

УДК 616.832-004-071.4:615.211

А.А. Нефедов

**ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Рассеянный склероз (РС) это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся рассеянной органической неврологической симптоматикой, в частности, расстройствами зрения, патологией двигательной, чувствительной, координаторной сфер, нарушением функции тазовых органов. В Украине показатель распространенности РС в среднем достигает 25,1 случаев на 100 тыс. населения. В рамках ноцицептивных проявлений при рассеянном склерозе выделяют соматогенные,

невропатические болевые синдромы, хронические болезненные дизестезии и парестезии, симптом Лермитта, а также психогенные боли. В лечении ноцицептивных болевых синдромов, возникающих при рассеянном склерозе, активно применяют нестероидные противовоспалительные препараты, антидепрессанты и противоэпилептические лекарственные средства.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, боль, обезболивание.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся рассеянной органической неврологической симптоматикой, в частности, расстройствами зрения, патологией двигательной, чувствительной, координаторной сфер, нарушением функции тазовых органов. Характерно развитие анатомо-морфологического очагового воспаления с последующей демиелинизацией или ремиелинизацией проводящих путей, в случае прогрессирования заболевания – формирование склеротических бляшек в белом веществе головного и / или спинного мозга. РС рассматривается как генетически детерминированное и экологически обусловленное полиочаговое поражение миелина центральной нервной системы с нарушением всех (нервной, иммунной и эндокринной) регуляторных систем [7, 8]. Вследствие нарушения нервной проводимости по нервным волокнам, возникает неврологический дефицит, который формирует органическую недостаточность в эволюционно новых проводниковых системах, богатых миелином.

РС является довольно распространенным заболеванием: в мире насчитывается около 3 млн. больных с данной патологией. По показателю распространенности выделяют три зоны: зона высокого риска (более 50 случаев на 100 тыс. населения), среднего (10-50 случаев) и низкого (менее 10 случаев). Наблюдается тенденция к повышению частоты распространения рассеянного склероза во всех странах Европы, Северной Америки, северо-западных районах России. Она связана с истинным ростом заболеваемости, повышением качества диагностики с внедрением унифицированных диагностических шкал и стандартизованных методов проведения эпидемиологических исследований, появлением новых методов патогенетической и симптоматической терапии.

В Украине показатель распространенности РС в среднем достигает 25,1 случаев на 100 тыс. населения, что свидетельствует о зоне среднего

риска распространения заболевания. Высокий уровень зарегистрирован в Киеве (50,6 на 100 тыс.) и центральном регионе (37,6 на 100 тыс.), в северном и западном (соответственно 28,9 и 28,2 на 100 тыс.), самый низкий – в восточном и южном регионах (соответственно 17,8 и 16,5 на 100 тыс.). Полученные результаты свидетельствуют о повышении показателя распространенности РС с юга на север, то есть прослеживается так называемый градиент широты [5].

Причины возникновения РС в настоящее время точно не выяснены. По современным представлениям, ведущая роль в этиологии этого заболевания принадлежит инфекционным факторам. Значение вирусной инфекции с медленным течением в возникновении РС считают ведущим. Появляется все больше данных о роли вируса герпеса в развитии РС. Не исключается значение синергического действия различных вирусов, персистирующих в организме с генетически дефектной иммунной системой.

К факторам развития РС относится и наследственная предрасположенность к ускоренному разрушению миелина. Так, заболевание встречается в семьях, больных РС, в 20-50 раз чаще, чем в общей популяции. При этом гены главного комплекса системы гистосовместимости (HLA) кодируют склонность к РС и особенности клинического течения заболевания. Риск развития РС повышается с наличием генов А3, В7, DR2 локусов, а лейкоцитарный антиген является фактором защиты от заболевания [8].

Статистические исследования показывают значение географического фактора, то есть развитие заболевания зависит от проживания в определенной географической зоне с соответствующими климатическими и природными условиями, составом почвы, природных вод, с недостаточным содержанием в них микроэлементов цинка, меди, кобальта и др. [6].

Среди механизмов развития РС важное место занимают: иммунопатологические и аутоим-

мунные процессы с каскадом цитокиновых преобразований, угнетение микросомального окисления и системы гемостаза, эндокринно-обменные расстройства и т.п.

Первичный системный толчок в развитии заболевания принадлежит вирусной инфекции, которая, проникая в центральную нервную систему, вызывает ненормальный аутоиммунный ответ иммунной системы против миелиновых антигенов с первичной активацией Т-лимфоцитов клеток с CD4 рецепторами и Т-киллеров с CD8 рецепторами. Именно первые определяют разрушительное действие в ЦНС. Они распознают аутоантигены ЦНС, вызывают продукцию цитокинов, обуславливающие повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с последующим развитием рассеянных периваскулярных очагов воспаления головного и спинного мозга. Вследствие локального аутоиммунного ответа и местного сосудисто-воспалительного процесса возникает очаговая деструкция белков миелина, повреждение олигодендроцитов. Это определяет демиелинизацию, аксональную дегенерацию с последующим формированием склеротических бляшек.

Ведущее значение в патогенезе РС имеют иммунопатологические и патохимические реакции, развивающиеся в иммунокомпетентных клетках и клетках ЦНС с развитием оксидантного стресса и глутаматной нейротоксичности, приводящих к гибели миелина и нервных клеток. РС сопровождаются различными патологическими процессами: отеки, воспаление, нарушение ГЭБ, демиелинизация, аксональное повреждение, глиоз – с еще неизвестной последовательностью их возникновения. Допускается разнообразие патогенетических моделей РС на фоне ведущей роли иммунопатологических механизмов [10].

Основные усилия в лечении РС должны быть направлены на снижение остроты процесса, эффективное предупреждение рецидивов, увеличение продолжительности ремиссии, замедление темпа инвалидизации, а, следовательно, и повышение функциональной активности и улучшение качества жизни больных. Лечение РС на современном этапе наших знаний базируется на аутоиммунной характеристике этого заболевания с назначением иммунотропных средств [20].

Поскольку по механизмам развития и типам клинического течения РС неоднороден, терапия таких пациентов должна быть дифференцированной и основываться на клинико-неврологических, иммунологических данных, результатах компьютерной томографии в зависимости от типа течения, степени тяжести и стадии заболевания.

Современные терапевтические средства, применяемые в лечении РС, делятся на две основные группы – средства патогенетической и симптоматической терапии. Патогенетическая терапия направлена на предупреждение деструкции ткани мозга, активированными клетками иммунной системы, восстановление процесса миелини-

зации нервных волокон с положительным влиянием на иммунорегуляцию и состояние ГЭБ.

В рамках существующей концепции патогенеза РС обоснованной является применение двух групп иммунотерапии: препараты и методы иммуносупрессии, которые целесообразно применять в период обострения или прогрессирования заболевания (глюкокортикостероиды, цитостатики, плазмаферез, рекомбинантные интерфероны бета), хотя они не уменьшают количество рецидивов и темп прогрессирования болезни [13]. Использование глюкокортикостероидов (ГКС) является одним из основных направлений в терапии РС в период обострения. Предпочитаемые пульс-терапии метилпреднизолоном, который, имея в своем составе метильную группу, лучше проникает через клеточную мембрану и связывается с внутриклеточными ГКС рецепторами, обеспечивает ему большую, чем у преднизолона, активность. Он обладает противовоспалительным, антиаллергическим, иммуносупрессивным действием, является мощным индуктором апоптоза лейкоцитов. Иммунологический эффект такого лечения не распространяется на клеточную активность и матриксные металлопротеиназы в ликворе. В этом случае иногда возникают побочные эффекты в виде желудочно-кишечных кровотечений и психических расстройств, преимущественно среди больных с пероральным приемом препарата [18, 19].

Пульс-дозы дексаметазона отчетливее, чем метилпреднизолон, подавляют собственную продукцию кортикостероидов с развитием стероидной зависимости [9, 17].

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема болевого синдрома у больных рассеянным склерозом [14, 15]. Публикации последних лет свидетельствуют о том, что не менее 2/3 пациентов рассеянным склерозом (от 50 до 80 %) в той или иной степени страдают от боли, при этом не менее 40 % из них характеризуют ее как постоянную [16]. В ряде исследований подтверждено, что больные рассеянным склерозом при наличии хронического болевого синдрома больше инвалидизированы и социально дезадаптированы, чем больные с аналогичным неврологическим дефектом, но без болевого синдрома.

На данный момент выделяют несколько классификаций боли [11]. По временным параметрам она разделяется на острую и хроническую. Острая боль — это новая, недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением, и, как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Такая боль исчезает при устранении повреждения. Хроническая боль часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительный период времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль.

Согласно патогенетической классификации, различают три основных типа болевых синдромов: соматогенные (ноцицептивные), невропатические и психогенные.

Боль, связанная с активацией ноцицепторов после тканевого повреждения, соответствующая степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирующая после заживления, называется ноцицептивной [12].

В рамках соматогенных болевых синдромов у больных рассеянным склерозом чаще всего описывают боли в спине – от 20-35 % случаев в первые 5 лет болезни, до 83 % при длительности заболевания свыше 15 лет, суставные боли – до 7,5 % наблюдений. Наиболее обсуждаемыми причинами возникновения считаются двигательные расстройства, нарушения мышечного тонуса, остеопороз, длительная иммобилизация, и, как следствие, прогрессирование остеопороза [2, 21].

Невропатические (неврогенные) болевые синдромы появляются в случае вовлечения в патологический процесс периферических или центральных структур, связанных с проведением ноцицептивных сигналов, т.е. при повреждении любой из структур боль-проводящей системы.

Невропатическая боль подразделяется на два типа: дизестезическую и тункальную [4]. Поверхностная дизестезическая или деафферентационная боль описывается пациентами, как жгучая, саднящая, вызывающая ощущение ожога, зуда, ползания мурашек, стянутости, прохождения электрического тока различной длительности (перемежающиеся, колющие, пронзающие или стреляющие). Дизестезические боли обычно наблюдаются у пациентов с преимущественным вовлечением малых С-волокон (вызывающие поражение поверхностной болевой и температурной чувствительности и вегетативную дисфункцию). Глубокая тункальная боль характеризуется как ноющая, временами режущая, ломящая. К этому же типу можно отнести и мышечную боль, проявляющуюся судорогами, тянуще-давящими ощущениями и болезненностью мышц при пальпации. Она обычно протекает длительно, может менять интенсивность. Тункальная боль встречается при компрессии спинномозговых корешков, туннельных невропатиях и связана, по видимому, с дисфункцией А δ -волокон.

Среди острых невропатических болей, несомненно, наиболее ярким является невралгия тройничного нерва, встречающаяся среди больных рассеянным склерозом в 300 раз чаще, чем в популяции. В отличие от ее идиопатической формы, невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе чаще носит билатеральный характер и может сопровождаться снижением чувствительности в зоне иннервации нерва, т.е. протекает по типу тригеминальной невропатии. Исследования с помощью МРТ показали, что тригеминальная невралгия может быть обусловлена наличием очага демиелинизации в зоне вхождения корешка тройничного нерва в ствол мозга или в варолиевом мосту [1].

Острые корешковые боли в конечностях могут присутствовать у 13% больных рассеянным

склерозом. Их связь с рассеянным склерозом доказывается нахождением очагов демиелинизации на уровне интрамедуллярной порции заднего корешка спинномозгового нерва в спинном мозге, а также отсутствием признаков компрессии корешка.

Тонические мышечные спазмы у больных рассеянным склерозом впервые описаны W.B.Mattews в 1958 году. По характеру эти боли обычно характеризуются как стягивающие, сжимающие, тянущие, ноющие, могут быть длительными и кратковременными, носить как односторонний, так и двухсторонний характер. Исследования с помощью МРТ показали, что тонические спазмы могут быть обусловлены поражением кортикоспинальных моторных путей на любом уровне ниже коры, в частности описаны корреляции с повреждением спинного мозга, среднего мозга, ножек мозга, внутренней капсулы, таламуса и базальных ганглиев [6]. Билатеральная симптоматика обычно свидетельствует о спинальном уровне поражения, односторонний процесс с вовлечением лица свидетельствует о процессе в базальных ганглиях. Описаны случаи, когда тонические спазмы являлись первым симптомом рассеянного склероза, иногда они возникали за 10 или более лет до развернутой картины заболевания [9].

Хронические болезненные дизестезии и парестезии у больных рассеянным склерозом, по данным разных авторов, наблюдаются от 14 до 41 % [1]. Пациенты жалуются на онемение, «замороженность», чувство «ползания мурашек», покалывание, жжение, преимущественно в ладонях и стопах. Клинический осмотр у большинства больных (60-95 %) может выявить нарушения болевой и температурной чувствительности, чаще мозаичные либо по полиневритическому типу.

Симптом Лермитта представляет ощущение прохождения электрического тока сверху вниз вдоль позвоночника при сгибании шеи и может наблюдаться от 17 до 25 % больных. Предполагается, его возникновение связано с вовлечением в патологический процесс задних канатиков спинного мозга и шейных корешков [7].

Особую группу составляют психогенные боли, которые появляются вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений и в большей степени определяются психологическими и социальными факторами.

Терапия болевого синдрома сложна и зависит от его характера.

В лечении ноцицептивных болевых синдромов активно применяют нестероидные противовоспалительные препараты. В целях уменьшения побочных эффектов (ульцерогенное действие, повышение уровня гликемии и др.) рекомендовано использование селективных блокаторов циклооксигеназы 2 типа (мелоксикам, теноксикам) [3].

Для лечения невропатических болей используются препараты различных групп. В ходе контролируемых исследований было доказано дозозависимое анальгетическое действие таких трицик-

лических антидепрессантов, как amitriptilin, imipramin, desimipramin, klomipramin в отношении аллодинии, жгучих и стреляющих болей, вне зависимости от их антидепрессантного эффекта. Предполагается, что противоболевой эффект достигается в связи с угнетением обратного захвата норадреналина в синапсах центральной антиноцицептивной системы. К сожалению, их применение ограничено вследствие широкого спектра выраженных побочных эффектов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин и др.), несмотря на менее выраженные побочные эффекты, также не нашли широкого применения из-за недостаточно анальгетического эффекта. В современных работах уделяется внимание потенциальному анальгетическому эффекту местного применения трициклического антидепрессанта доксепина. В настоящий момент препарат находится в стадии исследования.

Имеются данные об успешном применении аналога простагландина E1 мизопростола, антиаритмика с мембраностабилизирующим действием мексилетина, внутривенных вливаний лидокаина.

Антиконвульсанты традиционно используются преимущественно в терапии острых невропатических болей. Впервые отчет об анальгетическом эффекте противосудорожного препарата фенитоин был опубликован в 1942 году. В настоящее время основным препаратом для лечения невралгии тройничного нерва при рассеянном склерозе или его идиопатической невралгии является карбамазепин (финлепсин, тегретол). Наряду с ним, предлагают назначать другие антиконвульсанты, такие как ламотриджин, вальпроевую кислоту, бромкриптин, ибупрофен, габапентин [3]. В то же время необходимо учитывать, что даже современные антиконвульсанты не обладают достаточной специфичностью для блокирования передачи только ноцицептивного сигнала, и как следствие, вызывают ряд побочных эффектов, в частности, могут усугублять симптомы слабости и атаксии у больных рассеянным склерозом.

Таким образом, проблема боли и обезболивания при рассеянном склерозе остается достаточно актуальной. Вопросы формирования и патогенеза ноцицепции при нейродегенерации подлежат дальнейшему более детальному и глубокому изучению. При этом фармакотерапия болевых синдромов при рассеянном склерозе требует последовательности и своевременности, что необходимо для улучшения качества жизни пациентов.

Перспективами дальнейших исследований является усовершенствование фармакотерапии болевых синдромов при рассеянном склерозе, а также рациональное использование новых комбинаций лекарственных средств с целью минимизации нежелательных эффектов препаратов.

Литература

1. Агафьина А.С. Болевой синдром в клинике рассеянного склероза: клинические формы, динамика, алгические варианты дебюта / А.С. Агафьина, И.А. Соколова:

материалы Международной конференции [«Клинические нейронауки: нейрофизиология, неврология, нейрохирургия»]. – Ялта, 2003. – С. 107-108.

2. Агафьина А.С. Варианты и динамика болевого синдрома при рассеянном склерозе / А.С. Агафьина, В.М. Назаров: материалы Российской научно-практической конференции [«Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли»]. – Нижний Новгород, 2003. – С. 33-34.
3. Агафьина А.С. Применение мелбека (мелоксикама) в терапии болевого синдрома при рассеянном склерозе / А.С. Агафьина, В.М. Назаров : материалы Сибирской межрегиональной научно-практической конференции [«Рассеянный склероз: эпидемиология, клиника, лечение»]. – Новосибирск, 2004. – С. 95-96.
4. Бархатова В.П. Патопфизиология демиелинизирующего процесса // Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. – М.: Детская книга, 2000. – С. 185-204.
5. Вінчук С.М. Розсіяний склероз (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми) / С.М. Вінчук, О.А. Мяловицька. – К., 2001. – 56 с.
6. Головкин В.И. Рассеянный склероз / В.И. Головкин: материалы ежегодного 9-го симпозиума Всероссийского общества рассеянного склероза, (25-29 мая 2000г., Санкт-Петербург). – Лики России. – С. 3-8.
7. Гузева В.И. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение, возрастные аспекты / В.И. Гузева, М.Л. Чухловина. – СПб.: ООО «Фолиант», 2003. – 174 с.
8. Завалишин И.А. Патогенез и лечение рассеянного склероза / И.А. Завалишин, Т.Д. Жученко, А.В. Переседова // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2001. – № 7. – С. 18-22.
9. Коваленко П.А. Современные методы лечения рассеянного склероза / П.А. Коваленко, С.В. Шаманский, Н.И. Базий // Воен. мед. ж. – 2001. – Т. 322, № 10. – С. 45-52.
10. Лісяний Н.І. Імунологія та імунотерапія розсіяного склерозу / Н.І. Лісяний. – К., 2003. – С. 158-223.
11. Нефьодов О.О. Механізми розвитку та загальні принципи фармакотерапії болю / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур // Рационал. фармакотерапия. – 2011. – № 2 (19). – С. 38-42.
12. Нефьодов О.О. Місце неопіодних анальгетиків та роль оксиду азоту в механізмах болю та спазму / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, В.І. Опришко [та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 46-52.
13. Нефьодов О.О. Роль імунотерапії у хворих на розсіяний склероз в практиці сімейного лікаря / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, О.І. Корсунська [та ін.] // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2014. – вип. 4, Т. 1 (113). – С. 25-30.
14. Нефьодов О.О. Фармакологічний аналіз терапії болю за умов розсіяного склерозу / О.О. Нефьодов : матеріали XV конгресу СФУЛТ, 16-18 жовтня 2014 р., Чернівці-Київ-Чикаго. – С. 365.
15. Нефьодов О.О. Фармакотерапевтична корекція болевих синдромів при розсіяному склерозі / О.О. Нефьодов: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції [«Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.»] 30-31 травня 2014 р.). – Львів: ГО «Львівська медична спільнота». – С. 102-104.
16. Топорина Г.Г. Боль при рассеянном склерозе / Г.Г. Топорина, Т.Е. Шмидт // Неврол. ж. – 2003. – № 1. – С. 40-44.
17. Abbruzzese G. "Bolus" methylprednisolone versus ACTH in treatment of MS / G. Abbruzzese, C. Gandolfo, C. Loeb // Ital. J. Neurol. Sci. – 1983. – Vol. 2. – P. 169-172.
18. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis / M.B. Bornsgein, A. Miller, S. Slagle [et al.] // Neurology. – 1991. – Vol. 41. – P. 533-539.

19. A prospective open label treatment trial to compare the effect of IFN- β 1a (Avonex), IFN- β 1b (Betaferon) and glatiramer acetate (Copaxone) of the relapse rate in relapsing - remitting multiple sclerosis / O.A. Khan, A.C. Tselis, J.A. Kompolz [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2001. – № 8. – P. 141-148.
20. Li DK B. Analysis Research Group Spectrinis Study Group. Randomized controlled trial of interferon b-1a in secondary progressive MS MRI results / DK B. Li, G.J. Zhao, D.W. Pati // Neurologi. – 2001. – Vol. 56. – P. 1505-1513.
21. Nefedov A.A. The pain syndrome in multiple sclerosis / A.A. Nefedov: матеріали науково-практичної конференції [«Наукові розробки, передові технології, інновації»] (02-05 травня 2014 р.). – Будапешт-Прага-Київ. – К.: КНЛУ, НДІР. – С. 178-179.

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О.О. Нефедов

Резюме. Розсіяний склероз (РС) – це хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи, що клінічно проявляється розсіяною органічною неврологічною симптоматикою, зокрема, розладами зору, патологією рухової, чутливої, координаційної сфер, порушенням функції тазових органів. В Україні показник поширеності РС в середньому досягає 25,1 випадку на 100 тис. населення. У рамках ноцицептивних проявів при розсіяному склерозі виділяють соматогенні, невропатичні больові синдроми, хронічні болісні дизестезії і парестезії, симптом Лермітта, а також психогенні болі. У лікуванні ноцицептивних больових синдромів, що виникають при розсіяному склерозі, активно застосовують нестероїдні протизапальні препарати, антидепресанти і протиепілептичні лікарські засоби.

Ключові слова: розсіяний склероз, патогенез, біль, знеболення.

POSSIBLE PHARMACOLOGICAL PAIN CORRECTION IN MULTIPLE SCLEROSIS (REFERENCE REVIEW)

A.A. Nefedov

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive disease of the central nervous system, which is clinically manifested by disseminated organic neurological symptoms, including visual disorders, motor pathology, sensory coordination areas and dysfunction of the pelvic organs. In Ukraine, the prevalence of MS on the average reaches 25,1 cases per 100 thousand people. As part of nociceptive manifestations of multiple sclerosis there can be somatogenic, neuropathic pain syndromes, chronic painful dysesthesia and paresthesia, Lhermitte sign, and psychogenic pain. In the treatment of nociceptive pain syndromes that occur in multiple sclerosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs are actively used as well as antidepressants and antiepileptic drugs.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, pain, analgesia.

SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 232-236

Надійшла до редакції 13.12.2014 року