

Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины

© С.А. ЖИВОЛУПОВ¹, И.Н. САМАРЦЕВ¹, В.В. ПОНОМАРЕВ²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Анализ влияния Алфлутопа на центральные механизмы модуляции ноцицептивной афферентации у пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины (ХБНЧС).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов с ХБНЧС. Большинство больных составляли женщины, средний возраст — 60,5 [54,2; 67,3] года с длительностью заболевания 14,3±4,2 мес. Терапия проводилась препаратом Алфлутоп по 2 мл через день 10 инъекций. Анализировали значения боли по шкале ВАШ, шкале Лиды оценки неврологических симптомов и знаков (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs, LANSS), опроснику Роланда-Морриса, шкале общей оценки изменений (Global Rating of Change Scale, GRC), цифровой прессионной альгометрии. Общая длительность наблюдения составила 3 мес.

Результаты. Исходно значение по ВАШ составило 63,2±9,4 мм, LANSS 14,2±2,1 баллов, по опроснику Роланда-Морриса — 9,9±3,5 баллов. Также выявлено значимое снижение болевого порога в зоне максимальной болезненности, расположенной как в области поясницы (3,97±0,9 кг/см²), так и супрасегментарно (5,22±1,7 кг/см²) и патологическое изменение временной суммации боли (789,2±45,6 мм). После терапии Алфлутопом значимые изменения в показателях по шкалам ВАШ, LANSS и опроснику Роланда-Морриса были зарегистрированы по прошествии 30 сут, максимально через 3 мес наблюдения. Также через 3 мес наблюдения значимо повысился болевой порог в исследованных зонах. Большинство пациентов расценили улучшение от проводимой терапии как «умеренное» (33 и 82,5% соответственно) по шкале GRC. Была установлена значимая связь между уровнем болевого порога и интенсивностью боли по шкале ВАШ (R=0,714), ее длительностью (R=0,799) и нарушением жизнедеятельности пациентов (R=0,706).

Заключение. У пациентов с ХБНЧС развивается центральная сенситизация, которая коррелирует с интенсивностью боли по ВАШ, ее длительностью и степенью нарушения жизнедеятельности пациентов. Применение Алфлутопа значимо уменьшает интенсивность болевого синдрома, его нейропатический компонент, повышает уровень болевого порога, а также улучшает жизнедеятельность пациентов через 3 месяца от начала лечения.

Ключевые слова: хроническая боль в нижней части спины, центральная сенситизация, альгометрия, алфлутоп.

Информация об авторах:

Живолупов С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Самарцев И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Пономарев В.В. — <https://orcid.org/?>

Автор, ответственный за переписку: Самарцев И.Н. — e-mail: alpinaigor@mail.ru

Как цитировать:

Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211011>

Quantative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain

© S.A. ZHIVOLUPOV¹, I.N. SAMARTSEV¹, V.V. PONOMAREV²

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. Evaluation of Alflutop impact on nociceptive afferentation central mechanisms in patients with chronic lower back pain.

Materials and methods. The study involved 40 patients with CLBP. The therapy included Alflutop, 2 ml once a day for 10 days. Mean VAS-pain, LANSS, Roland-Morris questionnaire, Global Rating of Change Scale (GRC), pressure pain thresholds data were analyzed. Follow-up duration was 3 months.

Results. Most of the patients were females (f:m=1.3:1); average age — 60.5 [54.2; 67.3] years with a mean disease duration of 14.3±4.2 mo. At visit 1, the VAS score was 63.2±9.4, LANSS 14.2±2.1 points, and the Roland-Morris questionnaire

9.9±3.5 points. There was a significant decrease in the pain threshold both in the zone of maximum pain, located in the lower back (3.97±0.9 kg/sm²), and in suprasegmental area (5.22±1.7 kg/sm²), and a pathological change in the temporal summation of pain (789.2±45.6 mm). After Alflutop therapy, significant changes in the parameters of the VAS, LANSS and Roland-Morris scores were recorded after 30 days of observation and maximum changes in 3 months. The pain threshold has significantly increased after 3 months of observation. The majority of patients rated the improvement from the therapy as «moderate» and «pronounced» (33/82.5%) according to the GRC scale. A significant relationship was established between the level of pain threshold and the intensity of pain on the VAS scale (R=0.714), its duration (R=0.799) and disability of the patients (R=0.706).

Conclusions. Central sensitization develops in patients with CLBP, which correlates with VAS score of pain intensity, its duration and the degree of disability. Alflutop significantly reduces the intensity of the pain syndrome, its neuropathic component, significantly increases the level of pain threshold and improves the disability of patients in 3 months after the start of treatment.

Keywords: chronic lower back pain, central sensitization, algometry, Alflutop.

Information about authors:

Zhivolupov S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Samartsev I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Ponomarev V.V. — <https://orcid.org/?>

Corresponding author: Samartsev I.N. — e-mail: alpinaigor@mail.ru

To cite this article:

Zhivolupov SA, Samartsev IN, Ponomarev VV. Quantative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211011>

Болевой феномен — одно из самых трудно интерпретируемых патологических состояний, встречающихся в клинической практике; поэтому на сегодняшний момент не существует общепринятого мнения о его сущности. В связи с этим у врача, анализирующего конкретную клиническую ситуацию, в которой присутствует или доминирует болевой синдром, возникает необходимость в проведении дифференциально-диагностического обследования. Медицинская стратегия при острой и хронической боли различная: в первом случае основной акцент в клиническом мышлении делается на поиск триггера болевого синдрома так, как сигнальное значение острой боли превосходит симптоматическое. Например, при острой боли в левой половине грудной клетки, в первую очередь, необходимо исключить острый коронарный синдром как жизнеугрожающее клиническое событие, требующее специализированной терапии, а не просто купирования боли.

В случае хронической боли задача врача, с одной стороны, упрощается — сигнальное значение болевых ощущений снижается, а с ним снижается и угроза жизни; но, с другой стороны, усложняется анализ клинического случая. Во-первых, сохраняется необходимость идентификации триггеров болевого синдрома, поддерживающих болевую импульсацию («ноцицептивную пирамиду») и являющихся мишенями для болезнь-модифицирующей комплексной терапии, что очень непросто в условиях коморбидности; во-вторых, не менее важным вектором дифференциально-диагностического процесса становится верификация центральной сенситизации как нейрофизиологического компонента хронических алгических синдромов, поскольку использование знаний о патогенетических механизмах боли может улучшить клинические результаты за счет ориентации лечения на доминирующие нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе болевого синдрома.

Центральная сенситизация означает повышение возбудимости нейронов в ЦНС в первую очередь в задних рогах спинного мозга, и является одной из патофизиологических форм синаптической пластичности, которая относится при хронических болевых синдромах к маладаптивной

нейропластичности [1]. Триггером центральной сенситизации является болевая афферентация, первичный анализ которой происходит в спинном мозге — «модуле первичного рефлекторного анализа», где, с одной стороны, возникает двигательная, висцеральная и вазомоторная реакции на боль, а, с другой стороны, формируются восходящие болевые пути (быстрый — аналитический и медленный — интегративный) [2].

В связи с этим большинство болевых синдромов независимо от причины возникновения имеет ряд общих признаков, которые включают: усиление боли при действии слабых раздражителей, распространение боли за пределы пораженной территории («болевое облако»), сохранение боли после прекращения действия раздражителя и увеличение интенсивности боли при повторяющихся раздражениях (феномен взвизгивания). Вышеуказанные клинко-патофизиологические проявления болевых синдромов отражают процесс сенситизации, основанный на повышении нейрональной активности. Несмотря на то, что центральная сенситизация зависит от периферической ноцицептивной афферентации, она может стать самостоятельной после формирования застойных очагов возбуждения в ЦНС (маладаптивная нейропластичность с корковой реорганизацией).

Одним из методов оценки центральной сенситизации является определение прессорного болевого порога, измеряемого с помощью цифрового альгометра в клинических и экспериментальных условиях. При исследовании данного нейрофизиологического феномена определяют степень давления на заданную область, выраженную, например, в кг/см², при которой происходит трансформация неболевого постепенно наращиваемого прессорного стимула в болевой [3]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с хронической неспецифической болью в пояснице может наблюдаться снижение болевого порога по сравнению со здоровыми индивидуумами [4, 5]. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что у этих пациентов вследствие формирования центральной сенситизации возникает aberrантный процесс модуляции ноцицептивной афферентации и, как результат, ее неправильная перцепция. Подобный взгляд на патофизи-

зиологические механизмы развития хронических дорсалгий может отчасти объяснить, с одной стороны, персистирование боли у этих больных, а с другой — ее частое рецидивирование, что безусловно должно отразиться на планировании долгосрочной терапии и прогнозировании ее исходов.

Цель исследования — анализ влияния Алфлутопа («К. О. Биотехнос С. А.», Румыния) на центральные механизмы модуляции ноцицептивных стимулов у пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины (ХБНЧС).

Материал и методы

Было проведено открытое многоцентровое наблюдательное исследование 40 пациентов (17 мужчин и 23 женщины) с ХБНЧС, средний возраст — 60,5 [54,2; 67,3] года с длительностью заболевания 14,3±4,2 мес.

Критерии включения: пациенты мужского или женского пола в возрасте от 30 до 70 лет; вертеброгенный болевой синдром в области поясницы, М54.5 (МКБ-10), доброкачественный характер которого верифицирован результатами нейровизуализационного обследования (МРТ или КТ); умеренный или выраженный болевой синдром ≥50 мм по ВАШ; рецидивирующее или персистирующее течение заболевания с давностью текущего обострения не менее 3 мес; пациенты, соблюдающие указания врача; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; прием препаратов из группы SYSADOA в течение последних 3 месяцев; неконтролируемая артериальная гипертензия и/или хроническая сердечная недостаточность IIa, IIb, III стадии (II—IV функциональный класс по NYHA); кардиоваскулярные «катастрофы» (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда); декомпенсированный сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы, гемофилия, тромбоцитопения и т.д.), или высокий риск развития кровотечения; терапия антикоагулянтами, аспирином, клопидогрелем и др.; тяжелые декомпенсированные или нестабильные соматические и неврологические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования у больного); язва желудка или двенадцатиперстной кишки, обострения в течение последних 3 мес; острые заболевания печени (например, гепатит) или тяжелый цирроз печени (класс C Child-Pugh); психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме; наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет; лечение глюкокортикоидами в течение последних двух месяцев; ВИЧ/СПИД, туберкулез.

По поводу ХБНЧС проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп по 2 мл через день, 10 инъекций посредством внутримышечного введения согласно инструкции по медицинскому применению. Во время лечения и последующего наблюдения не использовались физиотерапия, массаж и мануальная терапия. В качестве средства экстренного купирования болевого синдрома пациентам предлагалось использовать препарат ибупрофен 400 мг.

Все больные наблюдались в течение 3 мес, а контрольные исследования и диагностические процедуры проводились в рамках 4 визитов:

визит 1 — (скрининг и начало терапии) с оценкой соответствия критериям включения/невключения в исследование;

визит 2 — после завершения курса лечения препаратом Алфлутоп (20 дней ±3 дня);

визит 3 — через 1 мес (±3 дня) после завершения курса лечения препаратом Алфлутоп;

визит 4 — через 3 мес (±7 дней) после завершения курса лечения препаратом Алфлутоп.

Первичной конечной точкой исследования была оценка влияния Алфлутопа на феномен центральной сенситизации у пациентов с ХБНЧС. В качестве вторичной конечной точки была выбрана оценка связи между уровнем болевого порога и особенностями паттерна алгического синдрома.

Контроль эффективности лечения осуществлялся на основании следующих показателей:

1) самооценка уровня боли по шкале ВАШ [6] (100 мм);

2) данные Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) для определения степени нейропатического компонента боли [7]. Если сумма <12 баллов, нейропатический механизм формирования болевых ощущений маловероятен, в то время как при значении шкалы ≥12 баллов нейропатический механизм формирования болевых ощущений вероятен.

3) оценка качества жизни с помощью опросника Роланда-Морриса [8];

4) длительность болевого синдрома;

5) общая шкала впечатления от лечения (Global Rating of Change Scale (GRC), баллы). Оценка производилась в соответствии с методикой, R. Jaeschke и соавт. [9]. Пациентам предлагалось оценить изменение в собственном состоянии по сравнению с исходным уровнем по шкале от -7 (значительное ухудшение) до +7 (значительное улучшение), при этом показатель 0 расценивался как «без изменений». Согласно общепринятым рекомендациям, мы оценивали изменения по шкале GRC в диапазоне между ±3 и ±1 как «незначительные», между ±4 и ±5 как «умеренные» и между ±6 и ±7 как «значительные»;

6) анализ результатов цифровой прессиографии с использованием аппарата FPX 50 (Wagner instruments, США). Исследование проводилось по общепринятой методике [10]. Перед началом проведения процедуры врач-исследователь просил больного, находящегося в положении лежа на животе, указать на locus наиболее выраженной, по мнению пациента, боли в области нижней части спины, который затем уточнялся с помощью пальпации. При постепенном наращивании усилия посредством давления резиновой рабочей поверхностью альгометра площадью 1 см², расположенной перпендикулярно поверхности тела, на верифицированную точку максимальной болезненности фиксировали силу давления в кг/см², при которой пациент сообщал о появлении боли (локальный болевой порог (БПл)). В дальнейшем с целью оценки супрасегментарной сенситизации указанным выше способом производили измерение болевого порога в центральной области тенара правой руки (супрасегментарный болевой порог (БПс)). Выбор зоны тенара как области исследования БПс определялся удобством доступа и точностью воспроизведения методики у всех пациентов.

Также нами производился анализ временной суммы боли, вызванной прессиографом альгометром. Для этого

последовательно с частотой 0,5 Гц (1 с стимуляция и 1 с отдых) в верифицированную точку максимальной болезненности в области нижней части спины 10 раз осуществляли надавливание резиновой рабочей поверхностью альгометра с силой давления БПл, установленной ранее. После каждого болевого стимула пациент сообщал о субъективной выраженности боли, оцененной по 100-балльной шкале ВАШ. Полученные таким образом 10 значений ВАШ-боли суммировались (ВАШсум) и использовались для дальнейшей статистической обработки. В качестве группы контроля в исследование было включено 25 человек от 30 до 70 лет ($52,4 \pm 7,6$ года) без жалоб на боль любой локализации, которым также проводилась цифровая прессиорная альгометрия по описанной выше методике.

7) количество дней необходимого приема препарата неотложной помощи — ибупрофен для купирования болевого синдрома в течение каждого месяца наблюдения.

Для отображения и ранжирования участков боли был использован метод частотного теплового картирования таким образом: чем краснее область, тем она более болезненна.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения MS Excel. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 («StatSoft, Inc.», США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [11]. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна—Уитни (в случае непараметрических данных). Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R) и проводили оценку его значимости. Для определения силы связи использовалась шкала Чеддока—Снедекора. Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты

Схематическое распределение локусов наиболее выраженной боли представлено на рис. 1.

На визите 1 среднее значение шкалы ВАШ составило $63,2 \pm 9,4$ мм, что соответствовало «умеренно выражен-

ной» боли (табл. 1), при этом анализ данных шкалы LANSS ($14,2 \pm 2,1$ балла) свидетельствовал о наличии невропатического механизма формирования болевых ощущений у большинства пациентов, а результаты опросника Роланда-Морриса ($9,9 \pm 3,5$ балла) — о выраженном нарушении жизнедеятельности больных. После проведения терапии Алфлутопом значимые позитивные изменения в параметрах шкал ВАШ, LANSS и Роланда-Морриса были зарегистрированы через 30 суток от момента начала терапии, и они еще более изменились в положительную сторону через 3 мес наблюдения. В целом анализ субъективной оценки эффекта от проведенной терапии с помощью шкалы GRC продемонстрировал, что на момент завершения исследования большинство пациентов расценили улучшение от проведенной терапии как «умеренное» и «выраженное» (33 и 82,5% соответственно), при этом достоверное улучшение (значимое увеличение количества пациентов с «выраженным» улучшением и сни-

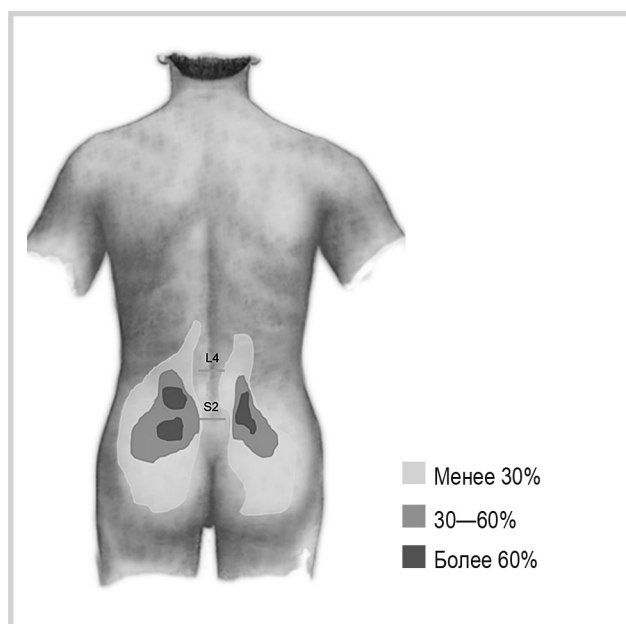


Рис. 1. Анализ частоты локализации боли у обследованных больных (тепловая карта).

Fig. 1. Analysis of pain frequency localizations in examined patients (heat map).

Таблица 1. Динамика исследуемых параметров у обследованных больных

Table 1. Analysis of studied values change in treated patients group during treatment and follow-up periods

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
ВАШ, мм	$63,2 \pm 9,4$	$58,4 \pm 8,2$	$50,2 \pm 7,4^*$	$41,1 \pm 8,0^*$
LANSS, баллы	$14,2 \pm 2,1$	$13,6 \pm 2,5$	$12,8 \pm 3,2$	$9,6 \pm 1,5^*$
Опросник Роланда-Морриса, баллы	$9,9 \pm 3,5$	$8,9 \pm 2,8$	$8,3 \pm 2,9^*$	$5,2 \pm 1,1^*$
БПл, кг/см ²	$3,97 \pm 0,9^{\Delta}$	$4,01 \pm 1,2^{\Delta}$	$4,29 \pm 1,1^{\Delta}$	$5,23 \pm 1,5^{\Delta}$
БПс, кг/см ²	$5,22 \pm 1,7^{\Delta}$	$5,45 \pm 1,6^{\Delta}$	$5,87 \pm 1,9^{\Delta}$	$6,38 \pm 1,7^*$
ВАШсум, мм	$789,2 \pm 45,6^{\Delta}$	$725 \pm 55,2^{\Delta}$	$694 [588,2; 683,3]^{\Delta}$	$559,5 \pm 60,3^{\Delta}$
Контрольная группа				
БПл, кг/см ²		$6,12 \pm 1,1$		
БПс, кг/см ²		$6,42 \pm 2,1$		
ВАШсум, мм		$346 \pm 75,6$		

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, Δ — $p < 0,05$ по сравнению с данными контрольной группы (оценка результатов альгометрии).
Note. * — $p < 0,05$ in comparison with the source data, Δ — $p < 0,05$ in comparison with the control group data (in algometry results evaluation).

жение числа больных с «незначительной» положительной динамикой), по мнению больных, наблюдалось уже через 30 сут от начала терапии (рис. 2).

Перед началом проведения цифровой прессиорной альгометрии в исследуемой когорте больных нами была осуществлена оценка значений БПл и БПс среди 25 человек контрольной группы. Оценка БПл проводилась в зоне наиболее часто встречающейся боли у пациентов с ХБНЧС и составила $6,12 \pm 1,1$ кг/см². Исследование БПс технически проводилось так же, как и в группе пациентов с ХБНЧС; среднее значение — $6,42 \pm 2,1$ кг/см² (см. табл. 1); а ВАШсум среди 25 человек контрольной группы составила $346 \pm 75,6$ мм.

Анализ результатов альгометрии, проведенной на визите 1 как в зоне максимальной болезненности, расположенной в области нижней части спины, так и супрасегментарно, а также ВАШсум свидетельствовали о значимом снижении значений болевого порога по сравнению с параметрами, полученными в контрольной группе. После проведения терапии уровень БПл так и не восстановился до нормального значения за весь период исследования, однако через 3 месяца наблюдения он значимо увеличился по сравнению с исходными данными. В то же самое время при оценке БПс болевого порог в области тенара через 3 месяца наблюдения значимо не отличался от такового в контрольной группе и достоверно превосходил изначальный результат, полученный на визите 1. Анализ ВАШсум позволил установить, что через 3 месяца от момента начала терапии Алфлутопом отмечалось достоверное снижение выраженности болевого синдрома, оцениваемого путем нанесения последовательных ноцицептивных стимулов.

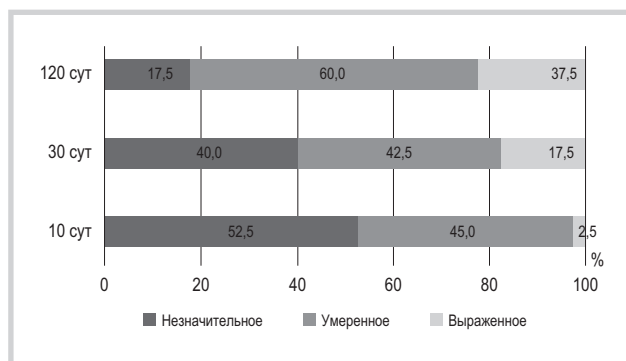


Рис. 2. Динамика изменений по шкале GRC.

Fig. 2. Dynamics in Global Rating of Change Scale (GRC) based on administered treatment.

Таблица 2. Анализ корреляционных связей между результатами цифровой прессиорной альгометрии и другими параметрами
Table 2. Analysis of correlations between the digital pressor algometry results and other parameters

Параметр	БПл		БПс		ВАШсум	
	R	p	R	p	R	p
ВАШ	-0,714	<0,05	-0,706	<0,05	0,735	<0,05
LANSS	-0,277	>0,05	-0,302	>0,05	0,232	>0,05
Опросник Роланда—Морриса	-0,706	<0,05	-0,721	<0,05	0,732	<0,05
Возраст	-0,254	>0,05	-0,194	>0,05	0,189	>0,05
Длительность болевого синдрома	-0,799	<0,05	-0,765	<0,05	0,751	<0,05

Примечание. R — коэффициент корреляции Спирмена, p — пороговый уровень значимости.
Note. R — Spearman correlation coefficient, p — threshold significance level.

После статистической обработки полученных данных выяснилось, что между параметрами, описывающими феномен сенситизации (снижение БПл и БПс, а также увеличение ВАШсум), и рядом других характеристик алгического синдрома, а именно интенсивностью боли по шкале ВАШ (R=0,714), ее длительностью (R=0,799) и нарушением жизнедеятельности пациентов (R=0,706), существует прямая взаимосвязь, причем «высокая» (R=0,7—0,9) по шкале силы связи Чеддока (табл. 2).

Обсуждение

Стратегия консервативного лечения ХБНЧС не меняется вот уже десятилетия по сравнению, например, с терапией ревматоидного артрита. Понимание патогенетических механизмов того или иного заболевания и создание таргетных препаратов, позволяющих кардинально изменить течение заболевания, как раз и является источником прогресса в терапии ряда ревматологических заболеваний. В то же самое время у 85—90% пациентов с ХБНЧС клинический осмотр [12], применение современных нейровизуализационных техник не позволяет не только определить источник боли, но и вообще понять, почему в данном случае болевой синдром хронизировался или почему в его структуре присутствует нейропатический компонент, поэтому большая часть дорсалгий остается «неспецифической».

Анализ результатов ряда исследований позволяет предположить, что одним из патофизиологических механизмов, объясняющих развитие ХБНЧС, является феномен центральной сенситизации [13, 14], под которым понимают патологическую активацию нейронных сетей, отвечающих за трансмиссию, модуляцию и перцепцию ноцицептивных стимулов [15]. Предполагается, что вследствие тех или иных причин происходит избыточная стимуляция нейронов в области заднего рога спинного мозга, что приводит к увеличению площади их рецептивных полей, а также снижению порога активации (т.н. мальадаптивная нейропластичность [1]). Клинически данный патофизиологический феномен проявляется гипералгией и аллодинией с развитием болевого ощущения в ответ на неболевой стимул вначале в зоне первичного болевого локуса, а затем и за его пределами [16].

Решение в проведении анализа влияния Алфлутопа на центральные механизмы модуляции ноцицептивных стимулов у пациентов с ХБНЧС было обусловлено предположением о том, что его высокая клиническая эффективность может быть связана не только с прямым хондропротективным и противовоспалительным действием, но и с косвенным влиянием препарата на процесс восприятия болевых стимулов.

Эта идея согласуется с результатами недавнего исследования, в котором было показано, что терапии Алфлутопом позволяет снизить продукцию фактора некроза опухоли α , отвечающих за инициацию и персистенцию процесса нейровоспаления, которое также способствует хронизации боли [17].

В нашем обследовании у 40 пациентов с различной степенью выраженности и длительностью ХБНЧС на фоне терапии Алфлутопом отмечалось значимое снижение интенсивности боли, выраженности ее нейропатического компонента, а также улучшение качества жизни через 3 месяца после начала лечения. Субъективно большая часть пациентов оценила положительный эффект от проведенного лечения как «умеренный» и «выраженный». Следует отметить, что такой результат от применения препарата в лечении дорсалгий отмечался и ранее в отечественных работах [17–19]. Для изучения потенциальных механизмов системного действия Алфлутопа использовалась цифровая прессорная альгометрия с применением ручного альгометра в зоне наиболее выраженных клинических проявлений алгического синдрома в области нижней части спины (для изучения локальной сенситизации боли), анализ супрасегментарной сенситизации путем измерения болевого порога в центральной области тенара правой руки (так называемая «распространяющаяся сенситизация») и изучение времени суммации боли, позволяющей оценить наличие состояния гипервозбудимости в ноцицептивных нейронах.

По результатам анализа параметров, полученных в ходе альгометрии (значимое снижение болевого порога как на локальном, так и на супрасегментарном уровнях, изменение времени суммации боли на визите 1), был сделан вывод о наличии феномена центральной сенситизации у пациентов с ХБНЧС и, кроме того, наличия у данных больных состояния гипервозбудимости в ноцицептивных нейронах.

Сходные данные были получены и другими авторами. Например, М. Итамуга и соавт., изучая особенности болевого синдрома у пациентов неспецифической болью в пояснице, выявили значительное снижение болевого порога, главным образом, в проекции средней ягодичной мышцы, причем, как и в нашем исследовании, это снижение прямо коррелировало с интенсивностью болевого синдрома (по ВАШ) и степенью ограничения жизнедеятельности пациентов (опросник Роланда—Морриса) [20]. Ранее сходные результаты были получены в исследованиях А. Farasyn и R. Meeusen [5] и S. Özdoğar и соавт. [21]. Следует, однако, отметить незначительное количество работ по данной теме (по сравнению, например, с объемом исследований, посвященным остеоартриту коленного сустава), большую степень различий в методике выполненных тестов, применяемых авторами, и характеристик обследуемой категории больных. После проведения терапии Алфлутопом наблюдалась тенденция к повышению болевого порога как на локальном, так и на супрасегментарном уровнях, а так-

же снижение параметра оценки временной суммации боли в продолжении начального этапа наблюдения, которая через 3 мес из тенденции превратилась в значимое различие. При этом показатель БПС на визите 3 значимо не отличался от нормальных значений, полученных при исследовании контрольной группы.

Как уже было отмечено выше, изменения болевого порога тесно коррелировали с рядом характеристик болевого синдрома — изначальной интенсивностью боли и длительностью заболевания, что свидетельствует о важности своевременного лечения вертеброгенных дорсалгий. Полученные данные позволяют утверждать, что применение препарата Алфлутоп оказывает значимое позитивное влияние не только на триггеры боли у пациентов с болевым синдромом, но и на процесс модуляции ноцицептивных стимулов. Точные механизмы этого эффекта еще предстоит изучить, однако не исключено, что снижение центральной сенситизации при применении Алфлутопа может быть связано с угнетением продукции ряда воспалительных медиаторов, например, интерлейкинов-8, 6, -1b [22], фактора некроза опухоли- α [17], которые могут оказывать прямое действие на ноцицептивные нейроны заднего рога спинного мозга [23–25].

Заключение

У пациентов с ХБНЧС наблюдается изменение восприятия ноцицептивных стимулов как на сегментарном, так и на супрасегментарном уровнях вследствие развития центральной сенситизации, выраженность которой, в свою очередь, находится в прямой зависимости от интенсивности боли по шкале ВАШ, ее длительности и степени нарушения жизнедеятельности пациентов по опроснику Роланда—Морриса. Применение препарата Алфлутоп позволяет значимо уменьшить болевой синдром, выраженность его нейропатического компонента, а также улучшить качество жизни пациентов через 3 месяца после начала лечения. Помимо вышеперечисленных эффектов использование Алфлутопа оказывает влияние на патологическое изменение уровня болевого порога у пациентов с ХБНЧС, значимо повышая его по прошествии 3 месяцев от начала прохождения курса терапии. Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что помимо ранее доказанного хондропротективного и противовоспалительного эффектов препарат Алфлутоп обладает нейромодулирующим действием, заключающимся в значимом снижении степени центральной сенситизации у пациентов с ХБНЧС, что может иметь существенное значение как на старте терапии, так и для профилактики болевого синдрома у данной категории больных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(10):102–108.

Zhivolupov SA, Samartsev IN, Syroezhkin FA. Modern concept of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(10):102–108 (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/10/downloads/ru/031997-729820131018>

2. Smart K, Blake C, Staines A, Doody C. Clinical indicators of «nociceptive», «peripheral neuropathic» and «central» mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. *Manual Therapy*. 2010;15:80-87. <https://doi.org/10.1016/j.math.2009.07.005>
3. Park G, Kim C, Park S, Kim M, Jang S. Reliability and usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2011;35:412-417. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0206-6>
4. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:513-520. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0206-6>
5. Farasyn A, Meeusen R. The influence of non-specific low back pain on pressure pain thresholds and disability. *Eur J Pain*. 2005;9:375-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.09.005>
6. Jensen M, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27:117-126. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9)
7. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Беннетт М., Белова Н.В., Чечеткин А.О., Гуша А.О., Гатина Г.А., Полежаева Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Невроно-мышечные болезни*. 2018;8(3):43-50. Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zaytsev AB, Bennett M, Belova NV, Gushcha AO, Chechotkin AO, Gatina GA, Polekhina NV, Bundhun P, Ashrafov VM, Piradov MA. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(3):43-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50>
8. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine*. 1976;8(2):141-144. <https://doi.org/10.1097/00007632-198303000-00004>
9. Jaeschke R, Singer J, Guyatt G. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1998;19:407-415. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6)
10. Hogeweg JA, Langeris MJ, Bernards AT, Faber JA, Helder PJ. Algometry. Measuring pain threshold, method and characteristics in healthy subject. *Scand J Rehabil Med*. 1992;24:99-103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1604268/>
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. СПб.: ВМедА; 2005. Yunkеров VI, Grigoriev SG. *Mathematical and statistical processing of medical studies data*. SPb.: VMedA; 2005. (In Russ.).
12. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Софизмы в современной доктрине рациональной терапии хронической боли в нижней части спины и пути их преодоления. *Нервные болезни*. 2020;4:25-31. Samartsev IN, Zhivolupov SA. Sophistries in the Current Doctrine of Rational Approach in the Treatment of Chronic Low Back Pain and Ways to Overcome Them. *Neural diseases*. 2000;4:25-31. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2020-12240>
13. Imamura M, Chen J, Matsubayashi SR, Targino RA, Alfieri FM, Bueno DK, et al. Changes in Pressure Pain Threshold in Patients With Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38:2098-2107. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000435027.50317.d7>
14. Roussel NA, Nijs J, Meeus M, Mylius V, Fayt C, Oostendorp R. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain*. 2013;29:625-638. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31826f9a71>
15. Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*. 2004;140:441-451. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010>
16. Mlekusch S, Schliessbach J, Cámara RJ, Arendt-Nielsen L, Jüni P, Curatolo M. Do central hypersensitivity and altered pain modulation predict the course of chronic low back and neck pain? *Clin J Pain*. 2013;29:673-680. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318275773c>
17. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):24-30. Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AV. Alflutop in chronic back pain complex treatment (observational study TSEITNOT). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):24-30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>
18. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине? *Неврология и ревматология*. 2010;2:26-29. Danilov AV, Zharkova TR, Akhmetdzhanova LT. Alflutop analgetic properties in chronic back pain treatment. *Neurologiya i revmatologiya*. 2010;2:26-29. (In Russ.).
19. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80-84. Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebral sciatica according to data from double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(4):80-84. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-alflutopa-pri-hronicheskoy-vertebrogennoy-lyumboishialgii-po-dannym-dvoynogo-slepogo-platsebo-kontroliruemogo>
20. Imamura M, Alfieri F, Filippo T, Battistella L. Pressure pain thresholds in patients with chronic nonspecific low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(2):327-336. <https://doi.org/10.3233/BMR-150636>
21. Ozdolap S, Sarikaya S, Köktürk F. Evaluation of Pain Pressure Threshold and Widespread Pain in Chronic Low Back Pain. *Turk J Phys Med Rehab*. 2014;60:32-36. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2014.71602>
22. Olariu L, Dumitriu B, Buse E, Pyatigorskaya N, Pavlov A. Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences. 2015;4(2):7-18.
23. Leung L, Cahill C. TNF-alpha and neuropathic pain — a review. *J Neuroinflammation*. 2010;7:27. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-27>
24. Gao Y, Bai L, Zhou W, Yang Y, Zhang J, Li L, Jiang M, Mi Y, Li T, Zhang X, Zhang W, Xu J. PARP-1-regulated TNF-α expression in the dorsal root ganglia and spinal dorsal horn contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *Brain Behav Immun*. 2020;88:482-496. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.019>
25. Zhou R, Xu T, Liu X, Chen Y, Kong D, Tian H, Yue M, Huang D, Zeng J. Activation of spinal dorsal horn P2Y13 receptors can promote the expression of IL-1β and IL-6 in rats with diabetic neuropathic pain. *J Pain Res*. 2018;11:615-628. <https://doi.org/10.2147/JPR.S154437>

Поступила 16.08.2021

Received 16.08.2021

Принята к печати 13.09.2021

Accepted 13.09.2021