клинических и психометрических показателей в подгруппах больных с диабетической полинейропатией после курса проведенной терапии (*M*±σ)**

Показатель	До лечения		После лечения	
	ДПН-1	ДПН-2	ДПН-1	ДПН-2
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	5,2±2,1	5,8±2,3	2,3±1,4***	2,5±1,6***
Опросник МакГилла, баллы				
сенсорные	26,6±9,6	28,1±9,2	12,4±6,9**	13,1±6,6**
эмоциональные	5,8±2,7	6,9±2,8	3,1±1,6*	3,9±1,7*
РИБ	42,3±12,1	44,8±13,1	16,4±6,2**	17,9±6,8**
Уровень депрессии, баллы	22,3±7,9	25,8±8,9	14,2±5,8**	16,1±6,4**
Уровень реактивной тревоги, баллы	47,8±11,2	46,9±9,9	34,4±9,5*	32,8±9,7*
Уровень личностной тревоги, баллы	48,6±10,3	50,1±12,5	36,1±10,2*	38,7±10,2*

Примечание. * — $p<0,02$; ** — $p<0,005$; *** — $p<0,001$ — достоверность различий показателя по группе до и после лечения.

Таблица 4. **Динамика параметров НФР у пациентов с диабетической полинейропатией после курса лечения (*M*±σ)**

Показатель	До лечения		После лечения	
	ДПН-1	ДПН-2	ДПН-1	ДПН-2
Порог боли, мА	5,9±1,3	5,5±1,2	7,5±1,5*	7,2±1,4*
Порог рефлекса, мА	7,1±1,4	6,9±1,3	8,4±1,6*	8,3±1,5*
Пб/Пр	0,83±0,1	0,8±0,09	0,88±0,12*	0,85±0,11*

Примечание. * — $p<0,05$ — достоверность различий показателя до и после лечения.

у больных обеих подгрупп после лечения обнаружено не было.

Таким образом, результаты клинико-неврологического, психометрического и нейрофизиологического исследований, проведенных после курса терапии, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между подгруппами больных ДПН-1 и ДПН-2, что позволяет сделать вывод об одинаковой эффективности лечения болевой формы ДПН антидепрессантами различных фармакологических групп: пипофезином и венлафаксином в сочетании с карбамазепином.

В целом пациенты с ДПН хорошо переносили назначенную терапию. Лишь 1 пациентка из подгруппы ДПН-2 выбыла из исследования в связи с появлением выраженных побочных эффектов венлафаксина в виде возникновения галлюцинаций, которые полностью купировались после прекращения приема препарата. Кроме того, на фоне приема венлафаксина достоверно чаще встречались побочные эффекты: снижение либидо у 5 (21%) пациентов, очень яркие, красочные сновидения неприятного характера у 6 (25%), нечеткость зрения у 5 (21%). Полученные данные позволяют сделать вывод, что пипофезин по сравнению с венлафаксином обладает более хорошим профилем безопасности, лучше переносится пациентами с ДПН и вызывает меньше побочных эффектов.

Результаты проведенного нейрофизиологического исследования свидетельствуют, что у пациентов с ДПН наблюдается дисбаланс НС и АНС, в основном возникающий вследствие дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний (проявляющихся снижением порогов НФР, соотношения Пб/Пр), что является одним из основных патогенетических звеньев формирования хронического нейропатического болевого синдрома. Кроме того, у этих больных, вероятнее всего, имеется определенный нейромедиаторный дефект в системах нисходящего эндогенного контроля боли, поддерживающий болевые пороги на низком уровне, благодаря чему стимул минимальной интенсивности воспринимается ЦНС как ноцицептивный. Последнее положение подтверждается положительным эффектом лечения пациентов антидепрессантами, которые воздействуют на серотонин- и норадренергические системы, восстанавливая нарушенный баланс НС и АНС. Наличие у больных с ДПН коморбидных депрессивных и тревожных расстройств создает условия для формирования и прогрессирования хронической НБ, что обусловлено тесной функциональной интеграцией (на уровне нейромедиаторных систем мозга) механизмов контроля ноцицептивной афферентации и психоэмоционального статуса.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность венлафаксина и пипофезина в комплексном лечении как хронической НБ, так и сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств. Венлафаксин и пипофезин в сопоставимых дозировках обладают практически равной эффективностью при лучшем профиле безопасности пипофезина.

Измерение параметров НФР имеет практическую ценность для оценки состояния АНС мозга, интенсивности болевого синдрома, выраженности коморбидных тревожно-депрессивных расстройств, а также объективизации эффективности терапии пациентов с ДПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М: МЕДпресс-информ 2001; 368.
2. *Данилов А.Б., Давыдов О.С.* Нейропатическая боль. М: Боргес 2007; 192.
3. *Коржавина В.Б.* Головная боль напряжения: клинико-психонейрофизиологический анализ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2008.
4. *Мингазова Л.Р.* Клинико-физиологический анализ и лечение миофасциального болевого синдрома лица: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005.
5. *Bansal V., Kalita J., Misra U.K.* Diabetic neuropathy. Postgrad Med J 2006; 82: 95—100.
6. *Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesion and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29—36.
7. *Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A.* The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1518—1522.
8. *Desmeules J.A., Cedraschi C., Rapiti E. et al.* Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 2003; 48: 5: 1420—1429.
9. *Ebinger F.* Exteroceptive suppression of masseter muscle activity in juvenile migraineurs. Cephalalgia 2006; 26: 722—730.
10. *France C.R., Jamie L., Rhudy J.L., McGlone S.* Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: Further evaluation of standardized NFR scoring criteria. Pain 2009; 145: 211—218.
11. *Hall G.C., Carroll D., McQuay H.J.* Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: A descriptive study, 2002—2005. BMC Family Practice 2008; 9: 26.
12. *O'Connor A.B.* Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. Pharmacoeconomics 2009; 27: 2: 95—112.
13. *Rhudy J.L., France C.R.* Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: A comparison of different scoring criteria. Pain 2007; 128: 3: 244—253.
14. *Rhudy J.L., Williams A.E., McCabe K.M. et al.* Emotional control of nociceptive reactions (ECON): Do affective valence and arousal play a role? Pain 2008; 136: 250—261.
15. *Sandrini G., Antonaci F., Lanfranchi S. et al.* Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. Cephalalgia 2000; 20: 7: 647—652.
16. *Tataroglu C., Kanik A., Sahin G. et al.* Exteroceptive suppression patterns of masseter and temporalis muscles in central and peripheral headache disorders. Cephalalgia 2002; 22: 444—452.
17. *Tavakoli M., Malik R.A.* Management of painful diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 17: 2969—2978.