

УДК 616-092

## Фенотипы невропатической боли

Давыдов О.С., Кукушкин М.Л.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Невропатическая боль (НБ) возникает вследствие прямого повреждения или болезни соматосенсорной нервной системы. **Целью** настоящего исследования было проведение анализа базы данных пациентов с НБ для поиска групп пациентов имеющих сходные профили сенсорных симптомов, а также определение взаимосвязи между наличием и выраженностью этих симптомов с интенсивностью боли, тяжестью нарушений сна, степенью ограничений повседневной активности и тяжестью нарушений общего соматического здоровья. **Материал и методы.** Проведен кластерный и сравнительный анализ базы данных больных с НБ ( $n = 6506$ ), полученной в скрининговом когортном двухэтапном исследовании пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью к врачу неврологу. **Результаты и обсуждение.** Анализ методом К-средних выявил 3 кластера сенсорных симптомов, не связанных с этиологическими причинами НБ. Фенотипы (кластеры) НБ отличались по интенсивности боли, степени тяжести нарушений сна, степени снижения повседневной активности и тяжести нарушений общего соматического здоровья. **Выводы.** В реальной клинической практике фенотипическая стратификация НБ важна не только с позиций механизм-обоснованного подхода к её терапии, но и для прогнозирования интенсивности боли и степени ухудшения качества жизни у конкретного больного.

**Ключевые слова:** невропатическая боль; фенотипы боли; таргетная терапия; механизм-обоснованный подход к терапии невропатической боли.

**Для цитирования:** Давыдов О.С., Кукушкин М.Л. Фенотипы невропатической боли. Патогенез. 2018; 16(3): 151–153

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.151-153

**Для корреспонденции:** Давыдов Олег Сергеевич, e-mail: oleg35\_69@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 24.07.2018

## Phenotypes of neuropathic pain

Davydov O.S., Kukushkin M.L.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Neuropathic pain (NeP) is caused by a direct damage or disease of the somatosensory nervous system. **The aim** of this study was to conduct an additional analysis of the database of patients with NeP to identify groups of patients with similar profiles of the sensory symptom and to determine the relationship between the presence and severity of these symptoms and the intensity of pain, severity of sleep disorders, degree of limitations in daily activity, and severity of disorders in general physical health. **Material and methods.** Cluster and comparative analyses were performed of the database of patients with NeP ( $n = 6506$ ). The database was obtained in a two-stage screening cohort study of patients who had sought outpatient care of a neurologist. **Results and discussion.** The analysis using the K-means method provided 3 clusters of sensory symptoms not related with etiological causes of NeP. The phenotypes (clusters) differed in pain intensity, severity of sleep disorders, degree of decline in daily activity, and severity of disorders in general somatic health. **Conclusions.** In real clinical practice, the phenotypic stratification of NeP is important not only from the standpoint of the mechanism-based approach to its treatment but also for predicting the intensity of pain and the degree of deterioration of the quality of life in a particular patient.

**Key words:** neuropathic pain; pain phenotypes; targeted therapy; mechanism-based approach to the treatment of neuropathic pain.

**For citation:** Davydov O.S., Kukushkin M.L. [Phenotypes of neuropathic pain]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 151–153 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.151-153

**For correspondence:** Davydov Oleg Sergeevich, e-mail: oleg35\_69@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 24.07.2018

### Введение

Невропатическая боль (НБ) возникает вследствие прямого повреждения или болезни соматосенсорной нервной системы и представляет значительную проблему для практического здравоохранения вследствие высокой частоты встречаемости, трудностей, возникающих в процес-

се диагностики и терапии этого вида боли. В разных странах мира этот тип боли встречается достаточно часто, его распространенность в популяции составляет в среднем 6–7%. НБ встречается не только при неврологических заболеваниях (моно- и полиневропатии, радикулопатии, тригеминальной (ТГН) и постгерпетической невралгии

(ПГН) и т.д.) но нередко наблюдается у ревматологических больных — при узелковом периартериите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке в виде сочетанного невропатического и соматогенного (ноцицептивного) болевого синдрома. Не менее трети онкологических больных в составе хронического болевого синдрома имеют НБ вследствие прорастания опухоли в нервные структуры, повреждения нервов при химиотерапии, лучевой терапии или обширных оперативных вмешательствах. НБ часто встречается при травматических повреждениях в виде комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) или классической НБ при вовлечении нервов, сплетений или спинномозговых корешков [1]. Трудности диагностики НБ обусловлены гетерогенностью причин, приводящих к возникновению НБ. НБ является синдромальным диагнозом и может возникать (или не возникать) при одних и тех же заболеваниях, зачастую не являясь ведущим в клинической картине, что приводит к «гиподиагностике» НБ у части больных.

Фармакотерапия в настоящий предполагает использование 5 групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью в терапии НБ. Несмотря на достаточно внушительный список доказано эффективных лекарственных средств, в реальной практике удается добиться адекватного уровня обезболивания по разным данным только у 18—30% больных [2]. Низкую эффективность связывают как с недостаточными дозами препаратов и высокой частотой побочных эффектов, так и с неоптимальным выбором лекарственного средства в отношении основного механизма, приведшего к развитию НБ у конкретного пациента. В этой связи, одной из наиболее многообещающих в плане таргетной, персонализированной терапии НБ является стратегия, направленная на выделение групп сенсорных симптомов или так называемых «фенотипов боли» [3]. Было предположено, что определенный фенотип, вне зависимости от заболевания, явившегося причи-

ной боли, отражает уникальный патофизиологический механизм, такой как блокада проведения по нерву, эктопическое нейрональное возбуждение, периферическая и центральная сенситизация, лежащий в основе возникновения и поддержания боли у конкретного больного [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось выявление фенотипов НБ в зависимости от сенсорных симптомов, а также определение взаимосвязи между наличием и выраженностью этих симптомов с интенсивностью боли, тяжестью нарушений сна, степенью ограничений повседневной активности и тяжестью нарушений общего соматического здоровья.

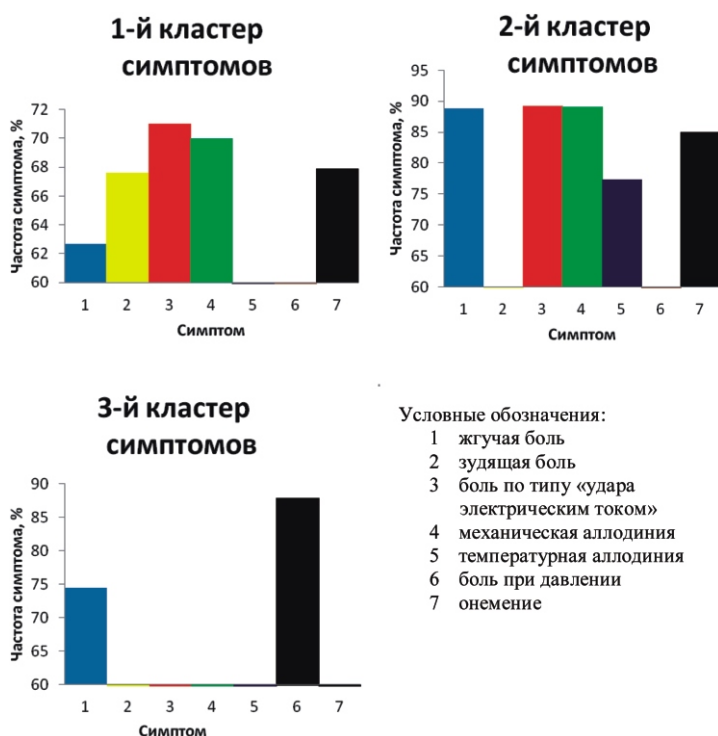
### Материалы и методы исследования

Был проведен кластерный и сравнительный анализ базы данных больных с НБ ( $n = 6506$ ), полученной в скрининговом когортном двухэтапном исследовании пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью к врачу неврологу (Russian epidemiological study of Neuropathic Pain (NeP) prevalence, conditions, underlying NeP and detailed pain characteristics among patients applying for medical care in outpatient neurology units — EPIC) в 2008 году [5]. Статистическая обработка результатов осуществлена при помощи пакета статистических программ SPSS 10. Кластерный анализ проводился методом К-средних. Сравнительный анализ выполнялся с использованием критерия U Манна—Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Анализ методом К-средних выявил 3 кластера сенсорных симптомов, не связанных с этиологическими причинами НБ (рисунок).

Для 1-го кластера ( $n = 2311$ ) была наиболее характерна механическая аллодиния, она встречалась у 70,1% пациентов и сочеталась с зудом, болью при давлении и болью



Результаты кластерного анализа симптомов НБ.

по типу «удара электрическим током». Данный кластер был наиболее типичен для большинства пациентов с ПГН, фантомной болью в конечностях и токсическими невропатиями. 2-й кластер ( $n = 1988$ ) включал преимущественно пациентов, страдающих ТГН, посттравматическими болями и др. У 89,3% больных данного кластера отмечалась температурная гипералгезия в сочетании с болью при давлении, болью по типу «удара электрическим током» и механической аллодинией. В 3-м кластере ( $n = 2207$ ) у значительного процента пациентов (87,8%) сенсорные симптомы были представлены ощущением онемения, сопровождавшимся температурной гипералгезией. В указанный кластер вошли большинство пациентов с болевой ДПН, синдромом запястного канала, алкогольной и метаболическими невропатиями. В отличие от двух других данный кластер характеризуется статистически более значимо низкой интенсивностью боли (5,8 против 6,5 и 6,6 соответственно;  $p < 0,05$ ), меньшей выраженностью нарушений сна (5,5 против 5,9 и 6,0 соответственно;  $p < 0,05$ ), менее тяжелыми нарушениями общего соматического здоровья (3,5 против 4,4 и 4,0 соответственно;  $p < 0,05$ ) и повседневной активности (2,5 против 4,0 и 3,4 соответственно  $p < 0,05$ ).

#### Заключение

На основании полученных данных, можно говорить о наличии нескольких клинических сенсорных фенотипов у пациентов с НБ. В данном исследовании, как и в предыдущих зарубежных работах [6, 7], профиль сенсорных симптомов не зависел от основного заболевания, причины и типа (центральная, периферическая) НБ. Фенотипы (кластеры) НБ, выделенные в настоящем исследовании отличались по интенсивности боли, степени тяжести нарушений сна, степени снижения повседневной активности и тяжести нарушений общего соматического здоровья.

#### Список литературы

1. Яхно Н.Н., Давыдов О.С. *Невропатическая боль. Современное состояние проблемы*. В кн.: *Болезни мозга — Медицинские и социальные аспекты*, под ред. Е.И Гусева, А.Б. Гехт. М.:ООО Бук-Веди, 2016: 605-627.
2. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., Lynch M., Morley-Foster P.K., Nathan H., Smyth C., Toth C., VanDenKerkhof E., Gilani A., Ware M.A. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *J. Pain*. 2015; 16(9): 852-861. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.011
3. Baron R., Tolle T.R., Gockel U., Brosz M., Freynhagen R. A crosssectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009; 146: 34-40. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.001
4. Baron R., Maier C., Attal N., Binder A., Bouhassira D., Cruccu G., Finnerup N.B., Haanpaa M., Hansson P., Hulleman P., Jensen T.S., Freynhagen R., Kennedy J.D., Magerl W., Mainka T., Rei-

#### Сведения об авторах:

Давыдов Олег Сергеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

mer M., Rice A.S.C., Segerdahl M., Serra J., Sindrup S., Sommer C., Tolle T., Vollert J., Treede R.D. Peripheral Neuropathic Pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017; 158: 261-272. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000753

5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Амелин А.В., Куликов С.М. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*. 2008; 3(20): 24-32.

6. Baron R., Forster M., Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 999-1005. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70189-8

7. Vollert J., Maier C., Attal N., Bennett D.L.H., Bouhassira D., Enax-Krumova E.K., Finnerup N.B., Freynhagen R., Gierthmuhlen J., Haanpaa M., Hansson P., Hulleman P., Jensen T.S., Magerl W., Ramirez J.D., Rice A.S.C., Schuh-Hofer S., Segerdahl M., Serra J., Shillo P.R., Sindrup S., Tesfaye S., Themistocleous A.C., Tolle T.R., Treede R.D., Baron R. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*. 2017; 158(8): 1446-1455. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000935

#### References

1. Yakhno N.N., Davydov O.S. [*Neuropathic pain. Current state*]. In: *Brain Disorders. Medical and social aspects*. Editors: Gusev E.I., Guekht A.B. M.: Buki-Vedi, 2016: 605-627. (in Russian)
2. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., Lynch M., Morley-Foster P.K., Nathan H., Smyth C., Toth C., VanDenKerkhof E., Gilani A., Ware M.A. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *J. Pain*. 2015; 16(9): 852-861. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.011
3. Baron R., Tolle T.R., Gockel U., Brosz M., Freynhagen R. A crosssectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009; 146: 34-40. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.001
4. Baron R., Maier C., Attal N., Binder A., Bouhassira D., Cruccu G., Finnerup N.B., Haanpaa M., Hansson P., Hulleman P., Jensen T.S., Freynhagen R., Kennedy J.D., Magerl W., Mainka T., Reimer M., Rice A.S.C., Segerdahl M., Serra J., Sindrup S., Sommer C., Tolle T., Vollert J., Treede R.D. Peripheral Neuropathic Pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017; 158: 261-272. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000753
5. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Davydov O.S., Danilov A.B., Amelin A.V., Kulikov S.M. [The results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who referred to a neurologist]. *Bol' [Pain]*. 2008; 3(20): 24-32. (in Russian)
6. Baron R., Forster M., Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 999-1005. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70189-8
7. Vollert J., Maier C., Attal N., Bennett D.L.H., Bouhassira D., Enax-Krumova E.K., Finnerup N.B., Freynhagen R., Gierthmuhlen J., Haanpaa M., Hansson P., Hulleman P., Jensen T.S., Magerl W., Ramirez J.D., Rice A.S.C., Schuh-Hofer S., Segerdahl M., Serra J., Shillo P.R., Sindrup S., Tesfaye S., Themistocleous A.C., Tolle T.R., Treede R.D., Baron R. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*. 2017; 158(8): 1446-1455. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000935