Острая и хроническая боль у невербальных детей с неврологической патологией. Возможности диагностики и лечения. Обзор литературы

А.В. Диордиев[1,2], В.Л. Айзенберг[3]

[1] ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ», Москва
[2] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
[3] ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва

Острая и хроническая боль у невербальных детей с тяжелой патологией центральной нервной системы (ЦНС), в том числе с детским церебральным параличом (ДЦП), наиболее часто встречаемая и значительная проблема, которая недооценивается на всем протяжении жизни таких пациентов. Недооценка важности диагностики боли и ее лечения ведет к значительному ущербу для их физического, социального и психического благополучия. Препятствиями к диагностике и лечению боли являются: неопределенность в дефиниции самого факта наличия острой боли, степени ее интенсивности и отсутствия надежных инструментов оценки влияния хронической боли на качество жизни пациентов с тяжелыми неврологическими заболеваниями. Проблемами лечения боли, наряду с ограниченным опытом использования анальгетиков и адъювантов у этой категории пациентов, также являются опасения о правомочности использования тех или иных лекарственных средств. В этой обзорной работе проведен анализ проблемы современного состояния диагностики и лечения острой и хронической боли у невербальных пациентов с тяжелой неврологической патологией и сформированы основные пути решения.

Ключевые слова:
боль, невербальные пациенты, детский церебральный паралич

✉ *Для корреспонденции:* Диордиев Андрей Викторович, д-р мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, Москва; e-mail: avddoc@mail.ru

Acute and chronic pain in nonverbal children with neurological disorders. Possibilities of diagnosis and treatment. Systematic review

A.V. Diordiev[1,2], V.L. Ajzenberg[3]

[1] State Budgetary Institution of Health "Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology Department of Health of the City of Moscow", Moscow
[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" Ministry of Health of Russia, Moscow
[3] State Budgetary Institution of Health "Morozov Children's City Clinical Hospital", Moscow

Acute and chronic pain in nonverbal children with severe pathologies of the central nervous system, including infantile cerebral palsy, is the most common and significant problem that is underestimated throughout the life of these patients. The underestimation of the importance of diagnosing pain and its treatment leads to significant damage to their physical, social and mental well-being. Obstacles to the diagnosis and treatment of pain are the uncertainty in the definition of the fact of the presence of acute pain, the degree of its intensity and the lack of reliable tools for assessing the impact of chronic pain on the quality of life of patients with severe neurological diseases. Problems of pain treatment, along with limited experience with the use of analgesics and adjuvants in this category of patients, are also concerns about the legitimacy of the use of certain drugs. In this review, we analyzed the problem of the current state of diagnosis and treatment of acute and chronic pain in nonverbal patients with severe neurological pathology and formed the main solutions.

Keywords:
pain, non-verbal patients, cerebral palsy

✉ *For correspondence:* Andrey V. Diordiev, Doctor of Med. Sci., Head of Anesthesiology and Resuscitation, Moscow; e-mail: avddoc@mail.ru

Для цитирования: Диордиев А.В., Айзенберг В.Л. Острая и хроническая боль у невербальных детей с неврологической патологией. Возможности диагностики и лечения. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;1:36–44.

For citation: Diordiev AV, Ajzenberg VL. Acute and chronic pain in nonverbal children with neurological disorders. Possibilities of diagnosis and treatment. Systematic review. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;1:36–44.

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-36-44

Введение

«Неспособность выражаться вербально не исключает возможности того, что человек испытывает боль и нуждается в соответствующем обезболивающем лечении. Боль всегда субъективна» [1]. Эта цитата очень точно отражает суть трудно разрешимой проблемы — определения уровня боли, в особенности у детей с неврологическим (когнитивным) дефицитом. При решении этой проблемы необходимо опираться на два конкретных факта. Первый факт говорит о том, что переживание боли, как уже отмечалось, по своей сути является субъективным опытом каждого пациента, и точно описать эту боль может только человек, который ее испытывает. Но иногда даже субъект боли по ряду причин не имеет возможности конкретизировать и описать боль. И также зачастую субъективное мнение больного о собственной боли, которое он не может вербализировать, подменяется субъективным мнением врача о боли у конкретного больного. Этому способствует и то, что на данный момент не существует приборов — альгезиметров, которые бы позволяли однозначно, с высокой степенью достоверности судить о наличии боли у больного и о степени ее интенсивности. Поэтому все современные шкалы боли и аппаратные методики в той или иной степени являются синтезом объективных и субъективных критериев.

Второй факт, который нам предоставили многочисленные нейробиологические исследования, заключается в том, что боль — это не просто примитивный процесс передачи сигнала от места травмы в головной мозг. Взаимосвязь между физическим повреждением тканей и болевыми ощущениями у пациента сложна, и давно прошли те дни, когда боль описывалась в линейной связи только с ноцицептивным импульсом.

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 1979 г. дала следующее определение боли. Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения [2]. Точность и ясность формулировки позволяет определению оставаться актуальным и по сей день, несмотря на попытки ее переформатирования [3, 4].

Боль — это многогранный феномен с сенсорным, физиологическим, когнитивным, поведенческим и духовным компонентами. Вообще, боль ощущается как общее состояние всех чувств человека с несколькими уровнями их значения, и это особенно справедливо для невербальных детей, у которых боль может представлять собой прогрессирующую проблему, ограничивающую их функционирование или даже угрожающую жизни [5].

В статье, вышедшей в журнале Pain в 2005 г., которая озаглавлена «Почему детская боль имеет значение?», подтверждается, что по ряду причин детская боль может быть трудно распознаваемой [6]. Детям может не хватать когнитивных способностей или лексики для описания боли. Маленькие пациенты используют несколько другие стратегии преодоления боли, в том числе сон или игру, что может ввести в заблуждение неподготовленного наблюдателя и привести к ложному заключению, что ребенок не страдает от боли. И очень важно понимать, что дети с острой болью, как и взрослые, испытывают болевые ощущения высокого уровня интенсивности, но они подвержены большему риску хронизации боли. Фактически после того, как ребенок минует период новорожденности, проблемы с обезболивающей терапией минимальны, кроме дозирования, которое подбирается соответственно весу ребенка [7]. Также нет никаких доказательств того, что дети становятся зависимыми от сильных опиоидов, которые назначаются надлежащим образом для лечения боли [8]. В Конвенции Организации Объединенных Наций о правах ребенка признается, что дети являются наиболее уязвимым сегментом населения и имеют приоритетное право на специальный подход в решении всех проблем, включая проблемы, связанные со здравоохранением [9]. Несмотря на это, неадекватная профилактика детской боли и ее недостаточное лечение по-прежнему широко распространены.

Но даже в общей популяции педиатрических пациентов, наиболее уязвимых к недооценке боли и к неадекватному лечению, остаются дети с тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС). Ухудшение функции ЦНС может быть полиэтиологичным и обозначаться различными дескрипторами развития. Большинство дескрипторов будут связаны с моторными нарушениями, т. е. с церебральными параличами, которые практически всегда приводят к стойкой инвалидности с ограниченной вербальной коммуникацией. Также

ограничение вербальной коммуникации вызывают другие нейродеструктивные расстройства, характеризующиеся нарушениями в социальном взаимодействии (аутизм), либо расстройства, связанные с генетической, метаболической и нейродегенеративной мальформацией ЦНС, или инфекционные, аноксические и травматические повреждения головного мозга.

Боль при детском церебральном параличе

Небезосновательно считается, что боль — постоянный спутник онкологического заболевания. На наличие боли жалуются от 20 до 50 % пациентов на момент выявления у них онкологического заболевания, и около 75 % страдают от боли на последних стадиях [10]. Но если пациент не может пожаловаться на боли, т. к. не хватает вербальных возможностей в связи с тяжелым неврологическим повреждением, например при детском церебральном параличе (ДЦП), возможно ли адекватно оценить факт наличия боли и степень ее интенсивности? И в этой связи были получены довольно шокирующие сведения. Было выявлено, что боль — это рутинный опыт для пациентов с ДЦП. Боль высокой степени интенсивности испытывают от 67 до 84 % больных [11]. В свою очередь, вмешательства, используемые, чтобы улучшить двигательную функцию, изменить деформации, уменьшить боль и улучшить качество жизни, могут фактически усугублять боль и усиливать дискомфорт впоследствии [12, 13]. Испытывают повторяющиеся боли в суммарной продолжительности более года в течение детства 90 % детей с тяжелыми неврологическими нарушениями [14, 15]. Для 75 % — негативный опыт переживания боли актуален не реже одного раза в неделю, а для 50 % — боль в течение дня может длиться дольше 9 ч [16]. Поскольку боль является результатом многих факторов, то для облегчения ее и связанных с ней проблем всегда необходим целостный подход [17].

Насколько важна проблема исследования боли у детей с церебральным параличом? Обратимся к статистике. ДЦП, безусловно, является основной причиной детской инвалидности во всем мире. Распространенность в развитых странах — 1,8–2,3 на 1000 доношенных новорожденных [18]. Но, как всегда, есть две новости — плохая и хорошая. Плохая состоит в том, что благодаря курсу на выхаживание недоношенных младенцев, родившихся с экстремально низкой массой тела, диагноз ДЦП будет выставлен к году уже 25–40 % таких детей [19]. Хорошая же новость состоит в том, что благодаря программам лечения и реабилитации до 20 лет доживают 90 % больных ДЦП, а до 40 лет — 65 %. И одна из задач состоит в том, чтобы сделать их длительную жизнь безболезненной. Было проанализировано более 1,5 млн медицинских карт, содержащих отчет об уровне боли у детей, находящихся на лечении в госпиталях [15]. Дети без неврологической патологии набирали не больше 3 баллов по 10-балльной шкале. У детей с тяжелыми неврологическими расстройствами были выше как уровень боли (до 7 баллов), так и частота ее возникновения. Например, боль присутствовала у 79 % детей с церебральным параличом. Также недавнее исследование (2015 г.), проведенное у больных церебральным параличом, выявило, что наличие боли значительно влияет на качество их жизни [20]. Источниками острой боли у детей с тяжелыми неврологическими расстройствами являются повседневный дискомфорт, связанный с неудобным вынужденным положением в кровати или кресле [21, 22], также может наблюдаться появление боли при присоединении респираторной инфекции [23, 24]. Но самое значительное негативное влияние на качество жизни оказывают скелетно-мышечные деформации и, как следствие, высокий уровень по шкале двигательных функций Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [25, 26], причем с возрастом ситуация может только ухудшаться. Скелетно-мышечные деформации затрагивают конечности, позвоночник, грудную клетку и, конечно, вызывают боль у детей даже в покое. Довольно сложно вычленить ведущую причину боли у детей с церебральным параличом. Но, по мнению профессора Cecelia Roscigno, дети с церебральным параличом в основном страдают от боли в результате спастического сокращения мышц [27]. Боль, испытываемая этими детьми, плохо контролируется и трудно поддается лечению. Однако имеются лишь ограниченные исследования, направленные на преодоление боли, возникающей из-за спазмов мышц [28]. В свою очередь, многие современные варианты лечения, направленные на то, чтобы повысить функциональные способности пациентов с ДЦП, не были протестированы на предмет их влияния на боль. Результаты следующего исследования, проведенного у невербальных детей с ДЦП и IV–V классом по GMFCS, показали, что эпизоды боли были выявлены у 67 % пациентов, а сильная, нестерпимая боль отмечалась у 17 % опрошенных. Исследователи отмечали, что на ежедневную боль жаловались 28 % больных, причем эпизоды сильной боли часто возникали во время сеансов физиотерапии [29]. О потенциальных причинах боли у детей с ДЦП говорится в следующем исследовании, и их количество поражает [30]. Практически каждый аспект жизни и лечения таких пациентов может быть связан с болью. Мы не говорим о таких очевидных причинах, как хирургическое лечение и ортопедия, они практически всегда сопровождаются болью. Но есть моменты, когда мы забываем о том, что наши рутинные действия могут приносить боль. Например, анализы крови и внутримышечные инъекции. Сложно подсчитать сколько раз пациенту с тяжелой неврологической патологией за весь период от рождения до 18 лет делаются эти «мелкие» инвазивные процедуры. Желудочно-кишечные проблемы также зачастую остаются за пределами видимости медицинского персонала, а га-

строэзофагеальный рефлюкс и рвота — это довольно болезненные состояния [31, 32]. Ведь не зря рекламируют средство от изжоги, сопровождая его болезненными гримасами страждущего. У пациентов с ДЦП и другими тяжелыми неврологическими расстройствами это упускается ввиду незначительности проблемы. Также процедуры ЛФК, направленные на разработку диапазона движений, вызывают у таких детей боль. В качестве итога обсуждения актуальности исследования и лечения боли у пациентов с ДЦП приведем мнения авторов статьи, которые считают, что боль, а также ее недооценка являются корнем проблемы ухудшения качества жизни у детей с церебральным параличом [33].

Оценка наличия боли и ее характер

Чтобы эффективно справляться с острой и хронической болью у детей с поражением ЦНС, необходимо сначала точно идентифицировать факт наличия боли и ее характер. Однако исследование, посвященное оценке состояния здоровья у детей с церебральным параличом, показало, что родительская информация о болевых переживаниях ребенка или медицинские отчеты могут неточно отражать опыт ребенка, переживающего боль [34]. Как же оценить, есть ли боль у пациента и какой силы эта боль? На современном этапе это разнообразные шкалы, позволяющие с той или иной степенью точности оценить боль как у вербальных, так и у невербальных пациентов. Шкал очень много, но подходят ли они для пациентов с неврологическим дефицитом? Обширное исследование, проведенное в 2015 г., выявило, что из 52 шкал оценки хронической боли только 7 частично подходят для оценки хронической боли у детей с церебральным параличом [35]. Однако ни одна шкала не годна на 100 % у детей с тяжелым неврологическим повреждением, и пока нет надежных инструментов для всеобъемлющей оценки боли у детей с ограниченными вербальными возможностями. Чтобы не вдаваться в излишние подробности, общие недостатки — это либо громоздкость (для некоторых шкал требуется двухчасовое наблюдение за пациентом с видеозаписью), либо невозможность оценить боль у пациентов с IV–V классом по GMFCS. Необходимо отметить, что, помимо отсутствия валидных инструментов для определения боли у невербальных пациентов с тяжелым неврологическим повреждением, существуют еще предположения и убеждения, мешающие выявлению боли. До недавнего времени были сильны убеждения, которые сейчас не считаются релевантными, говорящие о том, что дети с тяжелым неврологическим повреждением равнодушны или нечувствительны к боли [36–38], а объяснения раздражительности у таких детей включали исключительно психиатрические диагнозы, например, такие как биполярное аффективное расстройство [39]. Очень важна приверженность лечению родителей таких пациентов, и здесь можно выделить два типа поведения. Одни родители могут проявлять заботу о комфорте больного ребенка и быть внимательными к рекомендациям врача по поводу диагностики и терапии боли. Для других родителей их собственные убеждения могут не позволить рассматривать боль как важный фактор, усугубляющий течение заболевания. Примером этого может служить восприятие наблюдаемых у ребенка признаков болевого синдрома естественной частью основного неврологического заболевания [40]. Родители также могут столкнуться с неопределенностью со стороны клиницистов относительно источника боли и возможности управления ею [41].

Пути управления болью

Итак, какие же существуют на данный момент пути решения проблемы управления болью у пациентов с тяжелым неврологическим поражением? В 1986 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала инструкции для выбора лекарственного средства для обезболивания. Эти инструкции в дальнейшем стали называться трехступенчатой анальгетической лестницей и первоначально применялись для лечения боли при онкологических заболеваниях. Недавно инструкции были пересмотрены именно для детей — от трехступенчатой к двухступенчатой лестнице [9]. Первый шаг лестницы используется для лечения легкой боли и включает использование неопиоидных анальгетиков (ацетаминофена и ибупрофена). Второй шаг используется для умеренной и сильной боли и включает использование опиоидных анальгетиков. Адъювантные препараты (противосудорожные средства, антидепрессанты и т. д.) могут использоваться на любом этапе. Другой принцип лечения боли, которым руководствуется ВОЗ, включает то, что лекарства должны быть назначены наименее инвазивным путем, таким как энтеральный, буккальный, интраназальный или трансдермальный [42, 43]. Внутримышечная инъекция не является подходящим вариантом для обезболивания, учитывая другие доступные варианты доставки. Например, мы в своей повседневной работе для введения препаратов широко используем интраназальный путь. Скорость наступления эффекта сопоставима с внутривенным введением, но манипуляция безболезненна. Для интраназального введения можно использовать мидазолам, кетамин, фентанил [44]. Две проблемы стоят на пути интраназального способа введения медикаментов. Первый — это малодоступность в России специальных атомайзеров, создающих частицы препарата размером до 100 микрон, которые оседают только на слизистой оболочке полости носа. Обычные источники спрея не позволяют точно дозировать препарат, и размер частиц крайне неоднороден. Вторая

проблема — раздражающие слизистую стабилизаторы, например, у мидазолама это хлористоводородная кислота. Возможное решение проблемы — это замена мидазолама на дексмедетомидин. Однако в нашей стране дексмедетомидин не разрешен для применения у детей. Также неясно, насколько хорошо анальгетическая лестница ВОЗ применима к невербальным детям с тяжелым неврологическим повреждением, поскольку она не изучалась в этой популяции, и поэтому предложена альтернатива, обозначенная как «лестница для нейробольных» [45].

Управление острой болью во время инвазивных процедур и хирургического лечения начинается с создания комфорта для пациента. Это присутствие близкого человека во время индукции анестезии. Показано, что не только присутствие близких людей во время манипуляций позволяет уменьшить боль, но и клоуны также могут помочь больным детям. Например, присутствие клоуна облегчило ощущение боли во время инъекций ботулотоксина и уменьшило боль во время последующих инъекций даже при том, что клоунов уже не было [46].

Фармакологические средства в лечении боли

Также избежать острой боли во время инъекций и болезненных манипуляций на коже помогает использование крема ЭМЛА. Это эвтектическая смесь местных анестетиков, которая при нанесении на кожу вызывает поверхностную анестезию на глубину до 5 мм.

В настоящее время существует доказательная база, которая позволяет заключить, что использование центральных и периферических регионарных блокад местными анестетиками у взрослых и детей является эффективным компонентом мультимодальной анальгезии для лечения послеоперационной боли [47]. Специфических ограничений по использованию нейроаксиальных и периферических блокад у детей с церебральным параличом и другими тяжелыми неврологическими расстройствами нет, они такие же, как и у пациентов без неврологической патологии. Более того, применение регионарных блокад позволяет эффективно контролировать боль и спастичность как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде с минимальными потерями в когнитивном статусе [48–50].

Для лечения легкой боли используются ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен [9]. Побочные эффекты при хроническом применении нестероидных противовоспалительных препаратов включают гастрит и желудочно-кишечные кровотечения, Анальгетическое действие трамадола обусловлено синергией агониста μ-опиоидных рецепторов и ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина [51, 52]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США выпустило предупреждение о том, что трамадол не должен использоваться для лечения боли у детей младше 12 лет. FDA также предостерегает против использования трамадола у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, страдающих ожирением, обструктивным апноэ или тяжелыми бронхиальными обструктивными заболеваниями легких, т. к. высок риск развития угнетения дыхания [53].

Использование опиоидов у детей с тяжелыми неврологическими повреждениями включает в себя лечение острой ноцицептивной боли, острой прорывной боли, которая возникает, несмотря на использование планового введения препаратов для лечения хронических болевых синдромов и вегетативных расстройств [54]. Согласно регламентирующим документам (Приказ № 8 Фармакологического государственного комитета Минздрава России от 09.07.1998) в РФ для обезболивания у детей доступны морфин, тримеперидин (промедол) подкожно, внутримышечно, внутривенно и эпидурально и фентанил с 1 года — только внутримышечно и внутривенно. Несколько слов об использовании промедола. Он подвергается биотрансформации с образованием нейротоксичного метаболита — нормеперидина, который имеет кумулятивный эффект и стимулирует ЦНС, о чем предупреждает ВОЗ и IASP, рекомендуя сократить время терапии тримеперидином до 3–5 дней [9]. Следовательно, для продленного обезболивания у детей возможно использовать только морфин и фентанил. Одним из ограничений использования опиоидов для лечения хронической боли у детей являются необходимость частого введения при использовании коротко действующих опиоидов и малое количество вариантов применения опиоидов длительного действия. Варианты более длительной продолжительности действия включают раствор метадона и трансдермальный пластырь с фентанилом, но фентаниловый пластырь не должен использоваться для лечения острой боли.

При использовании опиоидов необходимо предвидеть побочные эффекты и управлять ими [51, 52]. У детей с неврологическим повреждением риск развития угнетения дыхания можно свести к минимуму подбором дозы опиоидов, которая не вызывает гипотонию и апноэ, а также тщательным подбором сочетания их с седативными препаратами. Также может возникать кожный зуд, вариантами лечения которого будет замена опиоидного анальгетика использованием ондансетрона и опиоидных антагонистов. Антигистаминные препараты неэффективны, потому что вызванный опиоидами зуд не опосредуется гистамином. Другие побочные эффекты употребления опиоидных анальгетиков — это чрезмерный седативный эффект и ретенция мочи.

Однако использование опиоидов повсеместно и с благими намерениями обеспечить жизнь пациента без боли может привести к осложнениям другого характера. За последнее десятилетие потребление опиоидов,

отпускаемых по рецепту в США, значительно возросло. С 2000 по 2010 г. количество назначений опиоидов увеличилось со 164 млн до 234 млн и более, а число смертей от передозировки наркотиков по рецепту выросли с 16 651 в 2010 г. до 18 893 умерших больных в 2014 г. [55]. Эпидемия эта коснулась и беременных [56]. Распространенность использования опиоидов по рецепту среди женщин репродуктивного возраста в США составила 39 % с 2008 по 2012 г. Одним из неизбежных следствий злоупотребления опиоидами беременными является неонатальный абстинентный синдром — Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) [57].

Габапентин и прегабалин являются наиболее часто используемыми противосудорожными препаратами при лечении нейропатической боли. Доказательства указывают на эффективность этих препаратов для лечения хронической боли при периферической невропатии [58], центральной невропатии [59], висцеральной гипералгезии [60], также спастичности [61]. Габапентиноиды считаются препаратами первой линии для лечения нейропатической боли и у детей с неврологическими проблемами. При их использовании отмечались уменьшение эпизодов боли, а также ликвидация мышечных спазмов и улучшение сна на фоне терапии [62]. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) нортриптилин и амитриптилин также могут быть использованы для лечения нейропатической боли [58].

Комбинация двух или более препаратов для терапии боли может улучшить эффективность обезболивания и снизить общие побочные эффекты, при условии что их синергическое действие позволяет снизить дозу [63]. Комбинации, применяемые при лечении боли, включают габапентиноиды + ТЦА, габапентиноиды + опиоид и ТЦА + опиоид. Общие принципы при назначении комбинаций препаратов — это максимальная эффективность, различные механизмы действия, наименьшие побочные эффекты и минимальные неблагоприятные взаимодействия препаратов друг с другом [63].

Также используются ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, бензодиазепины, препараты вальпроевой кислоты и дронабинол, который представляет собой синтетическую форму δ9-тетрагидроканнабинола, активного соединения растения каннабиса. Дронабинол изучался у взрослых пациентов с рассеянным склерозом и черепно-мозговой травмой. Была показана его эффективность в отношении боли и спастичности [64], что позволило предложить терапию каннабиоидами в качестве третьей линии при лечении нейропатической боли у неврологических пациентов, однако в РФ ни один из препаратов группы каннабиноидов не зарегистрирован.

Лечение спастичности включает баклофен, агонист γ-аминомасляной кислоты. Размещение интратекального баклофенового насоса позволяет получать непрерывные и/или импульсные дозы. Снижение спастичности при использовании интратекального баклофена документировано и эффективно [65], но баклофен может увеличить число и интенсивность судорог у детей с церебральным параличом [66]. Другие препараты для терапии спастичности — это тизанидин, клонидин и дантролен.

Ботулинотерапия — одна из самых эффективных методик, позволяющая контролировать спастичность. Ежегодно появляется значительное количество статей, посвященных применению ботулинического токсина типа А (БТА), в том числе при ДЦП [67, 68]. Для детей с церебральными параличами БТА признан эффективным и безопасным средством для уменьшения спастичности в верхних и нижних конечностях (уровень доказательности А), но существуют противоречивые данные о функциональном улучшении конечностей после ботулинотерапии [69]. Обычной практикой является использование препаратов ботулотоксина А в сочетании с ортезированием, физиотерапией и лечебной физкультурой. Некоторые эксперты рекомендуют использовать наименьшую дозу БТА и избегать инъекций чаще чем каждые 3 месяца [70]. Определенные перспективы связанны с консолидацией эффектов центральных миорелаксантов — тизанидина, баклофена и ботулотоксина А. Сравнительный анализ комбинаций этих препаратов показал, что применение ботулинического токсина А и низкой дозы тизанидина при лечении детей с церебральным параличом представляется более эффективным и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с баклофеном с адъювантным БТА [71]. Помимо локального эффекта БТА, ботулинический токсин может перемещаться ретроградно аксональным транспортом в дорсальный корешок, где он оказывает значительный центральный анальгетический эффект [72]. Исследование влияния ботулотоксина А на хроническую боль у пациентов с ДЦП показало многообещающие результаты [73]. У всех участников исследования отмечалось уменьшение боли в нижних конечностях до 3 месяцев после инъекции. Однако это исследование и многие другие, показывающие хорошие результаты для БТА как средства от боли, имеют ограничения в отношении их методологии. Ограничения включают в себя отсутствие контрольной группы, исключение некоторых уровней GMFCS и измерение эффекта боли посредством использования только одного субъективного критерия [74].

Заключение

Есть много вопросов, которые остаются нерешенными с точки зрения диагностики и лечения боли у невербальных детей с тяжелым неврологическим повреждением. Хотя точно известно, что дети с тяжелыми нарушениями ЦНС имеют значительно большую частоту и тяжесть эпизодов боли по сравнению с типично развивающимися детьми, однако их боль повсеместно не распознается. Этому способствуют недостаточно

эффективные шкалы для идентификации боли у таких пациентов, в особенности это касается тех нюансов, которые называются болевым поведением невербального ребенка с неврологическим расстройством. Нераспознавание боли и ее источника медицинским персоналом приводит к выработке у родителей пациента понимания того, что боль является естественной частью основного заболевания и не требует специфического лечения. Важность терапии боли различными комбинациями медикаментозных средств трудно переоценить именно у этой категории больных. Однако большинство доказательств эффективности препаратов для лечения хронических источников боли у детей с тяжелым неврологическим повреждением получено из исследований, проведенных для взрослых больных. Также незаслуженно остаются в тени нефармакологические средства терапии и предупреждения боли, хотя они являются важной и эффективной частью управления болевым синдромом. Поэтому необходимо, используя междисциплинарный подход, совершенствовать стратегию борьбы с болью у этой непростой когорты пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Оба автора равноправно приняли участие в разработке структуры обзора и оценке результатов поиска в отношении информации, посвященной проблеме диагностики и лечения боли у невербальных детей с тяжелым неврологическим поражением. Диордиев А.В. составил первоначальную рукопись; Айзенберг В.Л. доработал окончательный вариант в представленном виде.

ORCID авторов
Диордиев А.В. — 0000-0001-9973-0211
Айзенберг В.Л. — 0000-0002-6993-8422

Литература/References

[1] *Merskey H.*, *Bogduk N*. Classification of Chronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press.1994: 14.

[2] *Merskey H.*, *AlbeFessard D.*, *Bonica J.J.*, *et al*. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. Pain.1979; 6: 249–252.

[3] *Loeser J.D.*, *Treede R.D*. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain. 2008; 137: 473–477. DOI: 10.1016/j.pain.2008.04.025

[4] *Cohen M.*, *Quintner J.*, *van Rysewyk S*. Reconsidering the IASP definition of pain. Pain Reports. 2018; 3(2): 634–641. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000634

[5] *Warlow T.A.*, *Hain R.D.W*. 'Total pain' in children with severe neurological impairment children. Children.2018; 5(1):13. DOI: 10.3390/children5010013

[6] *Finley G.A.*, *Franck L.S.*, *Grunau R.E.*, *von Baeyer C.L*. Why Children's Pain Matters? Pain: Clinical Updates. 2005; 4(13): 2–6.

[7] *Fitzgerald M*. The development of nociceptive circuits. Nature Reviews Neuroscience. 2005; 6(7): 507–520. DOI: 10.1038/nrn1701

[8] *Quigley C.*, *Wiffen P*. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. Journal of Pain and Symptom Management. 2003; 2(25): 169–178.

[9] World Health Organization (WHO). Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: WHO. 2012; 13. ISBN-13:978-92-4-154812-0.

[10] *Dawn M*. Chronic Pain — A Primary Care Guide to Practical Management. 2nd ed. 2009.

[11] *Engel J.M.*, *Jensen M.P.*, *Hoffman A.J.*, *Kartin D*. Pain in persons with cerebral palsy: extension and cross validation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2003; 84(8): 1125–1128.

[12] *Nolan J.I.*, *Chalkiadis G.A.*, *Low J.*, *et al*. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. Anaesthesia. 2000; 55(1): 32–41.

[13] *Hadden K.L.*, *von Baeyer C*.L. Pain in children with cerebral palsy: common triggers and expressive behaviours. Pain. 2002; 99: 281–288.

[14] *Svedberg L.E.*, *Englund E.*, *Malker H.*, *Stener-Victorin E*. Parental perception of cold extremities and other accompanying symptoms in children with cerebral palsy. European Journal of Paediatric Neurology. 2008; 12(2): 89–96. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.06.004

[15] *Hauer J.*, *Houtrow A.J*. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous System. Pediatrics. 2017; 139(6): 2–27. DOI: 10.1542/peds.2017-1002

[16] *Breau L.M.*, *Camfield C.S.*, *McGrath P.J.*, *Finley G.A*. The incidence of pain in children with severe cognitive impairments. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2003; 157: 1219–1226. DOI: 10.1001/archpedi.157.12.1219

[17] *Steele R*, *Siden H*, *Cadell S*, *et al*. Charting the territory: symptoms and functional assessment in children with progressive, non-curable conditions. Archives of Disease in Childhood. 2014; 99(8): 754–762. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305246.

[18] *Van Naarden Braun K.*, *Doernberg N.*, *Schieve L.*, *et al*. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study. Pediatrics. 2016; 137(1): 1–9. DOI: 10.1542/peds.2015-2872

[19] *Nagara S.*, *Kouwaki M.*, *Togawa T.*, *et al*. Neurodevelopmental outcomes at 3 years old for infants with birth weights under 500g. Pediatrics Neonatology. 2018; 59(3): 274–280. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.09.005

[20] *Findlay B.*, *Switzer L.*, *Narayanan U.*, *et al*. Investigating the impact of pain, age, gross motor function classification system, and sex on health-related quality of life in children with cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 2016; 58: 292–297. DOI: 10.1111/dmcn.12936

[21] *Krigger K.W*. Cerebral palsy: an overview. American Family Physician. 2006; 73(1): 91–100.

[22] Penner M., Xie W.Y., Binepal N., et al. Characteristics of pain in children and youth with cerebral palsy. Pediatrics. 2013; 132(2): 38–45. DOI: 10.1542/peds.2013-0224

[23] *Breau L.M.*, *Camfield C.S.*, *McGrath P.J.*, *Finley G.A*. The incidence of pain in children with severe cognitive impairments. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2003; 157(12): 1219–1226. DOI: 10.1001/archpedi.157.12.1219

[24] *Hunt A.*, *Goldman A.*, *Seers K.*, *et al*. Clinical validation of the paediatric pain profile. Developmental Medicine and Child Neurology. 2007; 46(1): 9–18. DOI: org/10.1111/j.1469-8749.2004.tb00428.

[25] *Palisano R.*, *Rosenbaum P.*, *Walter S.*, *et al*. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 1997; 39(4): 214–223.

[26] *Doralp S.*, *Bartlett D.J*. The prevalence, distribution, and effect of pain among adolescents with cerebral palsy. Pediatric Physical Therapy. 2010; 22(1): 26–33. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3181ccbabb

[27] *Roscigno C.I*. Addressing spasticity-related pain in children with spastic cerebral palsy. The Journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 2002; 34(3), 123–133.

[28] *Sanger T.D.*, *Delgado M.R.*, *Gaebler-Spira D.*, *et al*. Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. Pediatrics.2003; 111(1): 89–97.

[29] *Jayanath S.*, *Ong L.C.*, *Marret M.J.*, *Fauzi A.A*. Parent-reported pain in non-verbal children and adolescents with cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 2016; 58(4): 395–401. DOI: 10.1111/dmcn.12943

[30] *McKearnan K.A.*, *Kieckhefer G.M.*, *Engel. J.M.*, *et al*. Pain in children with cerebral palsy: a review. The Journal of Neuroscience Nursing. 2004; 36(5): 252–259.

[31] *Zangen T.*, *Ciarla C.*, *Zangen S*. Gastrointestinal motility and sensory abnormalities may contribute to food refusal in medically fragile toddlers. Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition. 2003; 37(3): 287–293.

[32] *Hauer J.M.*, *Solodiuk J.C*. Gabapentin for management of recurrent pain in 22 nonverbal children with severe neurological impairment: a retrospective analysis. Journal Palliative Medicine. 2015; 18(5): 453–456. DOI: 10.1089/jpm.2014.0359.

[33] *Jilda N*. Vargus-Adams. Pain as a root of the problem: health-related quality of life in children with cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 2016; 58(3): 225–226. DOI: org/10.1111/dmcn.12989.

[34] *Kennes J.*, *Rosenbaum P.*, *Hanna S.E.*, *et al*. Health status of school-aged children with cerebral palsy: information from a population-based sample. Developmental Medicine and Child Neurology. 2002; 44(4): 240–247.

[35] *Kingsnorth S.*, *Orava T.*, *Provvidenza C.*, *et al*. Chronic Pain Assessment Tools for Cerebral Palsy: A Systematic Review. Pediatrics. 2015; 136(4): 947–960. DOI: 10.1542/peds.2015-0273

[36] *McGrath P.A*. Evaluating a child's pain. Journal of Pain and Symptom Management. 1989; 4(4): 198–214.

[37] *Gorodzinsky A.Y.*, *Hainsworth K.R.*, *Weisman S.J*. School functioning and chronic pain: a review of methods and measures. Journal of Pediatric Psychology. 2011; 36(9): 991–1002. DOI: 10.1093/jpepsy/jsr038

[38] *Biersdorff K.K*. Incidence of significantly altered pain experience among individuals with developmental disabilities. American Journal Mental Retardation. 1994; 98(5): 619–631.

[39] *Jan J.E.*, *Abroms I.F.*, *Freeman R.D.*, *et al*. Rapid cycling in severely multidisabled children: a form of bipolar affective disorder? Pediatric Neurology. 1994; 10(1): 34–39.

[40] *Ståhle-Oberg L.*, *Fjellman-Wiklund A*. Parents' experience of pain in children with cerebral palsy and multiple disabilities: an interview study. Advances Physiotherapy. 2009; 11(3): 137–144. DOI: org/10.1080/14038190902906318

[41] *Carter B.*, *McArthur E.*, *Cunliffe M*. Dealing with uncertainty: parental assessment of pain in their children with profound special needs. Journal Advances Nursing. 2002; 38(5): 449–457. DOI: org/10.1046/j.1365-2648.2002.02206

[42] *Lee G.Y.*, *Yamada J.*, *Kyololo O.*, *et al*. Pediatric clinical practice guidelines for acute procedural pain: a systematic review. Pediatrics. 2014; 133(3): 500–515. DOI: 10.1542/peds.2013-2744

[43] *Cramton R.E.*, *Gruchala N.E*. Managing procedural pain in pediatric patients. Current Opinion Pediatrics. 2012; 24(4): 530–538. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328355b2c5

[44] *Kumar R.*, *Sneade C.*, *Littler K*. Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injection in children. Developmental medicine and child neurology. 2009; 51(10): 838–839. DOI: org/10.1111/j.1469-8749.2008.03069

[45] *Hauer J*. Improving comfort in children with severe neurological impairment. Prog Palliative Care. 2012; 20(6): 349–356. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000063

[46] *Ben-Pazi H.*, *Cohen A.*, *Kroyzer N.*, *et al*. Clown care reduces pain in children with cerebral palsy undergoing recurrent botulinum toxin injections — A quasi-randomized controlled crossover study. PLoS One. 2017; 12(4): 1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0175028

[47] *Chou R.*, *Gordon D.B.*, *Oscar A. de Leon-Casasola*, *et al*. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. The Journal of Pain. 2016; 17(2): 131–157. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008

[48] *Диордиев А.В.*, *Айзенберг В.Л*. Коррекция гемодинамики у детей с церебральным параличом, оперированных в условиях общей и комбинированной эпидуральной анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2012; 1: 10–13.

[*Diordiev A.V.*, *Ayzenberg V.L*. Correction of hemodynamic in children with csip, operated under general and combined epidural anesthesia. Anesteziologiya I reanimatologiya. 2012; 1: 10–13. (In Russ)]

[49] *Диордиев А.В.*, *Айзенберг В.Л*. Роль периферических регионарных блокад в анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств в ортопедии у детей с церебральным параличом. Анестезиология и реаниматология. 2013; 1: 45–48.

[*Diordiev A.V.*, *Ayzenberg V.*L. Peripheral regional block role in orthopedics in pediatric patients with cerebral palsy. Anesteziologiya I Reanimatologiya. 2013; 1: 45–48. (In Russ)]

[50] *Айзенберг В.Л.*, *Загубера А.В.*, *Диордиев А.В.*, *Филиппова Н.Е*. Нарушения когнитивных функций у детей с церебральным па-

раличом, оперированных под комбинированной регионарной анестезией. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2013; 2: 98–102.

[*Ayzenberg V.L.*, *Zagubera A.V.*, *Diordiev A.V.*, *Filippova N.E.* Impaired cognitive functions in children with cerebral palsy, operated under combined regional anesthesia. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2013; 2: 98–102. (In Russ)]

[51] *Friedrichsdorf S.J.*, *Kang T.*I. The management of pain in children with life-limiting illnesses. Pediatric Clinics of North America. 2007; 54(5): 645–672. DOI.: org/10.1016/j.pcl.2007.07.007

[52] *Zernikow B.*, *Michel E.*, *Craig F.*, *Anderson B.J.* Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. Pediatric Drugs.2009; 11(2): 129–151. DOI: 10.2165/00148581-200911020-00004

[53] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. 2017. Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm (accessed 19.05.2018).

[54] *Hauer J.M.* Treating dyspnea with morphine sulfate in nonverbal children with neurological impairment. Pediatrics Pulmonology. 2015; 50(4): 9–12. DOI: 10.1002/ppul.23140

[55] *Soelberg C.D.*, *Brown R.E.Jr.*, *Du Vivier D.*, *et al.* The US Opioid Crisis: Current Federal and State Legal Issues. Anesthesia Analgesia. 2017; 125(5): 1675–1681. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002403

[56] *Raymond B.L.*, *Kook B.T.*, *Richardson M.G.* The opioid epidemic and pregnancy: implications for anesthetic care. Current Opinion Anaesthesiology.2018; 31(3): 243–250. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000590

[57] *Raffaeli G.*, *Cavallaro G.*, *Allegaert K.*, *et al.* Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and TherapeuticStrategies.Pharmacotherapy.2017; 37(7): 814–823. DOI: org/10.1002/phar.1954

[58] *Moulin D.*, *Boulanger A.*, *Clark A.J.*, *et al.* Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Research Management. 2014; 19(6): 328–335.

[59] *Klit H.*, *Finnerup N.B.*, *Jensen T.*S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. Lancet Neurology. 2009; 8(9): 857–868. DOI: 10.1016/S1474–4422(09)70176–0

[60] *Houghton L.A.*, *Fell C.*, *Whorwell P.J.*, *et al.* Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2007; 56(9): 1218–1225. DOI: 10.1136/gut.2006.110858

[61] *Cutter N.C.*, *Scott D.D.*, *Johnson J.C.*, *Whiteneck G.* Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. Archives of Physical Medicine Rehabilitation. 2000; 81(2): 164–169.

[62] *Hauer J.M.*, *Wical B.S.*, *Charnas L.* Gabapentin successfully manages chronic unexplained irritability in children with severe neurologic impairment. Pediatrics. 2007; 119(2): 519–524. DOI: 10.1542/peds.2006-1609

[63] *Gilron I.*, *Jensen T.S.*, *Dickenson A.H.* Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. Lancet Neurology. 2013; 12(11): 1084–1095. DOI: 10.1016/S1474–4422(13)70193–5

[64] *Croxford J.L.* Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. CNS Drugs. 2003; 17(3): 179–202. DOI: 10.2165/00023210-200317030-00004

[65] *Delgado M.R.*, *Hirtz D.*, *Aisen M.*, *et al.* Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2010; 74(4): 336–343. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f

[66] *Hansel D.E.*, *Hansel C.R.*, *Shindle M.K.*, *et al.* Oral baclofen in cerebral palsy: possible seizure potentiation? Pediatric Neurology. 2003; 29(3): 203–206. DOI: org/10.1016/S0887–8994(03)00208-x

[67] *Love S.C.*, *Novak I.*, *Kentish M.*, *et al.* Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. European Journal Neurology. 2010; 17(2): 9–37. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x

[68] *Ульрих Г.Э.*, *Красавина Д.А.*, *Орлова О.Р.*, *Алексеева А.Ю.* Реабилитация спастических форм ДЦП методом ботулинотерапии: отечественный препарат «Релатокс®». Детская и подростковая реабилитация. 2018; 3: 21–30.

[*Ulrich G.E.*, *Krasavina D.A.*, *Orlova O.R.*, *Alexeeva A.Y.* Rehabilitation of the spastic forms of cerebral palsy in the botulin therapy method: «Relatox®». Child and adolescent rehabilitation. 2018; 3:21–30 (In Russ)].

[69] *Delgado M.R.*, *Hirtz D.*, *Aisen M.*, *et al.* Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2010; 74(4): 336–343. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f

[70] *Tilton A.H.* Management of spasticity in children with cerebral palsy. Seminars in Pediatric Neurology. 2004; 11(1): 58–65. DOI: org/10.1016/j.spen.2004.01.008

[71] *Dai A.I.*, *Aksoy S.N.*, *Demiryürek A.T.* Comparison of Efficacy and Side Effects of Oral Baclofen Versus Tizanidine Therapy with Adjuvant Botulinum Toxin Type A in Children With Cerebral Palsy and Spastic Equinus Foot Deformity. Journal of Child Neurology. 2016; 31(2): 184–189. DOI: 10.1177/0883073815587030

[72] *Pellett S.*, *Yaksh T.L.*, *Ramachandran R.* Current Status and Future Directions of Botulinum Neurotoxins for Targeting Pain Processing. Toxins. 2015; 7:4519–4563. DOI: 10.3390/toxins7114519

[73] *Lundy C.T.*, *Doherty G.M.*, *Fairhurst C.B.* Botulinum toxin type A injections can be an effective treatment for pain in children with hip spasms and cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 2009; 51: 705–710. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03315.x

[74] *Michelsen J.S.*, *Normann G.*, *Wong C.* Analgesic Effects of Botulinum Toxin in Children with CP. Toxins (Basel). 2018; 10(4): 162. DOI: 10.3390/toxins10040162

Поступила 24.12.2018