

**И.В. БОРОДУЛИНА, А.П. РАЧИН**, д.м.н., профессор

Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва

## Посттравматический болевой синдром, обусловленный повреждением периферических нервов: особенности патогенеза, клиники и лечения

Боль является симптомом большинства острых и хронических заболеваний. Влияя на различные аспекты деятельности человека, она создает серьезные проблемы медицинского, социального и экономического характера. Особое место в структуре патологий, сопровождающихся болью, занимает посттравматический болевой синдром (ПТБС), обусловленный травмой периферических нервов. Ему присущи особенности патогенетического и клинического течения. Несмотря на достигнутые на современном этапе значительные успехи в понимании механизмов развития патологического состояния и в разработке новых терапевтических методов, лечение ПТБС остается сложной задачей, требующей комплексного подхода. Неизменным эффективным компонентом медикаментозного лечения ПТБС являются нестероидные противовоспалительные препараты, а препаратом выбора может быть кеторолак как представитель группы с выраженным анальгетическим действием.

*Ключевые слова:* посттравматический болевой синдром, травма периферических нервов, нестероидные противовоспалительные препараты

**Б**оль представляет собой эволюционно выработанный процесс, являясь сигнальным ощущением, которое информирует нас об изменении функции отдельного органа или системы организма и тем самым выполняет защитную роль [1]. Боль по своей природе делится на соматическую (поверхностную или глубокую) и висцеральную. В настоящее время механизм болевого синдрома до конца остается неясным. Однако имеется несколько представлений о механизме боли, которая возникает в центральной нервной системе (ЦНС) как реакция на различные виды раздражений: ноцицептивное, термическое, растяжения, ишемии и др. [2]. В 1965 г. R. Melzack, R. Wall опубликовали гипотезу о механизме боли, названную «теорией входных ворот» [3]. Далее работы в этом направлении были продолжены. Авторы считали, что болевые сигналы, идущие с периферии, по-

давляют тоническое пресинаптическое торможение в нейронах в IV, VI и VII слоях спинного мозга, выполняющих роль «входных ворот». В этом случае «ворота» остаются открытыми, и импульсы, вызванные различными болевыми раздражениями, передаются в вышние отделы ЦНС, где и формируется болевое ощущение. Однако эта теория не объясняла боль центрального происхождения. В дальнейшем в экспериментах не удалось подтвердить основные постулаты этой теории, поэтому она не получила широкого признания при объяснении болевого синдрома. Однако именно эта работа явилась толчком к широким научным исследованиям проблемы боли. Теория боли, выдвинутая Г.Н. Крыжановским в 1976 г., обозначена как гипотеза «генераторных механизмов» [4]. Она основана на предположении о существовании генераторных центров в нервной системе. Генераторный механизм этих

центров запускается и поддерживается ноцицептивными раздражителями как с периферии, так и из других источников. Теория была разработана на основании экспериментальных исследований. Было показано, что введение в спинной мозг или супраспинальные структуры столбнячного токсина (или других химических веществ) вызывали развитие болевой реакции у животных даже без ноцицептивных раздражений. Более основательной оказалась теория специфичности болевого синдрома, которую разработали U.D. Willis et al. в 1978 г. [5]. Эта теория основана на существовании специальных болевых рецепторов (ноцицепторов), которые отвечают на ноцицептивные раздражения, вызывающие непосредственное ощущение боли в соответствующих участках организма. Основные положения теории специфичности были подтверждены экспериментальными исследованиями.

В то же время благодаря работе различных авторов сформировалось представление об «антиноцицептивной системе», которая вырабатывает эндогенные опиоидные пептиды, осуществляющие контроль над болевой чувствительностью [6, 7]. Эта система имеет свою морфологическую структуру и физиологические механизмы, в основе которых лежат биохимические процессы.

Таким образом, современные представления о боли базируются на предположении о взаимодействии ноцицептивной и антиноцицептивной систем, т. е. как о состоянии, возникающем при воздействии на организм ноцицептивных факторов или вследствие недостаточной активности/угнетения антиноцицептивной системы, характеризующемся интеграцией дискриминантно-сенситивного, мотивационно-аффективного, нейроэндокринного и когнитивного компонентов адаптационного ответа [8]. На первом этапе формирования боли происходит активация болевых (ноцицептивных) рецепторов. Это вызывает проведение болевых импульсов к задним рогам спинного мозга. На сегментарном спинальном уровне происходит модуляция ноцицептивной афферентации, которая осуществляется влиянием нисходящих антиноцицептивных систем на различные опиятные, адренергические, глутаматные, пуриновые и другие рецепторы, расположенные на нейронах заднего рога. Этот болевой импульс затем передается в вышележащие отделы ЦНС (таламус, кора головного мозга), где происходит обработка и интерпретация информации о характере и локализации боли. Однако степень активности антиноцицептивной системы играет ключевую роль в формировании боли и изменении реакции на боль. В головном мозге многообразно представлены структуры противоболевой системы, которые

включены в различные нейротрансмиттерные механизмы (норадреналин, серотонин, опиоиды, дофамин), работая при этом не изолированно, а взаимодействуя между собой и с другими системами. Они регулируют не только болевую чувствительность, но и сопряженные с болью вегетативные, моторные, нейроэндокринные, эмоциональные и поведенческие проявления боли [9]. Это обстоятельство позволяет рассматривать их как важнейшую систему, определяющую не только характеристики болевого ощущения, но и его многообразные психофизиологические и поведенческие корреляты [10]. В зависимости от активности антиноцицептивной системы боль может усиливаться или уменьшаться [11].

По типу и проявлениям боль может быть разделена на [12]:

● Ноцицептивную (активация болевых рецепторов):

- отраженные боли;
- артралгии;
- миалгии;
- миофасциальный синдром (триггерные точки).

● Нейропатическую:

- альгонейродистрофия;
- алкогольная нейропатия;
- постгерпетическая невралгия;
- посттравматическая нейропатия;
- туннельный синдром;
- диабетическая нейропатия.

● Дисфункциональную (ранее обозначалась как психогенная):

- несоответствие жалоб и объективных признаков;
- нелокализованный характер боли, ее миграция;
- неэффективность лечения;
- многочисленные «кризы».

В большинстве случаев в клинической практике встречается смешанный тип боли. Характерным примером может служить болевой синдром вследствие травмы периферических нервов, когда имеет место сочетание ноцицептивного и

нейропатического типов боли.

Поражения периферических нервов, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляют от 8 до 10% от общей заболеваемости и до 50% всех заболеваний нервной системы [13]. В большинстве случаев страдают лица трудоспособного возраста. Значительная распространенность травм периферической нервной системы, длительность сроков нетрудоспособности придают данной патологии социальную значимость [14].

В клинической картине данной патологии выделяют [15]:

- расстройства чувствительности,
- двигательные нарушения,
- вегетативные нарушения,
- гипотрофии мышц,
- болевой синдром.

Лечение боли у пациентов с повреждением периферических нервов представляет собой непростую комплексную задачу в связи с особенностями патогенеза и клинического течения. По данным разных авторов, болевой синдром разной степени выраженности диагностируют у 6–30% пострадавших при травме периферических нервов [16].

Посттравматический болевой синдром (ПТБС) определяется как осложнение травм мягких тканей и переломов костей конечностей, при котором в результате нейрофизиологических нарушений в них возникают стойкие интенсивные боли, вегетативные, сосудистые и трофические расстройства, а также остеопороз [9]. ПТБС, развивающийся вследствие повреждения периферических нервов, и входит в структуру так называемого комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) II типа. Патогенез болевого синдрома складывается из изменения активности симпатической нервной системы, раздражения периферических ноцицепторов (ноцицептивный компонент) и поражения нервных

проводников, что ведет к возникновению нейропатического компонента.

Вегетативная дисфункция является причиной стойких нарушений местного кровообращения, которые на ранней стадии заболевания выражаются в нейрогенной вазоконстрикции сосудов и дилатации прекапиллярных сфинктеров. На следующей стадии, характеризующейся функциональным истощением симпатической нервной системы, происходит нейрогенное ослабление тонуса микрососудов, в особенности венул.

Развивающаяся сосудистая дистония ведет к нарушению проницаемости стенок капилляров.

В пораженном сегменте развиваются микроциркуляторные нарушения, тканевая гипоксия и ацидоз [17]. Наличие местной воспалительной реакции не отражается в анализе периферической крови больных (нет лейкоцитоза, повышенной скорости оседания эритроцитов) [9]. Отмечено также, что характер предшествующей травмы не определяет степени развития ПТБС [18].

Ноцицептивная боль обусловлена активацией ноцицепторов в ответ на повреждение, соответствует степени деструкции тканей и длительности заживления. Для нейропатической боли, возникающей вследствие повреждения структур периферической нервной системы, характерен ряд особенностей [19]:

- боль интенсивная, спонтанная, постоянная;
- устранение патогенного фактора, как правило, не обеспечивает полного прекращения или уменьшения интенсивности боли;
- болевые ощущения могут усиливаться под действием различных факторов (сильные эмоции, двигательная активность, изменение погоды и т. д.);
- у большинства пациентов при нейропатическом болевом синдроме

ме отмечают психоэмоциональные изменения личности (тревожность, депрессия).

*Диагностика ПТБС* при повреждении периферических нервов складывается из анамнестического компонента, данных клинико-неврологического осмотра с использованием оценочных шкал и опросников для определения интенсивности и типа боли, например, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), теста Мак-Гилла, DN4, PainDetect. Кроме того, в алгоритм диагностики как инструментальный метод обследования включаются методики электронейромиографии для оценки нервной проводимости и верификации повреждения периферического нерва.

*Лечение* ПТБС остается сложной клинической задачей, несмотря на достигнутые на современном этапе значительные успехи в понимании механизмов развития патологического состояния и в разработке новых терапевтических подходов.

Основными методиками, применяемыми в лечении ПТБС вследствие повреждения периферических нервов, являются [20, 21]:

● Нейрохирургические:

- ревизия — невролиз;
- шов нерва;
- невротизация;
- медикаментозные блокады и др.

● Физиотерапевтические:

- противовоспалительная электростимуляция;
- магнитотерапия;
- низкоинтенсивная лазеротерапия и др.

● Медикаментозные:

- анальгетики (неопиодные и опиодные);
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- трициклические антидепрессанты;
- селективные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина;

— противосудорожные препараты и др.

Данные научных публикаций свидетельствуют о неэффективности общепринятых нейрохирургических методов лечения у 15—20% больных [22]. Хирургическое вмешательство сопровождается техническими трудностями, частыми осложнениями, и, кроме того, восстановление нерва может быть неполным. Внутриканальные блокады не всегда приводят к ожидаемому результату, кроме того, может возникать ряд осложнений, поэтому более предпочтительными методами лечения посттравматических невропатий и сопряженного с ними болевого синдрома, особенно на ранних этапах, остаются консервативные [18].

Неизменным компонентом медикаментозного лечения ПТБС, обусловленного травмой периферических нервов, являются НПВП благодаря своей способности влиять на болевую импульсацию на всех уровнях афферентной передачи — от периферических ноцицепторов до чувствительных центров головного мозга. Механизм действия НПВП заключается в торможении синтеза простагландинов вследствие ингибирования ключевого фермента — циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к замедлению продукции простагландина E<sub>2</sub>, тромбоксана A<sub>2</sub>, а также снижению уровня лейкотриенов, кининов, гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления [23]. Существуют две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2: первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и участвует в регуляции гомеостаза, вторая, наоборот, не обнаруживается в норме, однако ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. При приеме неселективных НПВП, ингибирующих как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, особенно в течение длительного времени, существует

риск развития осложнений со стороны ЖКТ. Для предупреждения гастроинтестинальных побочных эффектов и риска поражения слизистой оболочки желудка рекомендуется одновременное назначение препаратов, обладающих гастропротективным действием, например ингибиторов протонной помпы или блокаторов гистаминовых  $H_2$ -рецепторов [24]. Всем НПВП присущи одинаковые свойства: жаропонижающее, обезболивающее, противовоспалительное. Тем не менее в зависимости от химической структуры и метаболизма в организме препараты данной группы обладают различными клиническими эффектами.

Одним из представителей группы НПВП с выраженным анальгетическим действием является препарат кеторолак (Кеторол®) — производное арилуксусной кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ. Он обладает мощным анальгезирующим действием, по степени которого превосходит другие НПВП [25]. Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80—100%). Кеторолак связывается с белками плазмы на 90—99%, подвергается печеночному метаболизму, выводится почками (90%) и кишечником (6%). Продолжительность действия препарата — 6—10 ч. Выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг, раствор для парентерального введения в ампулах 30 мг/1 мл и гель для наружного применения 2%-ный 30 г.

Противовоспалительные эффекты, обусловленные подавлением ЦОГ-2 и снижением количества простагландинов, с точки зрения фармакологии, реализуются кеторолаком в разной степени. Так, в клинически допустимых дозах кеторолак оказывает больше обезболивающее, нежели противовоспалительное действие [26].

По результатам исследования анальгетической эффективности

кеторолака на животных установлено, что он эффективнее ацетилсалициловой кислоты в 800 раз [27]. Исследованием С. Brown C. et al. доказано, что внутримышечное введение 30 мг кеторолака оказывает действие, сопоставимое с эффектом 10—12 мг морфина или 50 мг меперидина [28]. Кеторолак не взаимодействует с опиатными рецепторами и не обладает центральным анальгетическим эффектом. Преимуществом кеторолака по сравнению с наркотическими анальгетиками является отсутствие влияния на функцию дыхания, седативного и психомоторного действия. Так, в эксперименте кеторолак не вызывал таких побочных эффектов, как тошнота и рвота [29]. При внутримышечном введении данный препарат по эффективности сравним с кодеином, но реже вызывает явления диспепсии. Аналогичные результаты получены и в ряде других исследований. По данным М.А. Тамкаевой с соавт., после инъекции диклофенака пациенты отмечали заметное уменьшение боли через  $20,6 \pm 0,9$  мин, по скорости наступления отчетливого обезболивающего эффекта диклофенак достоверно уступал ( $p < 0,01$ ) кеторолаку — заметное уменьшение боли наступало в среднем через  $13,1 \pm 0,6$  мин. Таким образом, согласно оценке динамики боли с помощью ВАШ и шкалы облегчения боли, по силе обезболивающего действия исследуемые препараты можно расположить следующим образом: кеторолак > диклофенак [30]. Национальным научно-практическим обществом скорой медицинской помощи было проведено исследование «Эффективность и безопасность Кеторола® при болевом синдроме на догоспитальном этапе» [31]. Его целью было определить сравнительную обезболивающую эффективность и безопасность кеторолака и метамизола на-

трия при болевом синдроме на догоспитальном этапе. В исследование включались больные с:

- острым болевым синдромом или обострением хронического болевого синдрома при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях (деформирующий остеоартроз, остеохондроз), при люмбаго, ишиасе, невралгии, миалгии и с посттравматическими болевыми синдромами;
- плевральной болью при пневмонии;
- почечной коликой;
- хроническим болевым синдромом при онкологических заболеваниях.

В исследование были включены 445 пациентов: 220 — в группу Кеторола® и 225 — в группу метамизола натрия. При сравнении анальгетической эффективности кеторолака и метамизола натрия с использованием ВАШ эффективность кеторолака оказалась в 2,6 раза выше, чем метамизола натрия. У пациентов, получивших кеторолак, боль полностью исчезла в 12,7% случаев, получивших метамизол натрия — только в 2%. Не было эффекта от приема препарата в 5,3% случаев в группе больных, получавших метамизол натрия, а в группе больных, получавших кеторолак, его введение было эффективным во всех случаях. С учетом сильного анальгетического эффекта кеторолака, часто сравниваемого с опиоидными анальгетиками, его применяют при выраженном болевом синдроме внутримышечно в стандартной суточной дозе 60 мг или перорально по 10 мг 2—3 р/сут не более 5 дней [32].

Основными показаниями к применению кеторолака являются:

- болевые посттравматические состояния;
- послеоперационная боль;
- болевые и воспалительные состояния в гинекологии (дисменорея, аднексит);

— болевой синдром в спине;  
— болевой синдром при ревматических заболеваниях.  
Вышеописанные данные позволяют отнести препарат кеторолак к числу эффективных средств, применяемых в терапии болевых синдромов различной этиологии, что достигается благодаря быстрому наступлению анальгетического эффекта.

ПТБС, развивающийся при травме периферических нервов, включает в себя как ноцицептивный компонент, обусловленный непосредственным повреждением тканей, так и нейропатический, являющийся следствием поражения нервных структур. Тенденция к хронизации ПТБС ставит перед клиницистом задачу своевременной диаг-

ности и рационального подбора терапии. Оптимизация курса медикаментозного лечения с выбором препаратов, имеющих адекватное обезболивающее действие, в частности, кеторолака, способствует устранению активной алгической симптоматики и улучшению качества жизни пациентов.



## ИСТОЧНИКИ

- Каменев Ю.Ф. Природа хронической боли: критерии разграничения, классификация, механизмы возникновения, диагностика. М.: Триада-Х, 2003. 96 с.
- Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Механизмы патологической боли. *Медицина неотложных состояний*, 2009, 2: 34–39.
- Melzac R, Wall RD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965, 150: 971–977.
- Крыжановский Г.Н. К патогенезу центральных синдромов боли и зуда. *Ж. невропат. психиатр.*, 1976, 67: 1090–1100.
- Willis WD, Coggeshall RE. Sensor mechanisms of the spinal cord. New York — London. Plenum Press. 1978.
- Weisenberg M. Pain and pain control. *Psychological Bull.*, 1977, 84: 1008–1044.
- Terenius L. Biochemical mediators of pain. *Tranqe*, 1981, 20: 156–163.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
- Тулупов А.Н., Бесаев Г.М., Синенченко Г.И., Озеров В.Ф. с соавт. Посттравматический болевой синдром (синдром Зудека): учебно-методическое пособие. СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, СПб.: Фирма «Стиск», 2015. 33 с.
- Вейн А.М. (ред.) Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 72 с.
- Аверченкова А.А., Рачин А.П. Хроническая боль — механизмы формирования болевой памяти: материалы к дискуссии. Материалы Российской научно-практической конференции «Головная боль — актуальная междисциплинарная проблема» / под ред. Г.Р. Табеевой, Л.Л. Корсунской, М.Ю. Герасименко. Крым, Евпатория, 2015. С. 9–17.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль как междисциплинарная проблема. *Клиницист*, 2012, 2: 5–9.
- Аванесова О.В., Катунина Е.А., Казаков А.Ю., Лазарева В.В. с соавт. Клинико-нейрофизиологическая оценка комплексной терапии у больных с посттравматическими невропатиями. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2011, 1: 31–35.
- Азимова Ю.Э., Нувахова М.Б., Рачин А.П. Боль в спине при фасеточном синдроме: controversии или консенсус? *РМЖ*, 2015, 24: 1446–1448.
- Чеботарева Л.Л., Сапон Н.А., Нелепин С.Н., Третьякова А.И. Клинико-нейрофизиологический анализ хронического невропатического болевого синдрома при травматическом повреждении нервов конечностей. *Український нейрохірургічний журнал*, 2011, 2: 60–64.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. с соавт. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристики в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*, 2008, 3: 24–32.
- Данилов А.Б. Ноцицептивная и нейропатическая боль. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. Голубева В.Л. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 33–43.
- Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Неврологический журнал*, 1999, 4(5): 7–11.
- Рачин А.П., Азимова Ю.Э., Нувахова М.Б., Выговская М.Б., Воробаев А.А. Боль в спине: алгоритм диагностики и тактика в терапии. *РМЖ*, 2015, 26: 1532–1533.
- Yamamoto T. Mechanisms of the development of neuropathic pain and its treatment. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*, 2008, 77: 215–218.
- Шабалов В.А. Что делать с «трудной» болью? Электростимуляция спинного и головного мозга в лечении хронической неонкологической боли. М.: Изд-во ХХ, 2008. 96 с.
- Древал О.Н., Рябыкин М.А. Патогенетическое обоснование нейропротективной профилактики нейрогенного болевого синдрома. *Боль*, 2005, 1: 54–57.
- Бородулина И.В., Супонева Н.А., Бадалов Н.Г. Неспецифическая боль в спине: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии. *РМЖ*, 2016, 25: 1699–1704.
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescribe Int*, 2011, 20(119): 216–219.
- Рябоконь И.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Кеторол® в лечении болевых синдромов (обзор). *РМЖ*, 2013, 30: 1600.
- Rooks WH, Maloney PJ, Shott LD et al. The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1985, 11: 479–492.
- Rooks WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ et al. The analgesic and anti-inflammatory profile of RS-37619. *Agents Actions*, 1982, 12: 684–690.
- Brown CR et al. Comparison of intravenous ketorolac tromethamine and morphine sulfate in the treatment of postoperative pain. *Pharmacother.*, 1990, 10: 116S–21SC.
- Torabinejad M, Cymerman JJ, Frankson M et al. Effectiveness of various medications on postoperative pain following complete instrumentation. *J. Endod.*, 1994, 20(7): 345–354.
- Тамкаева М.А., Коцелапова Э.Ю., Сугаипов А.А., Шамуилова М.М. Эффективность кеторолака для купирования острых болевых синдромов. Неотложная помощь. М.: МГМСУ.
- Верткин А.Л., Тополянский А.В., Вовк Е.И. и др. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. *Врач скорой помощи*, 2006, 6: 1–6.
- Кеторол: инструкция по применению; <http://www.ketorol.ru>.