

Анализ болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов

К.м.н. Е.С. Филатова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Болевой синдром при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите (ОА) всегда рассматривался как проявление ноцицептивной боли. Однако ряд российских и зарубежных исследований показали заинтересованность центральной нервной системы в патогенезе формирования хронического болевого синдрома при РА и ОА. Общий механизм, поддерживающий все типы боли в хроническом состоянии, заключается в центральной сенситизации (ЦС) — повышенной реактивности центральных ноцицептивных нейронов, конечным результатом которой является усиление боли.

Цель исследования: оценка боли у пациентов с РА и остеоартритом коленных суставов (ОАк).

Материал и методы: всем пациентам с РА (183 человека) и ОАк (89 человек) проведено обследование: клинико-неврологическое; клинико-ревматологическое; тестирование по опросникам нейропатической боли DN4, Pain DETECT, а также по опроснику оценки эмоционально-аффективной сферы HADS.

Результаты исследования: при данных суставных патологиях механизмы хронического болевого синдрома носят смешанный характер. При РА у 43% пациентов наряду с воспалением (ноцицептивной болью) выявлен нейропатический компонент, представленный поражением периферической нервной системы и нейропатическими дескрипторами. При ОАк патологии соматосенсорной нервной системы не выявлено, однако наряду с нейропатическими дескрипторами при исследовании чувствительной сферы определялась первичная и вторичная гипералгезия, что свидетельствует о наличии у пациентов с ОАк в 37% случаев дисфункционального компонента боли.

Заключение: исследование фенотипов боли при различной суставной патологии позволяет вычлнить наряду с ноцицептивным компонентом нейропатический при РА и дисфункциональный при ОАк, что открывает пути к патогенетически направленной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, нейропатическая боль, дисфункциональная боль, центральная сенситизация, витамины группы В.

Для цитирования: Филатова Е.С. Анализ болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов // РМЖ. 2018. № 7. С. 23–27.

ABSTRACT

Analysis of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee
Filatova E.S.

Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Pain syndrome in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) was considered as a manifestation of a nociceptive pain. However, a number of Russian and foreign studies have shown the involvement of the central nervous system in the pathogenesis of chronic pain syndrome in RA and OA. A common mechanism that supports all types of pain in a chronic condition is central sensitization (CS) — the increased reactivity of central nociceptive neurons, finally resulting in the intensification of pain.

Aim: of the study was to assess pain in patients with RA and osteoarthritis of the knee (OAK).

Patients and Methods: all patients with RA (183 people) and OAK (89 people) were examined according to a single design. The examination included clinical-neurological, clinical-rheumatological examination, diagnosis of neuropathic pain by DN4 and Pain DETECT questionnaires, as well as the emotional-affectation assessment (HADS).

Results: the study showed that in these articular pathologies the mechanisms of chronic pain syndrome had a mixed nature. In 43% of RA patients, along with the inflammation (nociceptive pain), a neuropathic component was revealed, represented by disorders of the peripheral nervous system and neuropathic descriptors. In OAK patients no pathology of the somatosensory nervous system was revealed, however, together with neuropathic descriptors, primary and secondary hyperalgesia was determined in the study of the sensitive sphere, which indicated the presence of a dysfunctional pain component in 37% of OAK patients.

Conclusion: the study of the pain phenotypes in various articular pathologies makes it possible to determine both the nociceptive component in the RA and the neuropathic and dysfunctional pain components in OAK, which opens the ways to pathogenetically directed therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthrosis, ankylosing spondylitis, neuropathic pain, dysfunctional pain, central sensitization, B vitamins.

For citation: Filatova E.S. Analysis of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee // RMJ. 2018. № 7. P. 23–27.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический болевой синдром в современном представлении рассматривают как мультидисциплинарную проблему, и ревматическое заболевание — не исключение. Долгое время болевой синдром при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите коленных суставов (ОАк) рассматривался как ноцицептивная боль. Ряд исследований, проведенных зарубежными коллегами и нами, показали заинтересованность центральной нервной системы (ЦНС) в патогенезе формирования хронического болевого синдрома при РА и ОАк [1–6].

Современное понимание патогенеза хронического болевого синдрома включает три основных типа боли: ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную. Врачи-ревматологи хорошо знакомы с ноцицептивной болью, связанной с активацией ноцицепторов при воспалении, травме, ожогах и т. д. Нейропатическая боль, в свою очередь, связана с поражением соматосенсорной нервной системы на любом уровне, начиная от периферических нервов и заканчивая корой больших полушарий и нисходящих противоболевых (антиноцицептивных) систем. Третий вид боли — дисфункциональная боль, ранее называвшаяся психогенной, не связана ни с воспалением, ни с поражением соматосенсорной нервной системы, она возникает из-за дисфункции болевых систем, а именно из-за нарушения модуляции боли.

Общий механизм, поддерживающий все типы боли в хроническом состоянии, заключается в центральной сенситизации (ЦС) — повышенной реактивности центральных ноцицептивных нейронов, конечным результатом которой является усиление боли.

Клиническое наблюдение за пациентами с РА и ОАк выявило ряд диссоциаций. Интенсивность болевого синдрома зачастую не коррелирует с изменениями, выявляемыми при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании [7–9]. Рентгенологические изменения при отсутствии жалоб на боль выявляются у 40% людей [8], а 20–40% пациентов с адекватно выполненным эндопротезированием сустава продолжают испытывать болевой синдром [10]. Анализ, проведенный в различных европейских странах, показал неудовлетворенность терапией в 30–60% случаев [11]. Данные диссоциации невозможно объяснить исключительно ноцицептивной болью. В этой связи проводятся исследования, которые демонстрируют роль ЦНС в патогенезе хронического болевого синдрома при РА и ОАк.

Серия сеансов функциональной магнитно-резонансной томографии с болевым раздражением в виде надавливания на пораженные мелкие суставы кистей у больных с достоверным РА показала активацию префронтальной коры, базальных ганглиев, таламуса и мозжечка. То есть неврогенные механизмы играют важную роль в повышенном восприятии боли и формировании стратегии ее преодоления [4, 12].

В работе Lars Arendt-Nielsen исследована роль центральной сенситизации у пациентов с ОА при помощи измерения порогов боли при надавливании в области сустава и в отдаленной точке. В обоих случаях были выявлены достоверно более низкие пороги боли по сравнению со здоровой группой, что свидетельствовало о расширении зоны гипералгезии (повышенной чувствительности к болевому раздражителю) и наличии центральной сенситизации. Также была выявлена обратная корреляция между значениями интенсивности боли и средними показателями порогов боли при надавливании в отдаленной точке [13].

В результате воспаления в суставе болевой импульс по периферическим нервам передается в задние рога спинного мозга, находящиеся под контролем центральных структур мозга и противоболевых систем. В условиях продолжающейся стимуляции (воспаления) возникающая активность в задних рогах спинного мозга приводит к усилению боли или ЦС. Клинические проявления ЦС — вторичная гипералгезия и аллодиния. При первом состоянии возникает повышенная реакция на болевой стимул не только в пораженной области, но и в отдаленных областях; при втором состоянии обычный, неболевой стимул вызывает боль.

Учитывая ряд диссоциаций, недостаточную эффективность проводимой терапии болевого синдрома и механизмы формирования хронической боли (ЦС и периферическая сенситизация), мы провели исследование, целью которого была оценка боли у пациентов с РА и ОАк.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всем пациентам с РА (183 человека) и ОАк (89 человек) проведено клиничко-неврологическое и клиничко-ревматологическое обследование, тестирование по опросникам нейропатической боли DN4, Pain DETECT, а также по опроснику оценки эмоционально-аффективной сферы HADS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ болевого синдрома с помощью наиболее популярного в России опросника DN4 показал различные качественные характеристики хронического болевого синдрома. В группе пациентов с РА 4 и более баллов набрали 43% пациентов, что свидетельствует о наличии у них нейропатического компонента боли. Пациенты с ОАк в 37% случаев набрали положительный балл по опроснику.

Для описания своих ощущений пациенты в обеих группах использовали различные качественные характеристики боли (табл. 1).

Достоверных различий между средними показателями по DN4 при РА и ОАк ($4,9 \pm 1,3$ и $5,2 \pm 1,2$ соответственно) выявлено не было. Средняя интенсивность боли при различной суставной патологии не имела достоверных отличий, однако у пациентов с положительным DN4 (4 и более баллов) она была статистически выше. Это указывает на то, что появление нейропатической боли ассоциировано с более высокой ее интенсивностью.

Неврологическое обследование выявило поражение соматосенсорной нервной системы только у пациентов с РА.

Таблица 1. Качественные характеристики боли при РА и ОАк

РА	Качественные характеристики боли	ОАк
29%	Жжение	47%
20%	Болезненное ощущение холода	17%
51%	Прострел как ударом тока	60%
40%	Ощущение ползания мурашек	28%
54%	Покалывание	47%
57%	Онемение	42%
2%	Зуд	10%
27%	Гипостезия	17%
20%	Аллодиния	17%

Представлено оно дистальной сенсомоторной полиневропатией (55%), туннельными синдромами (14%), мононевропатией (19%), шейной миелопатией (4%), сочетанием полиневропатии с туннельным синдромом (4%), и лишь у 4% не было выявлено поражения периферической нервной системы. Поражение периферических нервов было подтверждено при помощи электронейромиографии. При туннельных синдромах выявлялись блоки проведения, а при полиневропатии — снижение скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответа в дистальных отделах, что говорит о наличии у данных пациентов смешанного типа поражения периферической нервной системы, как аксонального, так и демиелинизирующего [14].

Проведенное исследование позволило выявить у ряда пациентов с РА (43%, n=78) смешанный характер боли, когда наряду с ноцицептивным компонентом присутствует нейропатический в виде поражения периферических нервов, гипостезии, покалывания, прострела как ударом тока, болезненного ощущения холода, локализованных в области поражения.

Аналогичное обследование в группе ОАк не выявило поражения соматосенсорной нервной системы. Однако при исследовании чувствительной сферы в 60% случаев была обнаружена гипералгезия. Гипералгезия была первичной, в области пораженного коленного сустава, и вторичной, в отдаленной от пораженного сустава области (голень, бедро). Вторичная гипералгезия отмечена у 41,5% пациентов с ОАк. Она коррелировала с более высокими показателями нейропатических опросников, более высоким значением показателя DN4 ($3,43 \pm 1,7$ балла по сравнению с пациентами без вторичной гипералгезии, чей показатель был $2,7 \pm 1,8$ ($p=0,07$)). Соответственно наличие первичной и вторичной гипералгезии (признак ЦС), хронического болевого синдрома и отсутствие поражения соматосенсорной нервной системы приводят к заключению о дисфункциональном компоненте боли наряду с ноцицептивным у пациентов с ОАк (37%, n=33).

Активность заболевания (индекс DAS28) у пациентов с РА не является предиктором нейропатической боли, но зависит от длительности заболевания, клинической и рентгенологической стадии и функционального класса, в то время как в группе ОАк дисфункциональный компонент боли коррелирует с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале и снижением функциональной активности по индексу WOMAC.

Обсуждение результатов исследования

Хроническое воспаление перестраивает работу противобольных систем, что и лежит в основе вовлечения неврогенных механизмов в патогенез хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях, определяя его интенсивность и качественные характеристики. Повреждение суставов и окружающих его тканей приводит к выделению воспалительных медиаторов. Активация арахидоновой кислоты приводит к продукции простагландинов и лейкотриенов; иммунные клетки перемещаются в сторону поражения и выделяют медиаторы воспаления, включая цитокины, в т. ч. фактор некроза опухоли (ФНО) [15]. При воспалении первичные афферентные нейроны, волокна которых иннервируют сустав, становятся гиперчувствительными (сенситизированными). В ответ на надавливание и движение неболевые механорецепторы (α -бета волокна),

MERCK



Кто сказал, что нервные клетки не восстанавливаются?

Нейробион® – №1 в мире!¹

БЕЗ ЛИДОКАИНА!^{*}



- Показан при нейропатической боли²
- Содержит три активных витамина В1, В6 и В12 в инъекционной и таблетированной форме²
- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон³
- Без лидокаина²

Применяется в 75 странах¹



БОЛЬ В СПИНЕ



НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ



ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

^{*}Не содержит лидокаин.

1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейробион®: раствор для внутримышечного введения РУ ЛСР-004589/08, таблетки РУ ЛСР-001540 grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 19.07.2017). 3. Tong HJ Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9.; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-steindkopf. Verlag, Darmstadt, 1991: 87–97. Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях. Реклама.

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др.Редди'с Лабораторис». 115035 г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

имеющие, как правило, низкий порог активации, возбуждаются. Ноцицепторы (α -дельта волокна и С-волокна), имеющие высокий порог, начинают отвечать на легкое надавливание и движение, а «молчащие» ноцицепторы становятся «отзывчивыми» на механические стимулы. Результатом таких нейропластических изменений является активация ноцицептивной системы обычными, безболезненными стимулами, т. е. возникает периферическая сенситизация ноцицепторов [16, 17].

Значение ЦНС в патогенезе хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях, в частности при РА и ОАк, подтверждено в ранее проведенных исследованиях и обсуждалось нами выше [4, 12, 13].

Наше исследование, направленное на изучение клинических характеристик боли с помощью нейропатических скрининговых опросников, показало, что пациенты с воспалительными и структурными изменениями в суставах отмечают признаки нейропатической боли, чем и объясняются возникшие диссоциации в отношении болевого синдрома и его лечения. Причем если при РА имеются четкие клинические и нейрофизиологические признаки, свидетельствующие о поражении периферической нервной системы, то при ОАк органических повреждений нервной системы не обнаружено. Использование нейропатических дескрипторов в описании хронического болевого синдрома в этих случаях можно объяснить участием дисфункциональных неврогенных механизмов: центральной сенситизации, возникающей благодаря ноцицептивным импульсам от поврежденных суставов, и недостаточной активности антиноцицептивных систем. Истощению антиноцицептивных систем могут, наряду с генетическими факторами, способствовать хроническое воспаление, постоянно стимулирующее их активность, а также тревожные и депрессивные расстройства, по нашим данным, более выраженные при нейропатической боли.

Таким образом, исследование фенотипов боли при различной суставной патологии позволяет вычленивать наряду с ноцицептивным при РА нейропатический, а при ОАк — дисфункциональный компонент боли, что открывает пути к патогенетически направленной (механизм-обусловленной) терапии.

Многолетний опыт изучения эффективности применения витаминов группы В при различных заболеваниях, в т. ч. неврологических или с вовлечением в процесс нервной системы, показал, что витамины группы В, прежде всего В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), обладают противоболевым действием.

Поясним механизм действия витаминов группы В. Тиамин обладает репаративным действием на пораженные нейроны, а также способностью замедлять прогрессирование поражения сосудистого русла. Пиридоксин оказывает нейротропный и противоболевой эффект, активируя синтез миелиновой оболочки нервного волокна и транспортных белков в аксонах, ускоряет процесс регенерации периферических нервов. Цианокобаламин принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в механизмы белкового синтеза и функционирования белков, участвует в процессах регенерации нервной ткани [18, 19]. На сегодняшний день уже не ставится под сомнение их анальгетический эффект [20–22] и целесообразность использования в лечении болевых синдромов, сопровождающихся сенсорными нарушениями, а также в комплексной терапии нейропатической боли с применением габапентина [23, 24].

В 2016 г. было проведено исследование А. Mimenza и S. Aguilar с применением антиконвульсантов и витаминов В₁₂ и В₁ у больных с диабетической полиневропатией. В течение 12 нед. пациентам с болевой формой диабетической полиневропатии проводили терапию по двум схемам: 1) габапентин (300–3600 мг) + В₁₂ (20 мг); 2) В₁ (100 мг) и прегабалин (75–600 мг). Достоверное снижение выраженности болевого синдрома наблюдалось в обеих группах, однако при комбинации габапентина с витамином В₁₂ требовались меньшие дозы антиконвульсанта, что немаловажно.

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обосновано применение витаминов группы В, разнообразен. Полиневропатия как основной этиологический фактор периферической нейропатической боли у пациентов с РА является одним из основных показаний к применению витаминов данной группы.

Оригинальный препарат, содержащий комплекс витаминов группы В, — Нейробион (Merck KGaA, Германия), это комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂, который оказывает тройное действие на нейроны: нормализует обмен углеводов (В₁); увеличивает синтез нейромедиаторов (В₆); стимулирует синтез защитной миелиновой оболочки (В₁₂). Существуют две формы препарата: инъекционная и таблетированная, причем отсутствие в ампуле лидокаина снижает риск развития аллергии.

Показания к применению Нейробиона: нейропатическая боль, вызванная полиневропатией; болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника); невриты и невралгии (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия).

Применяются различные схемы лечения Нейробионом. В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения 3 мл (1 ампула) в сутки до снятия острых симптомов. После уменьшения симптомов или в случае болевого синдрома умеренной тяжести: по 3 мл (1 ампула) 3 р./нед. в течение 2–3-х нед. В целях профилактики рецидива рекомендуется поддерживающая схема: внутрь по 1 таблетке 1–3 р./сут в течение 1–1,5 мес. или по назначению врача.

Следует иметь в виду, что длительный курс терапии (18 нед.) витаминами группы В не привел к побочным эффектам, которые могли бы свидетельствовать о передозировке витаминов у больных с диабетической полиневропатией [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой распространенности поражения нервной системы у больных с РА и ОАк необходимо проведение исследований эффективности витаминов группы В у данной категории пациентов, а также эффективности комбинаций препаратов с различным механизмом действия.

Литература

1. Hochman J.R., French M.R., Birmingham S.L., Hawker G.A. The nerve of osteoarthritis pain // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010. Vol. 62 (7). P. 1019–1023. doi: 10.1002/acr.20142.
2. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2010. Vol. 149 (3). P. 573–581. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003.

3. Imamura M., Imamura S.T., Kaziyama H.H. et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59 (10). P. 1424–1431. doi: 10.1002/art.24120.
4. Kalk N.J., Schweinhardt P. et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis // *Abstracts 11th world congress on pain.* 2005. Sydney, Australia. P. 108.
5. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Эрдес Ш.Ф. и др. Анализ клинических характеристик неврогенного болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов // *Российский журнал боли.* 2014. № 1 (42). С. 64–65 [Filatova E.S., Turovskaja E.F., Jerdes Sh.F. i dr. Analiz klinicheskikh karakteristik nevrogenного boleвого sindroma u bol'nyh revmatoidnym artritom i osteoartrozom kolennyh sustavov // *Rossijskij zhurnal boli.* 2014. № 1 (42). S. 64–65 (in Russian)].
6. Филатова Е., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. и др. Особенности хронического болевого синдрома различных ревматических заболеваний // *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2016. № 2. С. 22–25 [Filatova E.S., Turovskaja E.F., Alekseeva L.I. i dr. Osobennosti hronicheskogo boleвого sindroma razlichnyh revmaticheskikh zabolevanij // *Consilium Medicum. Nevrologija i revmatologija (Pril.).* 2016. № 2. S. 22–25 (in Russian)].
7. Kidd B.L. Osteoarthritis and joint pain // *Pain.* 2006. Vol. 123. P. 6–9.
8. Sofat N., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing // *Rheumatology.* 2011. Vol. 50 (12). P. 2157–2165.
9. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. 566–572.
10. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. 566–572. doi:10.1016/j.pain.2010.11.023
11. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain.* 2006. Vol. 10 (4). P. 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
12. Rowbotham M., Kidd B.L., Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain // *World Congress on pain (11th; 2005; Sydney, N.S.W.)* P. 231–250.
13. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. Sensitisation in patient with knee osteoarthritis // *Pain.* 2010. Vol. 149. P. 573–581.
14. Филатова Е.С. Неврогенный компонент боли у больных ревматоидным артритом. 2012 г. Электронный ресурс: URL <https://search.rsl.ru/record/01005043752> (дата обращения: 17.04.2018) [Filatova E.S. Nevrogennyj komponent boli u bol'nyh revmatoidnym artritom. 2012 g. Jelektronnyj resurs: URL <https://search.rsl.ru/record/01005043752> (data obrashhenija: 17.04.2018) (in Russian)].
15. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain // *Br J Anaesth.* 2001. Vol. 87. P. 3–11.
16. Schaible H.G., Grubb B.D. Afferent and spinal mechanisms of joint pain // *Pain.* 1993. Vol. 55. P. 5–54.
17. Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S. Mechanisms of pain in arthritis // *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 966. P. 343–354.
18. Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz.* 1998. Vol. 12 (2). P. 136–141. doi.org/10.1007/s004820050136.
19. Киричек Л.Т. Фармакология витаминов // *Международный медицинский журнал.* 2001. Т.7. № 4. С. 97–104 [Kirichek L.T. Farmakologija vitaminov // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2001. T. 7. № 4. S. 97–104 (in Russian)].
20. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Витамин В12 в лечении заболеваний нервной системы // *PMJ.* 2016. № 7. С. 429–433 [Emel'janova A. Ju., Zinov'eva O.E. Vitamin V12 v lechenii zabolevanij nervnoj sistemy // *RMZh.* 2016. № 7. S. 429–433 (in Russian)].
21. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // *PMJ.* 2008. № 16. С. 35–39 [Danilov A.B. Primenenie vitaminov gruppy V pri boljah v spine: novye anal'getiki? // *RMZh.* 2008. № 16. S. 35–39 (in Russian)].
22. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии // *Трудный пациент.* 2009. № 10. С. 17–22 [Strokov I.A., Ahmedzhanova L.T., Soloha O.A. Primenenie vysokih doz vitaminov gruppy V v nevrologii // *Trudnyj pacient.* 2009. № 10. S. 17–22 (in Russian)].
23. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan.* 2005. Vol. 14 (2). P. 48–54.
24. Mimenza A., Aguilar S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy // *Journal of Diabetes Research.* 2016. Vol. 6. P. 1–8. doi.org/10.1155/2016/4078695.
25. Janka H.U., Rietzel S., Mehnert H. The influence of Neurobioin on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. *Pharmakologie und Klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine.* Darmstadt, 1991. P. 87–97.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

International Interdisciplinary Congress

ХИ

M O S C O W

15-17 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2018

M O S C O W

Международный междисциплинарный конгресс

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6

