

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ БОЛИ И ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ЕЕ ЛЕЧЕНИЮ

А. В. Бодунов^{1*}, a.v.bodunov@gmail.com

А. Е. Новиков², доктор медицинских наук, aenov37@gmail.com

¹ ФГБУЗ МЦ «Решма» ФМБА России, 155841, Ивановская область, Кинешемский район, территория МЦ «Решма», д. 1

² ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Центральная постинсультная боль (ЦПИБ) возникает в результате поражения соматосенсорных структур спинного и головного мозга. В обзоре рассмотрены механизмы формирования и диагностические критерии ЦПИБ. Обсуждаются возможные механизмы обезболивающего действия ботулинического токсина типа А при нейропатической боли.

Ключевые слова: центральная нейропатическая постинсультная боль, механизмы, диагностические критерии, ботулинический токсин типа А.

MECHANISM OF CENTRAL POST-STROKE PAIN FORMATION AND SOLID GROUNDS TO ITS TREATMENT

A. V. Bodunov, A. E. Novikov

ABSTRACT Central post-stroke pain (CPSP) occurs as a result of damage to the somatosensory structures of the spinal cord and brain. The article examines the mechanisms of formation and diagnostic criteria of CPSP. Possible mechanisms of the analgesic effect of botulinum toxin type A in neuropathic pain are discussed.

Keywords: central neuropathic post-stroke pain, mechanisms, diagnostic criteria, botulinum toxin type A.

2017 году Международная ассоциация по изучению боли (IASP) предложила новую классификацию хронических болей, включая нейропатическую боль [1]. ЦПИБ развивается после инсульта при повреждении соматосенсорной нервной системы на уровне головного мозга [2–4]. Так, по данным мета-анализа A. Liampas et al. [5], общая распространенность ЦПИБ у пациентов с инсультом любой локализации составляет 11 %, что может превышать 50 % в подгруппах с медуллярным или таламическим инсультом. Начало ЦПИБ совпадает с возникновением инсульта у 26 % пациентов, манифестирует в течение месяца с момента появления симптомов у 31 %, развивается в период от первого месяца до года у 41 %, позднее 12 месяцев после начала инсульта – у 5 %.

Жизнь после инсульта с хронической болью и снижением когнитивных функций часто приво-

дит к депрессии и снижению эффективности реабилитационных мероприятий [3, 6, 7].

В зависимости от уровня повреждения соматосенсорной системы выделяют ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую (дисфункциональную) боль. Периферические механизмы являются определяющими в развитии эпизодической боли, центральные – в формировании хронической боли [8, 9]. Механизм развития нейропатической боли до сих пор остается темой для дискуссий. Достижения в области функциональных визуализирующих исследований головного мозга и факторов, вызывающих центральную боль, привели к осознанию нескольких аспектов, которые могут привести к развитию ЦПИБ [17]. Основные механизмы развития постинсультной боли проиллюстрированы на *рисунке*.

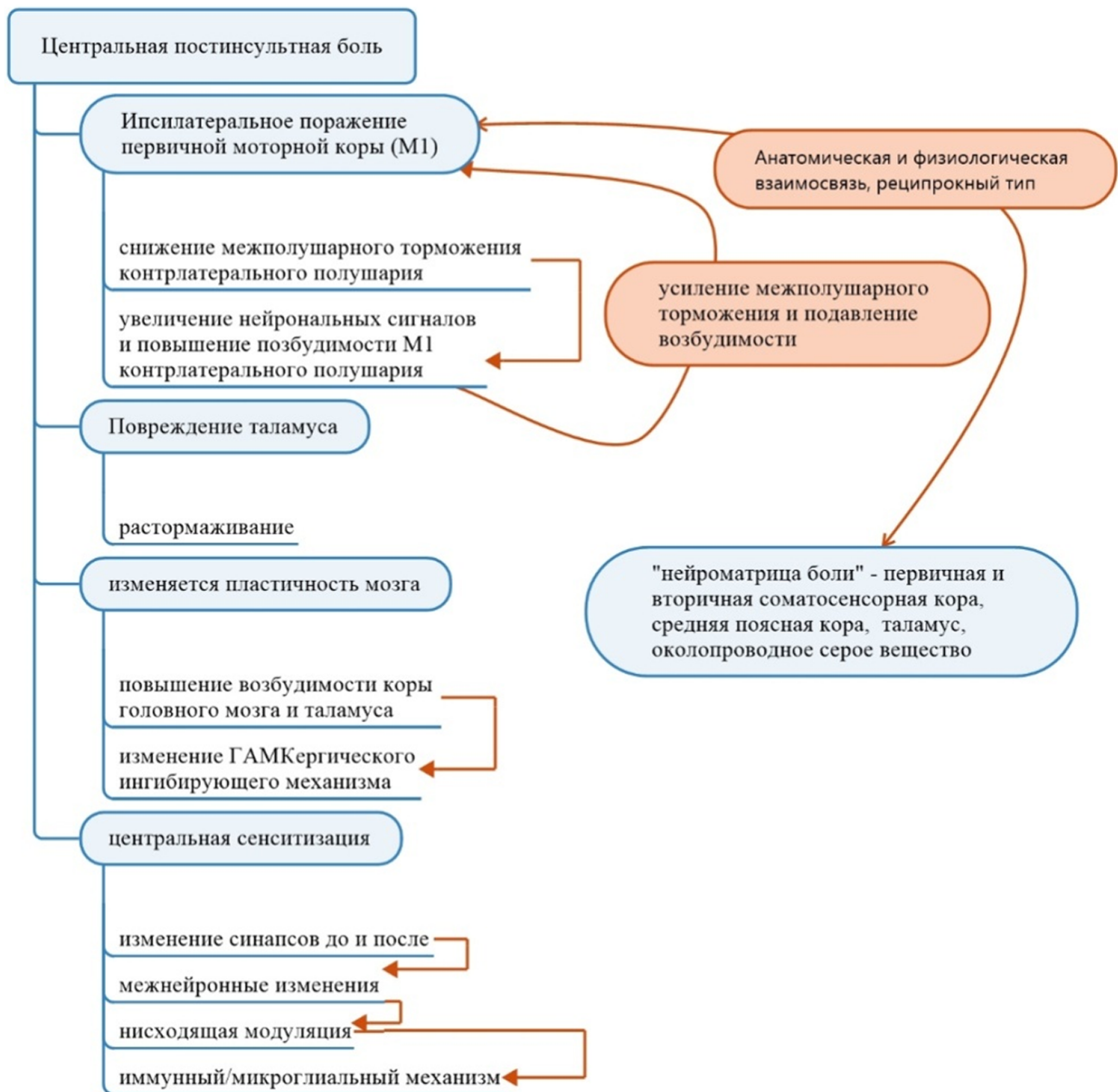


Рис. 1. Общие механизмы патофизиологии центральной постинсультной боли (адаптировано по Radiansyah R. S. et al., 2023) [29]

Установлено, что таламус играет значительную роль в механизмах, способствующих возникновению ЦПИБ. После повреждения афферентного пути спонтанная активность нейронов активируется действием других путей, что приводит к высокой возбудимости таламуса [10, 11]. Диспропорция в торможении возбуждения способствует повышению возбудимости нейронов таламуса или коры за счет усиления связывания глутамата с NMDA-рецепторами, что приводит к спонтанной боли за счет по-

вышения уровня внутриклеточного кальция, вызывающего центральную сенсibilизацию [12]. Центральная сенсibilизация связана с изменением обработки сенсорных сигналов в мозге, что приводит к усилению передачи сигналов нейронами в центральной нервной системе (ЦНС) и вызывает гиперчувствительность к боли [10]. Обнаружены поражения вентрального заднелатерального ядра и вентрального заднемедиального ядра таламуса у пациентов с ЦПИБ [10, 13].

Повреждение нейронов таламуса проявляется изменениями в его рецепторах, например в рецепторах TLR4 [14], GABA_AR [15], и субъединице $\alpha 2\delta$ -1 [16]. Повышение активности $\alpha 2\delta$ -1 субъединицы происходит в ответ на повреждение и может привести к увеличению притока кальция с выбросом глутамата, что в конечном итоге вызывает нейропатическую боль [17, 18].

Одним из механизмов развития вызванной кровоизлиянием таламической боли является взаимодействие между белком постсинаптической плотности 95 (PSD-95) и синтазой оксида азота (nNOS) в таламических нейронах [19]. PSD-95 способствует аномальной выработке NO, вызванной активацией NMDA-рецепторов, и нейротоксичности при инсульте.

К центральной сенсibilизации и дезингибированию приводят повреждение нейронов и активация микроглии [18]. Центральная сенсibilизация и дезингибция являются типичным механизмом нейропатической боли [20].

При ЦПИБ кроме таламуса вовлекаются и другие участки мозга, в результате чего повреждается система болевых ощущений [20]. Это такие структуры, как покрывка (operculum), кора островка [21], передняя поясная кора, которая может участвовать в эмоциональной реакции на боль [22], миндалевидное тело [23]. У людей с ЦПИБ наблюдается кортикальная атрофия в различных регионах, включая височную, вторичную соматосенсорную, островковую и вентролатеральную префронтальную кору [24].

Механизм ЦПИБ при повреждении бульботаламического пути отличается от такового при нарушении спиноталамического тракта на уровне ствола мозга тем, что при медиальном инфаркте ствола спиноталамическая система через ретикулоталамическую растормаживается, вызывая гиперчувствительность [25, 26].

Кроме повреждающих факторов в развитии и поддержании ЦПИБ, могут быть постинсультные нейропластические трансформации в нейронной сети, вовлекающие второе полушарие и приводящие к его реорганизации [27]. Существует гипотеза, что тормозящие сигналы из «здорового» полушария могут подавлять активность моторной коры в поврежденном полушарии, тогда процесс подавления боли у пациентов с ЦПИБ может проходить неправильно [28].

Паттерн структурной пластичности указывает на то, что при ЦПИБ нарушаются как сенсорно-различительные аспекты, так и аффективная оценка боли. Такие дезадаптивные изменения могут объяснять резистентность ЦПИБ к медикаментозному лечению.

Лечение хронической боли, в т. ч. нейропатической, представляет собой нерешенную задачу. Современные представления о её лечении требуют междисциплинарного подхода и основаны на биопсихосоциальной модели [20, 30].

Проведенные мета-анализы фармакотерапии показали, что только у 30–40 % пациентов с нейропатической болью наблюдается адекватный ответ по сравнению с плацебо. Проведенные клинические исследования не подтвердили положительного действия препаратов, несмотря на ранее продемонстрированную эффективность [16, 31, 32].

Для оптимизации лечения нейропатической боли необходимы инновационные стратегии. Одним из таких направлений является реперофилирование лекарственных препаратов. Примером успешного реперофилирования лекарств является ботулинический токсин типа А (БТА) – мощный нейротоксин, используемый при фокальной мышечной гиперактивности. Благоприятный эффект БТА при мышечных заболеваниях обусловлен блокадой пресинаптических нервных окончаний, высвобождающих ацетилхолин [6].

Специфической мишенью для БТА являются пресинаптические нервные окончания. В соответствии с модульной структурой БТА его действие включает пять основных этапов: 1 – связывание с пресинаптической мембраной, 2 – эндоцитоз внутри синаптических пузырьков, 3 – мембранную транслокацию домена L в цитозоль при содействии домена HN, 4 – восстановление межцепочечной дисульфидной связи с активацией домена L-металлопротеазы, 5 – селективное расщепление одного или более из трех SNARE-белков с последующей блокадой высвобождения нейромедиатора в нервно-мышечных и вегетативных постганглионарных синапсах, что приводит к хемоденервации [33].

На моделях животных было показано, что БТА уменьшает нейропатическую боль путем снижения секреции медиаторов боли (вещества P, глу-

тамата, ГАМК, глицина, нейрокина А и кальцитонин ген родственного пептида (CGRP)) из нервных окончаний и ганглиев дорсальных корешков, уменьшает локальное воспаление вокруг нервных окончаний, дезактивирует натриевый канал, действует на синтазу оксида азота [34, 35].

Предполагается, что эффективность БТА связана с центральными механизмами посредством ретроградного аксонального транспорта. Центральный антиноцицептивный эффект БТА получен в моделях гипералгезии у животных, при подкожной инъекции в контрлатеральную конечность. Эти результаты свидетельствуют о том, что антиноцицептивный эффект БТА не может быть объяснен только периферическим действием [36, 37].

БТА не влияет ни на какие другие сенсорные ощущения, кроме связанных с болью при воспалительных процессах и механической стимуляции. Одним из объяснений такой избирательности является направленное проникновение БТА в определенную популяцию сенсорных нейронов [37].

Ботулотоксин может подавлять нейрогенное воспаление, что приводит к уменьшению периферической сенситизации ноцицептивных нервных волокон, уменьшению количества болевых сигналов от периферических нервов и снижению центральной сенситизации [38, 39].

Сопоставив механизмы формирования ЦПИБ и возможные пути обезболивающего действия БТА, можно предположить несколько способов реализации его потенциального эффекта. Во-первых, это модуляция периферических афферентных сигналов, которые идут к сенсibilизированным нейронам головного мозга за счет воздействия на экзоцитоз некоторых нейропептидов, ингибирование натриевых каналов, уменьшение экспрессии TRPV1 и P2X3 в ганглиях дорсальных корешков и др. В результате модуляции афферентных сигналов снижается высокая возбудимость таламуса и уменьшается центральная сенситизация. Во-вторых, влияние БТА на экспрессию μ -опиоидных рецепторов, возможно, уменьшает явление дезингибиции. В-третьих, опосредованно изменяя активность корковых и подкорковых структур головного мозга, БТА может влиять на функциональный дисбаланс между областями мозга, возникающий при ЦПИБ, модулируя нейропластические изменения в головном мозге. Остается открытым вопрос о возможном прямом действии БТА на ЦНС человека за счет ретроградного транспорта молекул из клеток-мишеней.

Таким образом, применение БТА у пациентов со спастичностью руки после инсульта (в соответствии с показаниями) и наличием ЦПИБ может обеспечивать определенный обезболивающий эффект от инъекций этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;Jan;160(1):19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>.
2. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;Sep;8(9):857-868. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70176-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70176-0).
3. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41.
4. Костенко Е.В. Постинсультные болевые синдромы: клинические аспекты, диагностические критерии, особенности терапии и реабилитационных мероприятий. *Медицинский совет*. 2017;17:63-71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-63-71>.
5. Attal N, Bouhassira D, Colvin L. Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. *Br J Anaesth*. 2023;Jul;131(1):79-92. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.04.021>.
6. Вышлова И.А., Карпов С.М., Раевская А.И., Реверчук И.В. Реабилитация пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):14-19. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206114>.
7. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;May 29;397(10289):2082-2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
8. Mohanan AT, Nithya S, Nomier Y, et al. Stroke-Induced Central Pain: Overview of the Mechanisms, Management, and Emerging Targets of Central

- Post-Stroke Pain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;Aug 4;16(8):1103. <https://doi.org/10.3390/ph16081103>.
9. Li HL, Lin M, Tan XP, Wang JL. Role of Sensory Pathway Injury in Central Post-Stroke Pain: A Narrative Review of Its Pathogenetic Mechanism. *J Pain Res*. 2023. Apr 20;16:1333-1343. <https://doi.org/10.2147/JPR.S399258>.
 10. Betancur DFA., Tarragó MDGL, Torres ILDS, et al. Central Post-Stroke Pain: An Integrative Review of Somatotopic Damage, Clinical Symptoms, and Neurophysiological Measures. *Front Neurol*. 2021; Aug 18;12:678198. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678198>.
 11. Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying Poststroke Pain: From Etiology to Treatment. *PM R*. 2017; Jan;9(1):63-75. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.05.015>.
 12. Fu G, Du S, Huang T, Cao M., et al FTO (Fat-Mass and Obesity-Associated Protein) Participates in Hemorrhage-Induced Thalamic Pain by Stabilizing Toll-Like Receptor 4 Expression in Thalamic Neurons. *Stroke*. 2021; Jul;52(7):2393-2403. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034173>.
 13. Xu Z, Xie W, Feng Y, et al. Positive interaction between GPER and β -alanine in the dorsal root ganglion uncovers potential mechanisms: mediating continuous neuronal sensitization and neuroinflammation responses in neuropathic pain. *J Neuroinflammation*. 2022; Jun 21;19(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02524-9>.
 14. Cui W, Wu H, Yu X, et al. The Calcium Channel $\alpha 2\delta 1$ Subunit: Interactional Targets in Primary Sensory Neurons and Role in Neuropathic Pain. *Front Cell Neurosci*. 2021; Sep 30;15:699731. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.699731>.
 15. Dolphin AC. A short history of voltage-gated calcium channels. *Br J Pharmacol*. 2006; Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):56-62. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706442>.
 16. Bikbaev A, Ciuraszkiewicz-Wojciech A, Heck J, et al. Auxiliary $\alpha 2\delta 1$ and $\alpha 2\delta 3$ Subunits of Calcium Channels Drive Excitatory and Inhibitory Neuronal Network Development. *J Neurosci*. 2020; Jun 17;40(25):4824-4841. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1707-19.2020>.
 17. Patel R, Bauer CS, Nieto-Rostro M, et al. $\alpha 2\delta$ -1 gene deletion affects somatosensory neuron function and delays mechanical hypersensitivity in response to peripheral nerve damage. *J Neurosci*. 2013; Oct 16;33(42):16412-26. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1026-13.2013>.
 18. Cai W, Wu S, Pan Z, et al. Disrupting interaction of PSD-95 with nNOS attenuates hemorrhage-induced thalamic pain. *Neuropharmacology*. 2018; Oct;141:238-248. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.09.003>.
 19. Kim JS. Patterns of sensory abnormality in cortical stroke: evidence for a dichotomized sensory system. *Neurology*. 2007; Jan 16;68(3):174-180. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251298.12763.9b>.
 20. Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997; Aug 15;277(5328):968-971. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>.
 21. Kadono Y, Koguchi K, Okada KI, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation restores altered functional connectivity of central poststroke pain model monkeys. *Sci Rep*. 2021; Mar 17;11(1):6126. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85409-w>.
 22. Krause T, Asseyer S, Taskin B, et al. The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb Cortex*. 2016; Jan;26(1):80-88. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu177>.
 23. Kim JS, Choi-Kwon S. Sensory sequelae of medullary infarction: differences between lateral and medial medullary syndrome. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2697-703. doi: 10.1161/01.str.30.12.2697.
 24. Kim JS, Han YS. Medial medullary infarction: clinical, imaging, and outcome study in 86 consecutive patients. *Stroke*. 2009; Oct;40(10):3221-3225. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559864>.
 25. Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*. 2002; Dec;125(Pt12):2766-2781. <https://doi.org/10.1093/brain/awf275>.
 26. Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, et al. Laser evoked potentials and prepulse inhibition of the blink reflex in patients with Wallenberg's syndrome. *Pain*. 2005 Oct;117(3):443-449. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.013>.
 27. Radiansyah RS, Hadi DW. Repetitive transcranial magnetic stimulation in central post-stroke pain: current status and future perspective. *Korean J Pain*. 2023; Oct 1;36(4):408-424. <https://doi.org/10.3344/kjp.23220>.
 28. Mohanan AT, Nithya S, Nomier Y, et al. Stroke-Induced Central Pain: Overview of the Mechanisms, Management, and Emerging Targets of Central Post-Stroke Pain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; Aug 4;16(8):1103. <https://doi.org/10.3390/ph16081103>.
 29. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; Apr 29;70(18):1630-1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>.
 30. Moisset X, Pereira B, Bouhassira D, Attal N. Pregabalin: a better neuropathic pain treatment in rodents than in humans. *Pain*. 2020; Oct;161(10):2425-2427. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001993>.
 31. Pirazzini M, Montecucco C, Rossetto O. Toxicology and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins: an update. *Arch Toxicol*. 2022; Jun;96(6):1521-1539. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03271-9>.

32. Attal N, de Andrade DC, Adam F, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;May;15(6):555-565. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X).
33. Hary V, Schitter S, Martinez V. Efficacy and safety of botulinum A toxin for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2022;May;26(5):980-990. <https://doi.org/10.1002/ejp.1941>.
34. Favre-Guilmard C, Auguet M, Chabrier PE. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *Eur J Pharmacol.* 2009;Sep 1;617(1-3):48-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.047>.
35. Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem Int.* 2012;Jul;61(2):236-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.05.001>.
36. Belvisi D, Leodori G, Costanzo M, et al. How does botulinum toxin really work? *Int Rev Neurobiol.* 2023;169:441-479. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2023.05.003>.
37. Vacca V, Marinelli S, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum toxin A increases analgesic effects of morphine, counters development of morphine tolerance and modulates glia activation and μ opioid receptor expression in neuropathic mice. *Brain Behav Immun.* 2013;Aug;32:40-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.01.088>.
38. Matak I, Bölcseki K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. mechanisms of botulinum toxin type a action on pain. *Toxins (Basel).* 2019;Aug 5;11(8):459. <https://doi.org/10.3390/toxins11080459>.
39. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;Feb;14(2):162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).