

DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2021-20-187-192>

Научная статья



Динамика аллодинии при лечении пациентов с диабетической полиневропатией с помощью трансдермальной электронейростимуляции

М.Х. Аль-Замиль^{1, 2}, Н.Г. Куликова¹, Е.С. Васильева³, М.А. Елфимов⁴¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация² Клиника мозга и позвоночника «Оливия», Подольск, Российская Федерация³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Изучение основных симптомов нейропатической боли (аллодиния, гипералгезия, позитивные сенсорные) и их динамики расширяет наше представление о патологическом состоянии и способах его лечения.

Цель исследования — изучить влияние различных модальностей трансдермальной электронейростимуляции (ТЭНС) на аллодинию у пациентов с выраженным нейропатическим болевым синдромом, развившимся на фоне диабетической дистальной полиневропатии нижних конечностей.

Материал и методы. Пациенты ($n=75$) с аллодинией на фоне дистальной полиневропатии нижних конечностей прошли курс лечения с применением фармакотерапии ($n=26$); высокочастотной ($n=25$) и низкочастотной ($n=24$) ТЭНС.

Результаты. Непосредственно после лечения более выраженное снижение аллодинии наблюдалось в группах высокочастотной (на 72,2%) и низкочастотной (на 61,1%) ТЭНС, при этом в контрольной группе регрессия аллодинии составила в среднем 28,6% и в отдалённом периоде наблюдения сохранилась практически без динамики. Второй месяц отдалённого периода наблюдения показал более стремительное снижение аллодинии на фоне высокочастотной ТЭНС — 26,7% против 19% при низкочастотной ТЭНС.

Высокочастотная ТЭНС более эффективна при лечении аллодинии, чем низкочастотная: на 18,2% непосредственно после лечения и на 40% в конце второго отдалённого периода. К 6-му месяцу отдалённого периода наблюдения результаты лечения в обеих группах достоверно не отличались между собой.

Заключение. Применение ТЭНС в 1,3 раза усиливает терапевтический эффект фармакотерапии при лечении нейропатической боли у пациентов с диабетической дистальной полиневропатией нижних конечностей.

Ключевые слова: ТЭНС; аллодиния; нейропатическая боль; дистальная полиневропатия.

Как цитировать:

Аль-Замиль М.Х., Куликова Н.Г., Васильева Е.С., Елфимов М.А. Динамика аллодинии при лечении пациентов с диабетической полиневропатией с помощью трансдермальной электронейростимуляции. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2021. Т. 20, № 3. С. 187–192.

DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2021-20-187-192>

DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2021-20-187-192>

Science article

The dynamics of allodynia in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy using transcutaneous electroneurostimulation

Mustafa Kh. Al-Zamil^{1,2}, Natalia G. Kulikova¹, Ekaterina S. Vasilieva³, Mikhail A. Elfimov⁴¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation² "Olivia" Brain and Spine Clinic, Podolsk, Russian Federation³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow, Russian Federation⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allodynia, hyperalgesia, and positive sensory symptoms are the main symptoms of neuropathic pain. Studying these symptoms and their dynamics in the treatment of neuropathic pain broadens our understanding of neuropathic pain and how it can be treated.

AIMS: To study the effect of different TENS modalities on allodynia in patients with severe neuropathic pain syndrome developed against the background of diabetic distal polyneuropathy of the lower extremities.

MATERIAL AND METHODS: 75 patients with allodynia on the background of distal polyneuropathy of the lower extremities (DPLE) were treated with pharmacotherapy ($n=26$), high-frequency TENS ($n=25$), and low-frequency TENS ($n=24$).

RESULTS: Immediately after treatment, we observed a more pronounced decrease in allodynia after the application of high-frequency TENS (by 72.2%) and low-frequency TENS (by 61.1%). Moreover, in the control group, the regression of allodynia averaged 28.6%. At the 2nd month of the long-term period, the severity of allodynia continued to decrease more rapidly against the background of high-frequency TENS (26.7%) than after low-frequency TENS (19%) and remained without significant dynamics against the background of pharmacotherapy.

CONCLUSION: The use of TENS 1.3 times enhances the therapeutic effect of pharmacotherapy in treatment of neuropathic pain in patients with diabetic DPLE. High-frequency TENS is more effective than low-frequency TENS in the treatment of allodynia by 18.2% immediately after treatment and by 40% at the end of the 2nd long-term period. By the 6th month of the long-term period, the results of treatment in both groups did not differ significantly.

Keywords: TENS; allodynia; neuropathic pain; distal polyneuropathy.

To cite this article:

Al-Zamil MKh, Kulikova NG, Vasilieva ES, Elfimov MA. The dynamics of allodynia in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy using transcutaneous electroneurostimulation. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation*. 2021;20(3):187–192.

DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2021-20-187-192>

Received: 18.02.2021

Accepted: 25.03.2021

Published: 26.04.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Аллодиния — это боль, вызванная раздражителем, который обычно не вызывает системной реакции организма. По статистическим данным, аллодиния развивается у 15–50% пациентов с нейропатической болью [1]. В зависимости от сенсорной модальности раздражителя аллодиния имеет несколько видов:

- механическая (тактильная) аллодиния;
- статическая механическая в ответ на прикосновение;
- динамическая механическая в ответ на лёгкое поглаживание;
- термическая аллодиния;
- горячая термическая в ответ на умеренно высокую температуру;
- холодная термическая в ответ на умеренно низкую температуру;
- аллодиния движения в ответ на нормальное движение суставов или мышц.

Аллодиния, гипералгезия и позитивные сенсорные симптомы являются основными при нейропатической боли [1–3].

Первый шаг в патогенезе аллодинии, гипералгезии и позитивных сенсорных симптомов у пациентов с дистальной полиневропатией нижних конечностей начинается с развития дегенеративного процесса в миелиновых оболочках и аксонах поражённых ноцицептивных нервов [4, 5]. Второй шаг следует в результате увеличения количества натриевых каналов в повреждённых участках нерва, которые при их скоплении могут превращаться в эктопический очаг генерации спонтанных импульсов [6]. Повышенная импульсация из эктопических очагов лежит в основе формирования периферической сенситизации [7, 8]. Далее на фоне чрезмерного поступления импульсов по ноцицептивным афферентам постепенно образуются очаги агрегации и гипервозбудимости нервных клеток, входящих в систему передачи и модуляции болевой чувствительности (центральная сенситизация) [9, 10]. При центральной сенситизации развивается неадекватная чрезмерная реакция центральных структур боли на поступление импульсов по сенсорным афферентам. Такой феномен развивается в результате временной и пространственной суммации возбуждения, нарастающей потенциации (wind-up — феномен «взвинчивания»), длительной потенциации (long-term potentiation), длительного центрального облегчения (prolonged central facilitation) и устойчивой деполяризации нейронов [9]. Если позитивные сенсорные симптомы развиваются спонтанно, то аллодиния и гипералгезия развиваются в ответ на раздражитель. Изучение этих симптомов и их динамики при лечении нейропатической боли расширяет наше представление о патологии и способах её лечения.

Цель исследования — изучить влияние различных модальностей трансдермальной электростимуляции

(ТЭНС) на аллодинию у пациентов с выраженным нейропатическим болевым синдромом, развившимся на фоне диабетической дистальной полиневропатии нижних конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено проспективное когортное исследование.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Клиники мозга и позвоночника ООО «Оливия» совместно с кафедрой физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования РУДН.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 21 до 60 лет; компенсированная форма сахарного диабета 2-го типа, при этом уровень гликированного гемоглобина не превышает 7,0% в двух отдельных исследованиях; аксональное поражение периферических нервов нижних конечностей на электромиографии; история нейропатического болевого синдрома больше 6 месяцев; выраженность болевого синдрома превышает 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и 4 балла по опроснику нейропатической боли (Douleur Neuropathique, DN4).

Критерии невключения: эпилепсия и различные судорожные синдромы; когнитивные нарушения; психические болезни; поражение малоберцового нерва в фибулярном канале и/или поражение большеберцового нерва в тарзальном канале; наличие в анамнезе инфаркта головного и спинного мозга, травмы головного и спинного мозга, рассеянного склероза; выраженные отёки нижних конечностей; сердечная аритмия и сердечная недостаточность; наличие электрического водителя сердечного ритма или другого вживлённого электронного прибора; наличие в клинической картине тромбоза вен нижних конечностей или тромбоза в анамнезе; ревматоидное или подагрическое поражение суставов нижних конечностей; стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с мая 2018 по март 2021 г.

Описание вмешательства

Под нашим наблюдением находились 75 пациентов с выраженным нейропатическим болевым синдромом в возрасте 29–50 (в среднем 39 ± 3) лет. Все пациенты страдали выраженным нейропатическим болевым синдромом на фоне диабетической дистальной полиневропатии

нижних конечностей. Диагноз сахарного диабета 2-го типа подтверждён эндокринологами.

Нейропатический болевой синдром был подтверждён с помощью опросника DN4. У всех пациентов количество баллов превышало 4 и составило в среднем $5,9 \pm 0,2$ балла.

У всех пациентов болевой синдром превышал 6 баллов по ВАШ и составил в среднем $7,9 \pm 0,4$ балла.

Пациенты были распределены на группы в зависимости от метода лечения: контрольная группа ($n=26$) прошла курс фармакотерапии; основная группа кроме фармакотерапии прошла курс ТЭНС.

В зависимости от модальности применяемого тока основная группа была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа прошла курс высокочастотной ТЭНС ($n=25$); 2-я подгруппа — курс низкочастотной ТЭНС ($n=24$).

Характеристики тока при проведении ТЭНС:

- высокочастотная ТЭНС: монополярный прямоугольный ток с частотой 1 Гц и амплитудой 10–25 мА;
- низкочастотная ТЭНС: монополярный прямоугольный ток с частотой 100 Гц и амплитудой 5–15 мкВ.

Аллодиния проверялась с помощью щётки. Положительный симптом аллодинии определялся при развитии неприятных ощущений или боли в ответ на механическое раздражение. Исследование данного симптома для определения наличия или отсутствия нейропатической боли применяется длительное время в клинической практике и входит в состав основных шкал (в частности, DN4) определения нейропатической боли. Важно отметить, что в этих шкалах указывается наличие или отсутствие данного симптома. Количественное определение выраженности аллодинии проводилось не во многих работах. В нашей работе мы воспользовались рекомендациями датских учёных, которые предлагали вызывать механическое раздражение с помощью щётки со скоростью движения 17 мм/с под углом 30° для достижения максимального эффекта. При этом пациент определяет выраженность вызванных неприятных или болевых ощущений по 10-балльной шкале [6].

Этическое утверждение

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Перед проведением исследования все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных и участие в обследовании.

Статистический анализ

Собранные данные были рассчитаны и проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS для Windows v.20 (SPSS Inc.). Описательную статистику использовали для описания среднего (M), стандартного отклонения (SD) и среднего значения стандартной ошибки (m) характеристик участников. Нормальность проверяли с помощью критерия нормальности Шапиро–Уилка. Для проверки равенства дисперсий использовали

критерий Левена. Многовариантный дисперсионный анализ ANOVA применяли для статистической проверки различий между тремя группами. Чтобы данные не выглядели статистически значимыми, использовали поправочный тест Бонферрони. Средние значения одной и той же переменной между двумя группами сравнивали с помощью независимого группового t -критерия. Значение p было установлено на 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под наблюдением находилось 150 больных в возрасте от 18 до 55 ($35,8 \pm 1,5$) лет в промежуточном периоде лёгкой черепно-мозговой травмы. Среди обследуемых мужчин было 72 (48%), женщин — 78 (52%).

Основные результаты исследования

В результате лечения во всех группах отмечалось достоверное снижение выраженности симптома аллодинии в среднем на 54% (рисунок).

Более выраженное снижение аллодинии мы наблюдали после применения высокочастотной (на 72,2%) и низкочастотной (на 61,1%) ТЭНС, при этом в контрольной группе регрессия аллодинии составила в среднем 28,6%.

Важно отметить, что регрессия выраженности аллодинии продолжалась в течение 2 месяцев по окончании курса ТЭНС в среднем на 22,9% ($p < 0,05$), при этом у пациентов группы фармакотерапии аллодиния сохранилась практически без динамики.

Спустя 2 месяца после лечения наблюдалось постепенное усиление аллодинии во всех группах, достигшее максимальных значений к концу 6-го месяца отдалённого периода, при этом выраженность аллодинии после ТЭНС оказалась на 21,9% ниже исходного уровня до лечения,

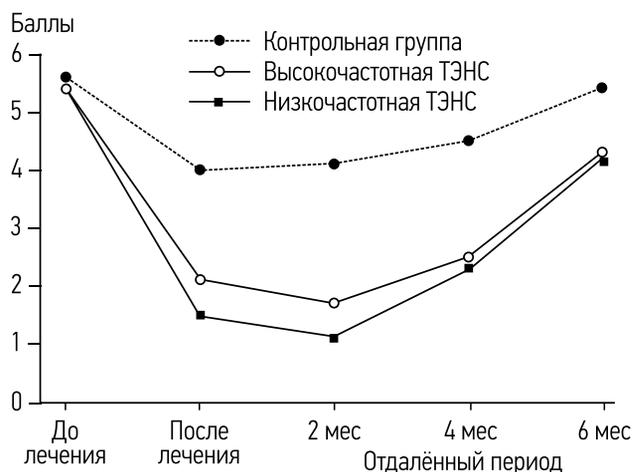


Рис. Выраженность аллодинии во всех исследованных группах по 10-балльной шкале до и после лечения и в отдалённом периоде в течение 6 месяцев.

ТЭНС — трансдермальная электронейростимуляция.

а после фармакотерапии не отличалась от полученных данных до лечения.

Если сравнивать результаты лечения при применении различных модальностей ТЭНС, можно выявить, что непосредственно после лечения выраженность аллодинии оказалась ниже на 18,2% на фоне высокочастотной ТЭНС по сравнению с низкочастотным воздействием.

На 2-м месяце отдалённого периода выраженность аллодинии продолжала снижаться более стремительно на фоне высокочастотной ТЭНС — 26,7% против 19% при низкочастотной ТЭНС.

В конце отдалённого периода не удалось выявить достоверных отличий между двумя подгруппами по выраженности аллодинии.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ТЭНС в 1,3 раза усиливает терапевтический эффект фармакотерапии при лечении нейропатической боли у пациентов с дистальной полиневропатией нижних конечностей. Максимальная регрессия аллодинии на фоне ТЭНС развивается на 2-м месяце отдалённого периода. К концу 6-месячного отдалённого периода выраженность аллодинии у пациентов после ТЭНС по сравнению с показателями до лечения в среднем на 22% ниже. У пациентов после фармакотерапии выраженность аллодинии достоверно не отличается от её выраженности до лечения.

Высокочастотная ТЭНС более эффективна, чем низкочастотная, при лечении аллодинии: на 18,2% непосредственно после лечения и на 40% в конце двухмесячного отдалённого периода. К 6-му месяцу отдалённого периода результаты лечения в обеих группах между собой достоверно не отличались.

Сравнивая результаты собственного исследования с данными других авторов, мы находим подтверждение более выраженного влияния ТЭНС на симптомы аллодинии. Так, в работах D.L. Somer с соавт. [3, 9] показано более выраженное снижение аллодинии на фоне

высокочастотной стимуляции в сравнении с низкочастотной ТЭНС. В отечественном исследовании [1] более выраженное снижение симптомов аллодинии было достигнуто на фоне комплексного применения высокочастотной и низкочастотной ТЭНС.

Ограничения исследования

Не удалось изучить эффективность ТЭНС при лечении пациентов и сахарным диабетом 1-го типа.

В данном исследовании не удалось применить метод фиктивной стимуляции (sham-electrostimulation) в качестве электростимуляционного у пациентов контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ТЭНС усиливает терапевтический эффект фармакотерапии при лечении нейропатической боли у пациентов с диабетической дистальной полиневропатией нижних конечностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declare that she has no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jensen T.S., Finnerup N.B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms // *Lancet Neurol*. 2014. Vol. 13, N 9. P. 924–935. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70102-4
2. Кукушкин М.Л. Хроническая боль // *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2010. Т. 2, № 3. С. 80–86. doi: 10.14412/2074-2711-2010-107
3. Somers D.L., Clemente F.R. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional pain syndrome type II // *Phys Ther*. 2006. Vol. 86, N 5. P. 698–709.
4. Aurilio C., Pota V., Pace M.C., et al. Ionic channels and neuropathic pain: physiopathology and applications // *J Cell Physiol*. 2008. Vol. 215, N 1. P. 8–14. doi: 10.1002/jcp.21280
5. Truini A., Garcia-Larrea L., Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms // *Nat Rev Neurol*. 2013. Vol. 9, N 10. P. 572–582. doi: 10.1038/nrneurol.2013.180

6. Jardin K., Gregersen L., Røslund T., et al. Assessment of pain response in capsaicin-induced dynamic mechanical allodynia using a novel and fully automated brushing device // *Pain Res Manag.* 2013. Vol. 18, N 1. P. 6–10. doi: 10.1155/2013/142582
7. Галстян Г.Р., Дробижев М.Ю., Суркова Е.В., и др. Боль при диабетической нейропатии — психосоматические аспекты: обзор // *Проблемы эндокринологии.* 2007. Т. 53, № 6. С. 43–47. doi: 10.14341/probl200753643-47
8. Todd A.J. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn // *Nat Rev Neurosci.* 2010. Vol. 11, N 12. P. 823–836. doi: 10.1038/nrn2947
9. Somers D.L., Clemente F.R. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats // *J Pain.* 2009. Vol. 10, N 2. P. 221–229. doi: 10.1016/j.jpain.2008.08.008
10. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain // *Pain.* 2011. Vol. 152, N 3, Suppl. P. 2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030

REFERENCES

1. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):924–935. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70102-4
2. Kukushkin M.L. Chronic pain. *Neurology, Neuropsychiatry Psychosomatics.* 2010;2(3):80–86. (In Russ). doi: 10.14412/2074-2711-2010-107
3. Somers DL, Clemente FR. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional pain syndrome type II. *Phys Ther.* 2006;86(5):698–709.
4. Aurilio C, Pota V, Pace MC, et al. Ionic channels and neuropathic pain: physiopathology and applications. *J Cell Physiol.* 2008;215(1):8–14. doi: 10.1002/jcp.21280
5. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(10):572–582. doi: 10.1038/nrneurol.2013.180
6. Jardin K, Gregersen L, Røslund T, et al. Assessment of pain response in capsaicin-induced dynamic mechanical allodynia using a novel and fully automated brushing device. *Pain Res Manag.* 2013;18(1):6–10. doi: 10.1155/2013/142582
7. Galstyan GR, Drobizhev MY, Surkova EV, et al. Pain in diabetic neuropathy — psychosomatic aspects: a review. *Problems Endocrin.* 2007;53(6):43–47. (In Russ). doi: 10.14341/probl200753643-47
8. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(12):823–836. doi: 10.1038/nrn2947
9. Somers DL, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. *J Pain.* 2009;10(2):221–229. doi: 10.1016/j.jpain.2008.08.008
10. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Аль-Замиль Мустафа Халилович, д.м.н., профессор;
e-mail: alzamil@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3643-982X>;
eLibrary SPIN: 3434-9150

Куликова Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-6895-0681>;
eLibrary SPIN: 1827-7880

Васильева Екатерина Станиславовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3087-3067>;
eLibrary SPIN: 5423-8408

Елфимов Михаил Алексеевич, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6153-9673>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Mustafa Kh. Al-Zamil, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: alzamil@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3643-982X>;
eLibrary SPIN: 3434-9150

Natalia G. Kulikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-6895-0681>;
eLibrary SPIN: 1827-7880

Ekaterina S. Vasilieva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3087-3067>;
eLibrary SPIN: 5423-8408

Mikhail A. Elfimov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6153-9673>